

Inaugural Dissertation zur Erlangung der Würde eines Doktors der Medizin
der hohen Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Zur Wirkung des Morphiums auf den Eiweißstoffwechsel

Hans Völker

 Springer

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Hamburg
Direktor Prof. Dr. Bornstein
(Allg. Krkhs. St. Georg)

Zur Wirkung des Morphiums
auf den
Eiweißstoffwechsel

INAUGURALDISSERTATION

zur
Erlangung der Würde eines Doktors der Medizin
der
hohen medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Vorgelegt von
H A N S V Ö L K E R
approb. Arzt
aus Langenhagen bei Hannover

1 9 2 6

Referent: Prof. Dr. Bornstein.

ISBN 978-3-662-38953-9

ISBN 978-3-662-39906-4 (eBook)

DOI 10.1007/978-3-662-39906-4

Zur Wirkung des Morphiums auf den Eiweißstoffwechsel.

Von

Hans Völker.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Hamburg,
Krankenhaus St. Georg.)

(Eingegangen am 29. April 1926.)

In einer Arbeit aus unserem Institut von *K. Holm*: „Zur Wirkung des Morphiums auf die Zusammensetzung des Blutes und den Kohlehydratstoffwechsel“¹⁾ konnte gezeigt werden, daß die von verschiedenen Autoren²⁾ auf die mannigfachste Weise nachgewiesene verzögerte Entleerung des Magens nach Morphium tatsächlich die Ursache für die von *Klercker*³⁾ beobachtete Hemmung der alimentären Hyperglykämie ist. Die nach peroraler Dextrosegabe auftretende alimentäre Hyperglykämie und die sich daran anschließende Verbrennung von Kohlehydrat im Organismus trat bei vorheriger Injektion von Morphium wesentlich später als gewöhnlich auf (1 ¼ bis 4 ½ Stunden), während bei Zuführung der Dextrose durch eine Duodenalsonde ins Duodenum trotz vorheriger Morphiumgabe eine Verzögerung des Blutzuckeranstiegs oder des Beginns der Verbrennung nicht nachzuweisen war. Diese Morphiumwirkung ist also nicht eine im Kohlehydratstoffwechsel selber angreifende, sondern lokal mechanischer Natur, indem sie den Pylorus auf längere Zeit verschließt. Andererseits besitzt das Morphium aber doch eine Wirkung auf den Kohlehydrathaushalt, da es von einer gewissen Dosis an eine toxische Hyperglykämie hervorruft, die dadurch das Bild der gehemmten alimentären Hyperglykämie trüben kann, und außerdem wird durch die Herabsetzung der Erregbarkeit des Atemzentrums und die so hervorgerufene Änderung des respiratorischen Quotienten die Beurteilung des Beginns der Kohlehydratverbrennung eine schwierigere.

Den langdauernden Verschuß des Pylorus durch Morphium kann man noch auf einem anderen Wege nachweisen. Bedient man sich nämlich der Eiweißstoffe, so hat man in der steigenden Reststickstoffkonzentration des

¹⁾ Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **37**, 81, 1923.

²⁾ *Hirsch*, Zentralbl. f. inn. Med. 1901, S. 33; *Magnus*, Arch. f. d. ges. Phys. **122**, 210, 1908.

³⁾ Diese Zeitschr. **62**, 1914.

Blutes und in der spezifisch-dynamischen Wirkung auf den Gaswechsel zwei deutliche Indikatoren dafür, ob das Eiweiß in den Darm und von dort aus zur Resorption gelangt ist, oder über die normale Zeit hinaus im Magen zurückbehalten ist. *V. Bergmann* und *Langstein*¹⁾ haben schon 1905 eine Erhöhung des Rest-N nach Fleischzufuhr wahrscheinlich machen können, ohne allerdings infolge der noch nicht ausgebildeten Methodik ähnliche Zahlen wie die heute geltenden zu erhalten; später als die Untersuchungstechnik verfeinert war, sind dann von verschiedenen Autoren [*Lusk*²⁾, *Rapport*, *Weiss*, *Czonka*³⁾] Arbeiten veröffentlicht, die das Gebundensein der spezifisch-dynamischen Wirkung der Eiweißstoffe an eine Erhöhung des Rest-N-Spiegels oder einer seiner Komponenten im Blute aufzeigen. Allerdings sind die Beziehungen zwischen der Größe der spezifisch-dynamischen Wirkung und der Höhe des Rest-N-Anstiegs im Blute nicht absolut eindeutig. Das nur im großen Parallelgehen beider Vorgänge zeigt eine Arbeit von *R. Liebeschütz-Plaut* und *H. Schadow*⁴⁾, in der aber ausschließlich der Aminosäurespiegel untersucht ist. In der hier bearbeiteten Fragestellung interessierten nicht so sehr die quantitativen Beziehungen als vielmehr die tatsächliche Koppelung.

