

Zur Wirkung von Morphin und Opiumpräparaten (Pantopon) auf den Verdauungskanal.

Von

Otto Cohnheim und Gg. Modrakowski.

(Aus dem physiologischen Institut der Universität Heidelberg.)

(Der Redaktion zugegangen am 18. Februar 1911.)

Die Einwirkung des Morphins resp. Opiums auf die Magenfunktion war wiederholt Gegenstand der Untersuchung. Teils stellten die betreffenden Forscher sich die Aufgabe, die Beeinflussung der Saftsekretion des Magens, teils die seiner Motilität zu erforschen.

Auf die älteren Angaben brauchen wir nicht näher einzugehen, da sie sich in der Arbeit von Riegel¹⁾ angeführt finden. Dieser selbst untersuchte an Hunden mit einem Pawlow-schen kleinen Magen den Einfluß von subcutan oder per rectum beigebrachtem Morphin auf die Sekretion. Er führte Hunden Milch durch die Sonde bei gleichzeitiger Injektion von Morphin ein, das er in Dosen von 0,02—0,29 g anwandte. Ebenso untersuchte er das Verhalten des Magensaftes unter dem Einflusse des Morphins an nüchternen Tieren. Bei den kleineren Dosen «schien es ihm anfänglich . . ., als ob das Morphin eher die Saftsekretion herabsetze». Bei nüchternem Magen fand Riegel in den ersten Stunden kein Sekret. Bei Dosen von 0,05—0,19 g beobachtete er eine bedeutende Sekretvermehrung, welcher, entsprechend der Größe der angewandten Dose, eine kürzere oder längere — selbst mehr als 3 Stunden — Latenzzeit voranging.

Auch am Menschen fand Riegel nach 0,01—0,02 g Morphin keine Hemmung, sondern nach Ablauf einer gewissen Zeit eine

¹⁾ Riegel, Über den Einfluß des Morphiums auf die Magensaftsekretion. Zeitschrift für klinische Medizin, Bd. XL, 1900, S. 347.

Anregung der Magensaftsekretion. Nur ganz im Beginn schien eine geringe Hemmung vorzuliegen.

Bickel und Pincussohn¹⁾ bestätigten die Beobachtungen von Riegel ebenfalls an Hunden mit kleinem Magen nach Pawlow. Sie wandten Morphin in Dosen von 0,02—0,04 g an, sowie Extr. Opii in einer Menge von 0,1 g. Letzteres regt nach den Autoren «subcutan, sowie per os die Saftbildung ziemlich unmittelbar an». Weiterhin fanden sie, daß Morphin gleichsinnig mit der Magensekretion auch die des Pankreas beeinflusse, also erst Hemmung, dann erhöhte Sekretion bewirke, während Opium nur hemmend auf das Pankreas einwirkt, die Sekretion definitiv lähmt.

Rodari²⁾ untersuchte mit der gleichen Methode wie Bickel das neue, vor einem Jahre von Sahli³⁾ in die Therapie eingeführte Opiumpräparat, das Pantopon, das sämtliche Opiumalkaloide als salzsaure Salze enthält. Er erklärte die sekretionssteigernde Wirkung des Pantopons in Dosen von 0,02 g als identisch mit der von Bickel festgestellten Opiumwirkung.

Rodari untersuchte auch die Wirkung des Pantopons auf die Motilität.

Den Einfluß des Morphins auf die Bewegungen des Verdauungskanals behandeln zahlreiche Arbeiten, die Magnus⁴⁾ in seinem Aufsatz «Die Pharmakologie der Magen- und Darmbewegungen» (Ergebn. der Physiologie, 1903) anführt.

An Hunden ist die Verzögerung der Magenentleerung nach Morphin von Hirsch entdeckt und auf eine Kontraktur des Pylorus zurückgeführt worden.

¹⁾ Bickel und Pincussohn. Über den Einfluß des Morphiums und Opiums auf die Magen- und Pankreassaftsekretion. Sitzungsberichte der Berliner Akademie der Wissenschaften, 1907, Bd. I. S. 217.

²⁾ Rodari, Experimentell-biologische Untersuchungen über Pantopon. Therapeut. Monatshefte, Bd. XXIII, 1909, S. 540.

³⁾ Sahli, Über Pantopon. Therapeut. Monatshefte, Bd. XXIII, 1909, S. 1.

⁴⁾ R. Magnus, Pharmakologie der Magen- und Darmbewegungen. Ergebn. der Physiologie, 1903, Bd. II, S. 637. — Die Bewegungen des Verdauungskanals. Ibidem, 1908, Bd. VII, S. 27—64. — Die stopfende Wirkung des Morphiums, I. u. II. Mitteilung. Pflügers Archiv, Bd. CXXV, 1906, S. 316 u. Bd. CXXII, 1908, S. 210.