Die Versuche wurden an kräftigen, mittelgroßen und großen, zu Respirationsversuchen brauchbaren Hunden angestellt, die vor dem Versuch 18 bis 24 Stunden nüchtern geblieben waren.

In vier Versuchsreihen wurde der Eiweißstoffwechsel und seine Beeinflussung durch Morphium untersucht:

1. In der ersten wurde der normale Ablauf der Erhöhung des Reststickstoffspiegels und der spezifisch-dynamischen Wirkung nach der Eiweißfütterung beobachtet;
2. wurde der Einfluß von Morphium auf den normalen Ablauf festgestellt;
3. wurde das Verhalten bei Fütterung durch eine Duodenalfistel und
4. bei Fütterung durch eine Duodenalfistel nach Morphiuminjektion verfolgt.

Über die angewandten Techniken ist folgendes zu sagen: Zur Rest-N-Bestimmung im Blute wurde die von *Bang*⁵⁾ angegebene Mikromethode benutzt, die der geringen benötigten Blutmenge wegen bei den Serienversuchen vorgezogen wurde. Sie ist zwar nicht sehr bequem und schnell, ergab aber bei je vier Parallelbestimmungen durchaus befriedigende Resultate, deren Fehlergrenze der von *Bang* angegebenen gleichkommt. (Die Blutzuckerbestimmungen wurden ebenfalls nach *Bang* in vier Parallelbestimmungen gemacht.) Zu den Gaswechselversuchen wurde der *Zuntz-Geppertsche* Respirationsapparat benutzt. 200 bis 250 g ganz mageres, stets vom Bein stammendes, praktisch von Sehnen befreites, mehrfach durch die Fleischmaschine gegebenes und längere Zeit gekochtes Rindfleisch

1) Hofmeisters Beitr. 6, 27, 1905.

2) Journ. of biol. Chem 13, 1912.

3) Ebendasselbst 60, 1924.

4) Deutsch. Arch. f. klin. Med. 148, 214, 1925.

5) Mikromethoden. Leipzig, Bergmann, 1916.

wurde im Mörser zu einer feinen Emulsion verrieben, so daß man es den Hunden (je nach der Versuchsanordnung s. unten) durch eine dünne Sonde in den Magen oder durch eine Duodenalfistel ins Duodenum geben konnte.

I. Um einen Überblick über die normalen Verhältnisse zu gewinnen, die bei Hunden nach der Fütterung mit Fleisch eintreten, wurden neun Versuche angestellt, sieben davon (Nr. 3 bis 7, 15, 16) als Respirationsversuche. Zwei Versuche (Nr. 15, 16) wurden an einem Hunde mit Duodenalfistel gemacht (s. unten); sie unterscheiden sich in keiner Beziehung von denen an normalen Hunden und können ihnen darum völlig gleichgerechnet werden. Die gefütterte Fleischmenge, die überhaupt zu allen Versuchen benutzt wurde, betrug, wie gesagt, zwischen 200 bis 250 g, meist war es Rindfleisch, mehrere Male jedoch war infolge der Zeitverhältnisse nur Pferdefleisch oder Hundefleisch zu erhalten. Das ist jedesmal im Versuchsprotokoll (s. Anhang) angegeben. Es sei gleich hier bemerkt, daß sich zwischen den verwandten Fleischsorten kein erkennbarer Unterschied im Ablauf der Versuche ergab. Mit Ausnahme von vier Versuchen (Nr. 1 bis 4) wurde ja auch die Fleischmahlzeit stets durch die Sonde gegeben, so daß die Abneigung der Hunde gegen Hundefleisch nicht in Erscheinung treten konnte.