Baas bestätigte diese Befunde für Hunde, Kaninchen und Menschen mit Hilfe des Nachweises der verzögerten Resorption von Jodkali.

Magnus hat an morphinisierten Hunden und Katzen die Magenbewegungen mittels der bekannten Röntgentechnik beobachtet. Die Katzen erhielten je 4—5 cg Morphinum und Kartoffelbrei mit Wismut, die Hunde 6 mg Morphinum pro Kilo und Hundekuchen.

Bei diesen großen Dosen erhielt Magnus eine viele Stunden dauernde Verzögerung der Magenentleerung, dank einer anhaltenden Kontraktion der Magenmitte, in der Gegend des Sphincter antri pylori sowie des Pylorus selbst. Das erste Auftreten von Verdauungsprodukten im Dickdarm erfolgte auch stark verspätet (12 statt 2 Stunden) beim Hunde.

Magnus erhielt den Eindruck, als ob durch diesen längeren Aufenthalt eine bessere Chymifikation des Mageninhaltes stattfände.

Edgard Zunz¹⁾ suchte letztere Beobachtung von Magnus exakt zu erweisen und studierte diese Frage eingehend an Hunden, die 4—6 mg Morphin pro Kilo erhalten hatten. Unter diesen Bedingungen fand er die Aufspaltung der Proteine weiter vorgeschritten wie in der Norm. Die Verlängerung der Aufenthaltsdauer der Speisen im Magen konnte er bestätigen.

Rodari²⁾ überzeugte sich durch Vorversuche, daß eine wässrige Methylenblaulösung von Körperwärme, die einem Hunde eingegeben wird, schon nach 3—10 Minuten aus einer Duodenalfistel ausfließt. Bei Pantoponinjektion erfolgte das Ausfließen erst nach 35—42 Minuten. Wurde das Pantopon eine Viertelstunde vor der Eingabe des Wassers injiziert, so erfolgte das erste Durchsickern erst nach 45—64 Minuten.

Am Menschen prüfte Arnsperger³⁾ die Wirkung des

¹⁾ Edgard Zunz, Contribution à l'étude de l'action de la morphine sur la digestion de la viande chez le chien. Travail du laboratoire de thérapeutique de l'Université de Bruxelles, publié par l'Académie royale de Médecine de Belgique. Bd. XX, S. 3.

²⁾ l. c.

³⁾ H. Arnsperger, Die Wirkung des Morphins auf die motorische Funktion des Magendarmkanals des Menschen. Verhandl. des deutschen Kongresses für innere Medizin, Bd. XXVII, 1910, S. 333.

Morphins auf die motorische Funktion des Magendarmkanals mit Hilfe der Durchleuchtung. Es wurde Morphin in Dosen von 0,01—0,02 g oder Tinctura Opii 15—25 Tropfen gegeben. Bei den angewandten Dosen ließ sich in der Mehrzahl der Fälle ein Einfluß so gut wie gar nicht feststellen. Eine Verzögerung des Übertrittes von Wismutbrei in das Duodenum ergab sich nur bei manchen Personen. Dagegen zeigte sich stets eine Verzögerung der Entleerungszeit des Dünndarms bis auf mehrere Stunden.

V. d. Velden,¹⁾ der ebenfalls das Verhalten menschlicher Mägen mit Röntgenstrahlen untersuchte, fand, daß kleinere Dosen, 0,005 g, in den meisten Fällen vornehmlich in der Regio pylorica die Peristaltik steigern. Bei Dosen von 0,01 ab, deutlich bei 0,02, fand er eine verlangsamte Entleerung, bis zur doppelten Zeit.

In der angeführten Literatur fallen gewisse Gegensätze auf.

Es schien uns daher, im Einverständnisse mit Herrn Professor Magnus, wünschenswert, die Wirkung des Morphiums auf den Magen mit einer Methode zu untersuchen, die gleichzeitig die Beobachtung von Sekretion und Motilität des Magens gestattete und die erlaubte, die absolute Menge des Magen- und Pankreassaftes zu bestimmen, und nicht nur Vergleichswerte zu erhalten, wie die Methoden des «kleinen Magens» und der Pankreasfistel. Hierzu erschien die Methode der seitenständigen Duodenalfistel als geeignet.

Es wurde mehreren Hunden eine solche Duodenalfistel angelegt. Die Kanülen enthielten eine Einspritzvorrichtung, die, um den Rückfluß zu verhindern, mit einem Gummischlauch, der tiefer in den Darm hineinführte, verbunden war. Um auch den Durchgang der eingeführten Nahrung durch den Dünndarm beobachten zu können, wurde den Hunden vor dem Coecum noch eine zweite Fistel mit Kanüle angelegt. Die Hunde haben wir in Dr. Bests Laboratorium operiert und wir danken Herrn Dr. Best herzlich für die Erlaubnis dazu, sowie dafür, daß er

¹⁾ V. d. Velden. Zur Pharmakologie der Magenmotilität. Verhandlungen des deutschen Kongresses für innere Medizin, Bd. XXVII, 1910, S. 339.

uns noch einige weitere, früher operierte Hunde zu einigen Versuchen überließ.

Nachdem die Methode gewählt war, mußten wir uns über die Frage der Dosierung der anzuwendenden Alkaloide klar werden. Es erschien von vornherein nicht zu erwarten, daß der Effekt der von den Pharmakologen beim Hunde angewandten ungeheueren Dosen sich ohne weiteres mit den Beobachtungen am Menschen vergleichen ließe. Durch die Ungleichheit der Dosen sind offenbar gewisse Gegensätze zwischen den einzelnen Angaben zu erklären. Um vergleichbare Resultate zu erhalten, entschlossen wir uns daher, mit kleinen Morphinumdosern, wie sie am Menschen angewandt werden, zu arbeiten.

In Vorversuchen orientierten wir uns zunächst über den normalen Ablauf der Verdauungsvorgänge an unseren Tieren.

Wir gaben unserem großen Hunde, Lady, 29 kg, eine klinische Probemahlzeit bestehend aus 250 g Schleimsuppe, 250 g Kartoffelbrei und 150 g gehacktem Beefsteak, im Gesamtgewicht von 650 g. Die Magenentleerung begann kurze Zeit nach dem Fressen: nach 5 Minuten kam bereits der erste Magenschuß und nach 10 Minuten zeigten sich auch schon feste Bröckchen. Der entleerte Mageninhalt wurde sofort durch ein Drahtnetz filtriert und durch die Einspritzvorrichtung wieder in den Darm injiziert. So bleibt das normale Reflexspiel des Schließens und Öffnens des Pylorus erhalten.

Das Tier entleerte:

in der 1. Stunde	400—500 ccm	ungefähr gemessen
» 2. »	600—700 »	
» 3. »	400— »	
» 4. »	200— »	genau gemessen.

Im ganzen wurden 1900 ccm¹⁾ aus der Fistel entleert, davon 135 g fester Rückstand. Ziehen wir die Menge des Eingeführten = 670 g ab, so bleiben als Leistung der Verdauungsdrüsen (Magen-, Pankreassaft, Galle) 1230 ccm übrig. Die Entleerungszeit betrug im ganzen 3 Stunden 40 Minuten.

¹⁾ Zwischen Gramm und Kubikzentimeter wurde ein Unterschied nicht gemacht.

Die Zahlen stimmen auf das genaueste mit den von Cohnheim und Dreyfus¹⁾ für die Probemahlzeit angeführten überein.

Da wir uns später veranlaßt sahen, statt einer ganzen, manchmal nur eine halbe Probemahlzeit zu verabreichen, so sei schon hier angeführt, daß sich dann alle Zahlen ungefähr auf die Hälfte erniedrigen. Nach der halben wie der ganzen Mahlzeit erschien der erste breiige Kot 3—4 Stunden nach dem Fressen in der hinteren Fistel, die unmittelbar vor dem Coecum lag. Dasselbe Tier erhielt nun mit der gleich zusammengesetzten Probemahlzeit 0,01 g Morphin. hydrochl. ver-rührt. Das Resultat war folgendes: Ebenso wie normal zeigten sich nach 4 Minuten Magenschüsse, und nach 7 Minuten erschienen die ersten festen Partikel. Die Saftabsonderung betrug in der 1. Stunde 346 ccm, in der 2. Stunde 404 ccm, in der 3. Stunde 430 ccm und in der 4. Stunde 150 ccm. Auffallend hoch war die Menge des Festen, die 270 g betrug. Da die Probemahlzeit 730 g wog, so wurden im ganzen 870 g Saft sezerniert in einer Zeit von 4 Stunden. Die Ausstoßung der festen Partikel erfolgte entschieden rascher als in der Norm, dem Aussehen nach in wenig verändertem Zustande, also ganz anders als Magnus und Zunz es bei ihren großen Dosen beobachteten. Wir machten nun mit einem Opiumpräparat, dem Pantopon, einen Versuch. Es wurden 0,02 g Pantopon, die einen Gehalt von 0,01 Morphin haben, wieder in der Probemahlzeit gelöst, verabreicht. Auch hier war die Saftabsonderung viel geringer als in der Norm, da sie im ganzen nur 717 betrug. Die Menge des Festen war bei diesem Versuch 220 g, die Entleerungszeit des Magens war um über eine Stunde verlängert: sie dauerte 5 Stunden, während der durch Eosingabe kenntlich gemachte erste Kot von der Probemahlzeit etwa nach 4 Stunden am Ausgang des Dünndarms erschien, also — wie in der Norm.