Der Rest-N-Spiegel des Blutes verhielt sich nun folgendermaßen: Das Ausgangsniveau liegt zwischen 20 bis 30 mg N. Es ist relativ konstant für die mehrfach benutzten Tiere und schwankt nur innerhalb von 3 bis 5 mg. Von den 19 Versuchen haben drei einen hiervon deutlich verschiedenen Ausgangspunkt. Zweimal wurde unter 20 mg als Anfangswert gefunden (Nr. 2, 14) einmal über 30 mg (Nr. 4). Ein Grund konnte hierfür nicht gefunden werden, ein Analysenfehler ist unwahrscheinlich; aus anderen Versuchen an Patienten, die einen um 6 bis 7 mg schwankenden Anfangswert aufwiesen, wenn eine Koständerung voraufgegangen war, ist vielleicht der Schluß berechtigt, daß solche Änderung auch hier die Ursache für das Schwanken abgeben hat, wengleich die Ernährung der Hunde möglichst gleichmäßig gestaltet wurde. Sie erhielten die Abfälle der großen Krankenhausküche, meist Reis, Gemüse, Kartoffeln und eine Handvoll Sehnen- und Fleischreste.

Eine halbe Stunde nach der Fütterung ist noch keine sichere Änderung im Rest-N-Spiegel des Blutes zu sehen, erst nach ungefähr 60 Minuten tritt ein Steigen um 3 bis 10 mg in sieben Versuchen ein, zwei (Nr. 4, 7) bleiben noch auf dem Ausgangspunkt. Einer (Nr. 6) hat mit 10 mg Steigerung seinen höchsten Wert schon erreicht. Nach 2 Stunden ist die Kurve weiter gestiegen, jetzt sind in allen neun Versuchen die Werte wesentlich erhöht, um 5 bis 14 mg, in einem Falle (Nr. 2) sogar um 27 mg. Nach weiteren 2 Stunden sind die Werte noch hoch. Während nach den ersten 2 Stunden sechs von neun Versuchen den Höhepunkt hatten, erreichen zwei (Nr. 3, 5) erst jetzt den höchsten Wert (9 und 12 mg höher als der Anfangswert). Nach 6 Stunden sind alle Werte niedriger, um nach 8 Stunden in vier von sechs Versuchen den Ausgangspunkt wieder zu erreichen. Im Durchschnitt ist der höchste Wert nach der zweiten Stunde bei einer Steigerung um etwa 12 mg erreicht. Wie man sieht, ist das ein ganz gleiches klares Verhalten, zwar kein quantitativ übereinstimmendes Verhalten, aber doch ein ziemlich gleicher Typ der Kurve.

Ähnlich gleichmäßig und eindeutig erweist sich das Ergebnis der gleichzeitig angestellten Respirationsversuche. Auch hier sollen die fünf Versuche (Nr. 3 bis 7) an normalen Tieren und die zwei (Nr. 15, 16) an Duo-

denalfistelhunden ihrer Übereinstimmung wegen (s. Versuchsprotokolle) zusammen betrachtet werden: Schon nach Ablauf der ersten halben Stunde nach der Fütterung steigt der Sauerstoffverbrauch an, mit einer Ausnahme (Nr. 3). Er steigt nach einer Stunde weiter an in den vier Versuchen (Nr. 3, 5, 7, 16), die nach der ersten halben Stunde keine so erhebliche Steigerung aufwiesen, während die anfangs stärker angestiegenen gleich bleiben oder etwas weniger O₂ verbrauchen. Nach Ablauf der zweiten Stunde steigt der Sauerstoffverbrauch weiter an (Nr. 15, 16) oder bleibt gleich (Nr. 5, 6), während er in einem Versuch abnimmt (Nr. 4). Im Durchschnitt ist jetzt die höchste Steigerung des Stoffwechsels gegenüber dem Ausgangspunkt erreicht, die auch noch für die vierte Stunde voll bestehen bleibt. In der sechsten Stunde sinkt der Sauerstoffverbrauch und kehrt nach der achten Stunde in die Nähe des Nüchternwertes oder bis zu ihm (Nr. 5) zurück. Nicht in den Rahmen des gewöhnlichen Ablaufs der spezifisch-dynamischen Wirkung paßt Versuch 4, hier ist der überhaupt höchste Sauerstoffverbrauch von 40 ccm schon nach $\frac{3}{4}$ Stunden erreicht und sinkt dann langsam in den folgenden Stunden ab. Es ist wahrscheinlich, daß trotzdem der Versuch äußerlich ganz einwandfrei verlief und der Hund ganz ruhig schien, er sich doch nach der Fütterung nicht ganz beruhigt hatte, denn die zwar immer auftretende Ventilationszunahme ist in diesem Versuche mit 0,9 Liter höher als in allen anderen. Abgesehen von diesem Versuche geben die anderen sechs ein gut übereinstimmendes Bild. Die größte Steigerung des Sauerstoffverbrauchs beträgt im Durchschnitt 24 ccm und tritt meistens nach der vierten Stunde (Nr. 3, 5, 6, 15, 16) auf, nachdem sie von der zweiten Stunde an schon fast den höchsten Wert erreicht hat.