Wir schlossen nun einen Versuch mit Opiumtinktur an, die in der Menge von 1 g, also wieder etwa 0,01 Morphin

¹⁾ Cohnheim und Dreyfus, Zur Physiologie und Pathologie der Magenverdauung. Diese Zeitschrift, Bd. LVIII, S. 62.

entsprechend, der Probemahlzeit beigemischt wurde. Dieser Versuch fiel in mancher Beziehung abweichend von den vorhergehenden aus, jedoch erst in seinem späteren Verlauf: Die Magenschüsse setzten nach 3 Minuten ein, nach 28 Minuten kamen die ersten Brocken. Die Saftabsonderung ergab folgende Zahlen:

In der 1. Stunde	400 ccm
2. „	455
3. „	290

Um diese Zeit war bereits fast der ganze feste Rückstand aus dem Magen entleert, sodaß ein rasches Ende des Versuches erwartet wurde, der dann, wie die früheren, gegenüber der Norm eine erhebliche Saftverminderung und Vermehrung des Festen ergeben hätte. Doch es kam anders. In der vierten Stunde setzte plötzlich eine dünnflüssige reichliche Absonderung ein, die fast gar kein Festes enthielt. Doch waren im Magen noch geringe Reste festen Rückstandes zurückgeblieben, die erst gegen Ende des Versuches zum Vorschein kamen. Ferner trat uns hier — von der 4. Stunde nach der Probemahlzeit ab — zum ersten Male eine eigentümliche Erscheinung beim Zurückspritzen des filtrierten Sekretes entgegen. Die Einführung erfolgte mittels einer Bürette. Bisher hatten wir nach Maßgabe der Öffnung des Quetschhahnes ein mehr oder minder rasches, im allgemeinen aber gleichmäßiges Einfließen beobachtet. Nur ab und zu stand das Flüssigkeitsniveau einen Augenblick still. Ein Rückfluß des Eingeführten aus der vorderen Kanüle fand nur bei sehr schneller Injektion von großen Mengen statt.

Ganz anders bei diesem Versuche. Der Einfluß stockte auffallend oft, wobei das Niveau der Flüssigkeit in der Bürette um 7 und mehr Zentimeter erhoben wurde, obwohl es schon an sich 20—30 cm über dem Darm stand. Es war ganz offenbar, daß der Dünndarm sich kontrahierte und die Flüssigkeit nicht aufnahm, was auch ihr massenhaftes Rückfließen durch die Duodenalfistel bewies. Es flossen im Durchschnitt von 100 ccm etwa 80 zurück. Infolgedessen war es ganz unmöglich, die Saftsekretion genau zu bestimmen. Diese dauerte im

ganzen 6 Stunden und dürfte vielleicht die Menge wie beim Normalversuch erreicht haben, keinesfalls aber mehr. Der feste Rückstand betrug 280 g, was dem Morphinversuche entspricht. Der erste Kot erschien am Ausgang des Dünndarms nach 4 Stunden 20 Minuten, auch ungefähr der Norm entsprechend. Wenn wir aber bedenken, daß noch in der sechsten Stunde feste Partikel erschienen, die dann ihrerseits auch erst in 3—4 Stunden den Dünndarm durchwandern, so ist klar, daß die Fortbewegung durch den Dünndarm mindestens um ebensoviel, wie die aus dem Magen, verschoben wurde. Die verstärkte Darmkontraktion ist von Pal¹⁾ gesehen worden. Wir beobachteten Hemmungswirkung beim Flüssigkeitseinlauf in den Darm noch öfters, bei etwas größeren Dosen von Morphin oder Pantopon stets stark ausgeprägt.

Die bei den Opiumpräparaten gegenüber dem Morphinum manifeste Verlangsamung der Magenentleerung suchten wir zunächst auch für die subcutane Injektion, zu der sich das Pantopon sehr gut eignet, zu kontrollieren.

Der Hund Lady erhielt also 0,02 g Pantopon subcutan beigebracht: Das Tier erbrach nichts darauf, gab aber durch Kau- und Leckbewegungen das Bestehen einer Nausea kund. Die ihm vorgesetzte Probemahlzeit weigerte er sich erst zu fressen, tat es erst nach 40 Minuten. Obgleich die Pantopondosis für den großen Hund durchaus als eine kleine zu bezeichnen war, war das Tier doch schlaftrunken und ganz auffallend ungeschickt beim Fressen. Auch fiel der Hund nachher sofort in Schlaf und zeigte deutliche Erscheinungen von Katalepsie. 20 Minuten nach Verzehren der Probemahlzeit kamen Magenschüsse und nach weiteren 5 Minuten auch schon die ersten Brocken. Nach etwa 4 Stunden hörte die Entleerung des Festen auf, und es begann wieder jene schon beim Opium beobachtete dünnflüssige Sekretion.

Die Absonderung betrug in der:

1. Stunde	157 ccm	3. Stunde	264 ccm
2. »	252 »	4. »	290 »

¹⁾ J. Pal. Über eine typische Wirkung der Körper der Morphingruppe. Zentralblatt für Physiologie, 1902, Bd. XVI, S. 68.