Überblickt man das Verhalten des Gaswechsels und des Rest-N-Spiegels gemeinsam, so erkennt man, daß bei ähnlichem Verhalten ein gewisser Unterschied darin besteht, daß nachdem die spezifisch-dynamische Wirkung schon eingesetzt hat, der Rest-N noch normal ist, daß er dann in schnellerem Anstieg seinen Höhepunkt in der zweiten Stunde erreicht, den er bis zur vierten Stunde nicht mehr ganz behält, während der Sauerstoffverbrauch nach 2 Stunden wohl schon hoch ist, aber erst nach 4 Stunden das Maximum erreicht und daß der Rest-N-Spiegel, eher absinkend, nach 8 Stunden den Normalwert häufiger erreicht hat als der Sauerstoffverbrauch (s. Anhang). Ordnet man nach der Größe der absoluten Ausschläge des Rest-N-Spiegels im Blute die Werte für die maximale Steigerung des Sauerstoffverbrauchs (s. Anhang), dann ergibt sich die interessante Tatsache, daß mit steigendem Ausschlag im Anstieg des Rest-N auch die spezifisch-dynamische Wirkung ansteigt, ohne daß ein zeitlicher Zusammenhang immer deutlich ist (s. besonders Nr. 4).

II. Dieses Bild des normalen Eiweißstoffwechsels erleidet unter Morphium eine wesentliche Änderung. Im ganzen sind fünf Versuche an zwei gesunden Hunden gemacht. Zweimal (Nr. 8, 9) wurden 0,5 cg, dreimal (Nr. 10 bis 12) 0,75 cg Morphium hydrochloricum pro Kilogramm Tier subkutan injiziert. Diese Versuche gerieten nicht so gleichmäßig, lassen aber gerade darum den Mechanismus der Morphiumwirkung deutlicher werden. Die anfangs gewählte Dosis von 0,5 cg pro Kilogramm Tier erwies sich als ungünstig, da die Hunde mit stärksten Erregungszuständen und schwerem Hacheln darauf reagierten. Dieses infolge der Temperatur herabsetzenden Wirkung des Morphiums auftretende Hacheln wurde durch möglichste Abkühlung des Hundes mit feuchten Tüchern und durch Luftzug schneller zu beenden gesucht. Es zeigte sich weiter, daß unter dem Ab-

klingen der Morphiumwirkung das bekannte Hautjucken die Versuche störte. Nahm man 0,75 cg Morphium pro Kilogramm Tier, dann blieben die Erregungszustände fast völlig aus; das Hacheln wurde durch Beschleunigung der Abkühlung schneller beendet. So konnte statt 200 und 230 Minuten nach der Morphiuminjektion schon nach 90, 100 und 115 Minuten die Fütterung vorgenommen werden: Also zur Zeit einer noch besseren Morphiumwirkung. Endlich war der zweite Hund (Nr. 11 und 12) ein bedeutend günstigeres Versuchstier. Nach der Morphiuminjektion wurde so lange gewartet, bis der Hund ruhig und halb schlafend dalag. Das Fleisch wurde mit einer Sonde gegeben, nachdem durch einen Gaswechselversuch der unter dem Einfluß des Morphiums verringerte Grundumsatz bestimmt war. Dieser Wert wurde als Ausgangspunkt für die Beurteilung des Versuchs genommen.