Nun setzte die dünnflüssige Sekretion ein:

5. Stunde 502 ccm

6. » 204 »

7. » 135 »

Der feste Rückstand betrug 150 g, sodaß im ganzen, da die Probemahlzeit 625 g betrug, 1265 g Saft produziert wurden. Die Dauer betrug 6¹/₂ Stunden. Kot erschien in der hinteren Fistel nach 4 Stunden.

Fast der ganze feste Rückstand erschien in den ersten 4 Stunden, darauf folgte reine Flüssigkeit — und erst wieder nach 2 Stunden die letzten Reste des Festen.

Dieses eigentümliche Einsetzen einer profusen Sekretion zu einer Zeit, wo bereits der größte Teil des Mageninhaltes ausgestoßen und in der Norm der Magen überhaupt schon leer war, veranlaßte uns, Versuche mit halben Probemahlzeiten zu machen, um so eine Trennung der digestiven Magensekretion und der später erfolgenden zu erhalten, da die halbe Probemahlzeit den Magen schon in 2 Stunden verlassen sollte.

Einem kleineren Hunde, Minka, 20 kg, wurde eine halbe Probemahlzeit von 318 g gegeben, nachdem er 8 Minuten vorher 0.0085 g Morphin. hydrochlor. subcutan erhalten hatte.

Die Saftabsonderung erfolgte unmittelbar nach dem Fressen, nach 16 Minuten erschienen Magenschüsse mit Brocken. Dabei war das Tier deutlich narkotisiert.

Es wurden sezerniert:

In der 1. Stunde 158 ccm

» » 2. » 142 »

dann erfolgte plötzlich wieder die dünnflüssige Sekretion:

In der 3. Stunde 356 ccm.

Gegen Ende der 2. Stunde schien bereits alles Feste entleert zu sein, doch kam nach einer halbstündigen Pause, in der nur Saft ausfloß, doch wieder fester Inhalt. Es war uns also nicht gelungen, durch Verabreichung einer kleineren Mahlzeit die durch diese bedingte Sekretion von der später folgenden Absonderung zu trennen. Die Menge des festen Rückstandes betrug 124 g gegen etwa 50—60 g in der Norm. Der Rückstand war nur wenig vom Magen weiter verarbeitet worden

und sah fast noch ganz wie das Eingeführte aus. Die 3 stündige Sekretionsdauer ist länger wie normal.

Es wurde nun an demselben Hunde noch ein Versuch mit 0,02 g Pantopon per os gemacht, indem er es mit einer ganz kleinen Probemahlzeit von nur 240 g gemischt verzehrte. Hier setzte die Saftabsonderung unmittelbar nach dem Fressen ein und schon nach 5 Minuten kamen die ersten Brocken.

Es wurden sezerniert:

In der 1. Stunde 250 g

„ „ 2. „ 136 „

Die Menge des Festen betrug 154 g, die Gesamtsekretion nur 300 ccm.

Fassen wir das bisher Beobachtete zusammen, so läßt sich folgendes sagen: Kleine Dosen von Morphin und Pantopon per os, sowie von Morphin subcutan, wie sie beim Menschen verwandt werden, machen kaum eine Hemmung der Magenentleerung, setzen dagegen die Saftabsonderung erheblich herab. Demgemäß erscheint auch viel mehr fester Rückstand wie in der Norm, der auch schlechter chymifiziert ist.

Das Gros des festen Mageninhaltes wird in dieser Zeit entleert, dann aber tritt eine starke dünnflüssige Sekretion auf, die noch etwa 2 Stunden anhält und einige Reste der Probemahlzeit zutage fördert. Im ganzen wird durch die nachträgliche Sekretion die Magenentleerung um über 2 Stunden verzögert.

Wir haben es also hier mit 2 scharf voneinander gesonderten Einwirkungen auf die Magensekretion zu tun.

1. Eine Hemmung resp. Verminderung der auf Reize entstehenden Sekretion;

2. einer Sekretionshervorrufung, die durch das Morphin resp. Opium selbst nach einer gewissen Zeit bewirkt wird. Um die letztere Wirkung rein studieren zu können, mußten Versuche am nüchternen Tiere vorgenommen werden.

Der Hund Lady erhielt eine subcutane Injektion von 0,01 Morphin. hydrochlor. Darauf erfolgte Nausea, Erbrechen von etwas Schleim, danach deutliche Narkose mit Erscheinungen

von Katalepsie. Aus der Fistel erscheint lange Zeit keine Spur von Sekret. Erst nach $1\frac{1}{2}$ Stunden beginnen sich Tropfen zu zeigen und im Verlauf von $\frac{3}{4}$ Stunden werden 91 ccm Saft von 66 Acidität, was auf Vermischung mit Pankreassaft hinweist, abgesondert.

Als diesem Tiere einmal eine größere Dose von 0,05 Morph. hydrochl. injiziert wurde, erschien die Sekretion erst nach $2\frac{1}{2}$ Stunden. Dieser Versuch war insofern interessant, als das Tier nicht nüchtern war. Nach Öffnung der Fistel entleerten sich regelmäßige Schüsse von Magensaft mit Hundekuchen. Nach der Morphininjektion wurde der größte Teil des Mageninhaltes ausgebrochen, dann fand in Übereinstimmung mit den Angaben von Magnus, die sich auf größere Morphindosen beziehen, eine komplette Sistierung der Magenentleerung für $2\frac{1}{2}$ Stunden statt; darauf begann der Magen wieder zu arbeiten. Es kamen nur ganz geringe Reste von Hundekuchen und Sekret in einer Menge von 72 ccm in der 3. Stunde und 102 ccm in der 4. Stunde, von der Morphiuminjektion ab gerechnet, zutage. Es wurden also im ganzen 174 ccm Saft sezerniert.

Versuche mit Pantopon am nüchternen Tiere ergaben eine erhebliche stärkere Sekretion. Der Hund Minka erhielt 0,02 Pantopon subcutan, worauf er nach 9 Minuten Schleim und Wasser erbrach, deshalb gaben wir ihm nach $\frac{1}{2}$ Stunde nochmals 0,01 Pantopon. Schon in der Zwischenzeit zwischen beiden Injektionen entleerte sich Pankreassaft und Galle, sowie ab und zu auch etwas Magensaft aus der Fistel. Richtig in Gang kam die Sekretion jedoch erst etwa eine Stunde nach der 1. Injektion und zwar setzte dann eine ziemlich starke Absonderung ein, die betrug:

In der 2. Stunde nach der Injektion	172 ccm,
» » 3. » » » » »	127 »
» » 4. » (nur $\frac{1}{2}$ Stunde)	38 »
	337 ccm.

Die Acidität war 116 in der 1., 103 in der 2. Stunde, was auf nur geringe Beimengungen von Pankreassaft hinweist.

Um die Frage zu lösen, ob nicht etwa die Magensekretion sofort nach der Injektion beginne, aber durch Pylorospasmus im Magen zurückgehalten werde, nahmen wir noch Versuche an einem Magenstielhunde vor. Es handelte sich um ein ganz kleines Tier, woraus sich die relativ kleineren Sekretmengen erklären.

Der Hund erhielt zunächst 0,005 Morph. hydrochl. subcutan injiziert. Erst nach einer Stunde begannen sich Tropfen aus der Fistel zu entleeren.

Es wurden Saft produziert:

In der 1. Stunde 52 ccm

» 2. » 46 »

Dann hörte die Sekretion auf: dieselbe wurde durch Schleimabsonderung eingeleitet und beendet. Die Acidität des Saftes war 118.

Es zeigte sich also, daß Morphin erst nach einer Stunde oder auch längerer Zeit — abhängig von der Dose — die Absonderung von Magensaft hervorruft.

Wir probierten nun die — im Hinblick auf die geringe Größe des Tieres — nicht extrem kleine Dose von 0,005 Pantopon, erhielten jedoch im Anschluß daran nur die Absonderung von etwa 12 ccm sauren Schleimes.

0,015 Pantopon bewirkten dagegen bereits eine ziemlich lebhaft, im Gegensatz zum Morphin schon nach 17 Minuten einsetzende Sekretion, die 4 Stunden anhielt.

Es wurden sezerniert:

In der 1. Stunde: 19 ccm

» 2. » 22 »

» 3. » 36 »

» 4. » 24 »

Die Acidität wechselte von 120—150. Im ganzen wurden 101 ccm abgesondert. Um festzustellen, ob auch bei größeren Dosen von Pantopon die Magensaftsekretion früher wie bei Morphin einsetzt, wurde noch ein Versuch mit 0,04 g Pantopon gemacht. Hier begann die Sekretion bereits nach 3 Minuten und erreichte folgende Zahlen:

In der 1.	Stunde:	21	ccm
» » 2.		20	»
» » 3.		44	»
» » 4.		22	»
» » 5.		25	»
» » 6.		7	»
» » 6 ¹ / ₂ .		5	»

Also im ganzen 144 ccm in 6¹/₂ Stunden.

Die Acidität war 114.

Die Versuche am Magenfistelhund ergaben, daß Morphin erst nach längerer Zeit, während Opiumpräparate (Pantopon) sofort die Sekretion von Magensaft bewirken, wie das bereits Bickel und Pincussohn, sowie Rodari am kleinen Magen beobachtet hatten. Die Aciditätszahlen zeigen, daß es sich um reinen Magensaft handelte.

Das Auftreten von so stark saurem Magensaft nach Morphin- und Opiumpräparaten, selbst bei Anwendung kleiner Dosen kann z. B. bei geschwürigen Prozessen im Magen oder Duodenum äußerst unangelegentlich sein. Es wird sich empfehlen, in solchen Fällen die Präparate mit einer Mahlzeit oder — falls das nicht angängig — in Kombination mit einhüllenden, säuretilgenden Mitteln zu verabreichen. Bei Opiumpräparaten müßten diese Mittel gleichzeitig, bei Morphin etwa eine Stunde später verabreicht werden.

Außer der Magenwirkung suchten wir noch einiges über den Einfluß von Morphin resp. Opium auf den Dünndarm zu erfahren. Daß die Zeit des Erscheinens des ersten Chymus am Ausgang des Dünndarmes nicht verändert wurde, ist bereits erwähnt. Wir untersuchten weiter den Durchfluß von Wasser und Kochsalzlösung, die in die Duodenalfistel eingeführt wurden, fanden hier jedoch auch keine Unterschiede. Nur traten bei größeren Dosen die bereits beschriebenen Rücklauferscheinungen auf, die es manchmal überhaupt unmöglich machten, das gleiche Quantum Flüssigkeit wie in der Norm in den Darm hineinzubringen. Zum Belege seien die folgenden Versuche angeführt:

Dem Hund «Duschka» ca. 15 kg wurde durch die Duo-

denalfistel langsam physiologische Kochsalzlösung eingeführt und zwar 400 ccm in 20 Minuten. Dabei flossen 255 ccm aus der hinteren Fistel wieder heraus. Darauf erhielt der Hund 0,01 Morphin. hydrochlor. injiziert, 38 Minuten später wurde der gleiche Versuch wiederholt mit dem Resultate, daß 275 ccm physiologische Kochsalzlösung aus der hinteren Finstel kamen. Bei nochmaliger Wiederholung nach einer Stunde 49 Minuten ergaben sich 238 ccm, also ziemlich die gleichen Mengen. Auch zeitlich zeigte sich keine Differenz, die etwaige Zufälligkeiten übersteigt.

Ein anderes Mal erhielt derselbe Hund 380 ccm lauwarmes Wasser in 20 Minuten durch die Duodenalfistel, was glatt resorbiert wurde. Dann wurde 0,01 Pantopon injiziert und der Versuch wiederholt, wobei 27 ccm Wasser aus der hinteren Fistel austropften. An anderen Hunden hatten die Versuche den gleichen Erfolg.

Auch Schrotbrot, das den Magen und Darm schnell durchwandert, erschien zu normaler Zeit am Ende des Dünndarms.

Bei Einbringung von Salzsäure in das Duodenum ergaben sich folgende Resultate:

In der Norm erhielten wir an verschiedenen Hunden stets etwa ebensoviel Pankreassaft mit Galle gemischt, aus der Fistel, wie vorher 0,25% HCl eingeführt worden war, während nach Morphin abhängig von der Dose und der Einführungszeit der HCl nach der Injektion des Alkaloides — eine Verminderung oder ein vollständiges Ausbleiben der Pankreassekretion erfolgte.

Ein Hund von 15 kg produzierte auf 40 ccm 0,25% HCl — 33 ccm Pankreassaft und Galle —, 10 Minuten nach einer Injektion von 0,01 Morphin. hydrochlor. folgten auf 40 ccm der gleichen Säure nur 23 ccm Saft. In einem zweiten Versuche kamen 25 Minuten nach Injektion von 0,05 Morphin auf 40 ccm 0,25% HCl nur 20 ccm Pankreassaft und 1 resp. 3½ Stunden später erfolgte nach Säureeinführung in das Duodenum überhaupt keine Sekretion.

Ähnliches wurde in mehreren Versuchen an dem Hunde Lady beobachtet.

Die von Bickel und Pincussohn beobachtete Hypersekretion des Pankreas ist offenbar auf die Wirkung des Magens zu beziehen.

Da jedoch am Duodenalfistelhunde die Absonderung des Pankreassaftes naturgemäß nicht rein zur Beobachtung kommen kann, so beschlossen wir, die Einwirkung des Morphins auf die Pankreasfunktion auch noch an der temporären Fistel zu untersuchen.

Wir führten einem mittelgroßen mit Äther narkotisierten Hunde in der üblichen Weise eine Kanüle in den einen Ausführungsgang des Pankreas ein. Eine Spontansekretion war, da das Tier sich im Hungerzustande befand, kaum zu beobachten.

10 ⁵³ 22 ccm	¹ 10-n-HCl ins Duodenum:	0,9 ccm Saft
11 ¹⁶ 20	› Darmschleimhautextrakt intravenös	2,6
11 ³⁷ 22	› HCl ins Duodenum:	0,7—0,9
12 ⁰ 10 cg	Morphin subkutan:	
12 ²⁷ 3	› › › ›	Keine Sekretion
12 ⁴⁷ 22 ccm	HCl ins Duodenum:	0,1
17 20	› Extrakt intravenös:	0,9
2 ⁴⁶ 22	› HCl ins Duodenum:	0,4
3 ⁷ 20	› Extrakt intravenös:	2,6

Es ergab sich also, daß durch das Morphin auch unter diesen Bedingungen eine deutliche Hemmung der Pankreassekretion stattfand, die aber trotz der großen Dosis nur 2 bis 3 Stunden anhielt. — An dem Experiment ist die geringe absolute Menge des Saftes gegenüber den Fistelversuchen bemerkenswert. Weiterhin scheint, wenn man nach einem einzelnen Experiment urteilen will, die Wirkung der Salzsäure vom Duodenum aus stärker beeinflußt zu sein, als die Wirkung des intravenös eingespritzten Extraktes der Darmschleimhaut. Die Wirkung des Morphins auf das Pankreas verdient auch bei der Diskussion über die Art der Erregung des Pankreas vom Darm her (Theorien von Bayliss und Starling und Popielski) studiert zu werden, was an anderer Stelle geschehen soll.¹⁾

¹⁾ Anmerkung bei der Korrektur: Während des Druckes erhielten wir eine Arbeit von Jakowicki. Lwowski Typotnik lekarski 1911.

Zum Schluß sei noch erwähnt, daß wir die Morphinausscheidung in den Magen resp. Darm nach subcutaner Injektion fortdauernd mit dem Fröhdeschen Reagens verfolgten. Wir stellten, was ja schon aus den Untersuchungen von Alt bekannt ist, fest, daß wenige Minuten nach der Injektion Morphin im Magen zur Ausscheidung gelangt. Wir fanden es dann, solange die Sekretion dauerte, im Magensaft, also sowohl in der ersten, wie auch der sechsten und siebenten Stunde.

Ferner beobachteten wir, daß auch der Pankreassaft sowohl bei den Fistelhunden, wie in dem zuletzt beschriebenen akuten Experiment, eine starke Reaktion mit dem Fröhdeschen Reagens gab. Morphin wird also auch mit dem Pankreassaft ausgeschieden und zwar auch dann, wenn es keine Spontansekretion bewirkt.

Schlußfolgerungen.

Das Morphin und das Opium machen in Dosen von 1 cg bei einem großen Hunde keine Verlangsamung der Magenentleerung. Sie bewirken dagegen eine sehr beträchtliche Hemmung der Magensaftsekretion, sodaß der Mageninhalt weniger weit verdaut den Magen verläßt und der Dünndarm mehr Festes, dagegen sehr viel weniger Flüssigkeit erhält. Im Gegensatz zu der Sekretionsverminderung auf Reiz steht die starke Spontansekretion des Magens die in den späteren Stunden durch das Morphin bewirkt wird. Es scheint, daß die Summe der Opiumalkaloide eine frühere und stärkere Spontansekretion bewirkt, als das Morphin allein, indessen möchten wir mit dieser letzten Schlußfolgerung vorsichtig sein, da verschiedene Dosen bei verschiedenen Hunden auffallend verschieden wirken. Vergleicht man Hunde verschiedener Größen, so ist es sehr ungewiß, welche Dosen man untereinander vergleichen soll. An ein und demselben Hunde aber kann man nicht viele Versuche machen, weil die eintretende Gewöhnung die Dosierung verschiebt.

Nr. 10 (polnisch). Der Autor fand ebenfalls die Hemmung der Pankreassekretion durch Morphin, und er fand ebenfalls, daß die Salzsäurewirkung vom Duodenum stärker beeinflusst (ganz aufgehoben) wird als die Wirkung intravenös eingeführter Darmextrakte.

Außer der Magensaftabsonderung wird auch die des Pankreassaftes, wie schon Bickel beobachtet hat, vermindert und zwar ist diese Verminderung nicht nur auf Rechnung der geringeren Salzsäuremenge im Duodenum zu setzen, das Morphin greift vielmehr das Pankreas direkt an.

Eine Beeinflussung des Transportes von Festem und Flüssigem durch den Dünndarm haben wir nicht feststellen können, wenigstens nicht in den ersten Stunden. Was nun die therapeutische Wirkung des Morphiums als Stopfmittel anlangt, so kann die bedeutende Verringerung der Flüssigkeitsmenge im Dünndarm zur Erklärung herangezogen werden, indessen halten wir es für prinzipiell unzulässig, aus Versuchen am gesunden Tier hier Schlüsse zu ziehen. Wir glauben vor allem aber aus den vorliegenden Untersuchungen die Brauchbarkeit der Methodik der seitenständigen Darmfisteln gezeigt zu haben. Die reine Tätigkeit eines einzelnen sezernierenden Organs wird man besser am kleinen Magen, an der Pankreas- oder Gallenfistel studieren können, das Zusammenwirken der Organe aber besser an den Darmfisteln.