Aus vier von den fünf Versuchen (Ausnahme Nr. 9) geht einwandfrei hervor, daß 1 Stunde nach der Fütterung keine Steigerung des Sauerstoffverbrauchs und keine Erhöhung des Rest-N eingetreten ist, ein Befund, der in Versuchsreihe I für den Sauerstoffverbrauch immer, in sieben von neun Fällen auch für den Rest-N erhoben wurde. In Versuch Nr. 9 liegt aber die Morphiuminjektion am längsten zurück (230 Minuten), die Wirkung ist sehr im Abklingen und darum ein steigender Sauerstoffverbrauch erklärlich (der Rest-N ist jedoch erst nach 6 Stunden leicht erhöht). Versuch 10 zeigt nach der vierten und sechsten Stunde den Sauerstoffverbrauch deutlich gesteigert, gleichzeitig ist aber auch der Rest-N um 3 und 4 mg gestiegen, während nach der zweiten Stunde noch die Ausgangswerte gefunden waren. Man erkennt also eine deutliche Verzögerung der sonst auf Fleischfütterung zu beobachtenden Wirkung um mindestens 2 oder gar 3 Stunden. Am deutlichsten zeigen aber die Versuche Nr. 11 und 12 den Einfluß des Morphiums auf den Eiweißstoffwechsel. Nachdem unter dem Einfluß des Morphiums der Grundumsatz recht gering geworden ist, kann schon nach 90 und 100 Minuten die Sondenfütterung vorgenommen werden. Danach bleibt der Sauerstoffverbrauch und der Rest-N-Spiegel in gleicher Höhe pendelnd, anfangs sogar noch etwas darunter bis zum Ende der sechsten Stunde, um erst in der achten einmal um 9 ccm und das andere Mal um 8 ccm anzusteigen, im ersten Falle vom Steigen des Rest-N begleitet, so daß man bei noch längerer Ausdehnung des Versuchs wahrscheinlich eine noch deutlichere Steigerung des Stoffwechsels gefunden haben würde. Erst diese Steigerungen sind als Ausdruck für die Verbrennung des gefütterten Fleisches anzusehen. Noch besser als die Versuche Nr. 8, 9, 10 geben also Nr. 11 und 12 den Beweis für den völlig anderen Ablauf des Eiweißstoffwechsels nach Morphiuminjektionen. Nr. 11 und 12 zeigten, daß durch Morphium länger als 6 Stunden Sauerstoffverbrauch und Rest-N-Spiegel unverändert bleibt. Aus den drei verschiedenen Graden der Morphiumwirkung in Nr. 8 und 9, Nr. 10 und Nr. 11 und 12 sieht man, daß je intensiver die Morphiumwirkung ist, desto später die gefütterte Fleischmenge zur Verbrennung gelangt.

Wir erhalten aus diesen beiden Versuchsreihen ein noch klareres Bild der Morphiumwirkung, als es *Holm* in seiner Arbeit im Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel nachweisen konnte. Je nach der Intensität der Wirkung wird der normale Ablauf der Eiweißverbrennung bis zu länger als 6 Stunden verzögert. Um den verlängerten Verschuß des Magens als Ursache für diese Erscheinung aufzuweisen, wurden die Versuche an Hunden mit Duodenalfisteln fortgesetzt. Herr Dr. *Holm* war so liebenswürdig, mit mir

zusammen die Fisteloperationen vorzunehmen. Die Operationen, zu der vernickelte Messingkanülen benutzt wurden, wurden in typischer Weise angelegt und gelangen beide gut. Der eine Hund wurde nach 4 Wochen, der andere nach 11 Monaten bei anderen Versuchen getötet.

III. Den Einfluß einer Fütterung direkt ins Duodenum bei einem normalen Tiere zu studieren, wurden zwei Versuche angestellt (Nr. 13, 14); zwei weitere (Nr. 15, 16) mit oraler Fütterung bei einem Fistelhund sollten zeigen, ob die Operation als solche eine Veränderung hervorgerufen hätte. Da beide Versuche einen ganz ungestörten normalen Verlauf zeigten, sind sie unter den Normalversuchen (s. Abschnitt I) eingereiht. Was die beiden Versuche Nr. 13, 14 mit Fütterung durchs Duodenum betrifft, so ist zum Technischen aller Duodenalversuche zu sagen, daß nach Reinigung der Kanüle ein Katheter ins Duodenum geschoben wurde, durch den mit einer Klystierspritze die Fleischemulsion eingegeben wurde. Die Hauptsache war die möglichste *Homogenisierung* bei geringem Volumen; die Herstellung war dadurch sehr mühsam und langwierig, denn das Fleisch mußte in kleinsten Portionen im Mörser bis zur gewünschten Feinheit zerrieben werden. (Um gleiche Versuchsbedingungen zu erzielen, wurde natürlich für alle Versuche eine gleichmäßig feine Emulsion angestrebt.) Die Versuche Nr. 13 und 14 zeigen einen erheblichen Anstieg des Sauerstoffverbrauchs nach der ersten halben Stunde. Nach einer Stunde schon ist der höchste Wert erreicht: 35 und 18 ccm über dem Ausgangswert. Darauf sinkt der Verbrauch wieder, erst langsamer, und erreicht nach 6 Stunden den Nüchternwert. Der Rest-N steigt in Nr. 13 schon nach einer halben Stunde und in Nr. 14 nach 1 Stunde an und erreicht seinen höchsten Wert nach 2 Stunden mit 10 und 14 mg über dem Anfangswert und ist nach 6 Stunden wieder normal. Als Hauptunterschied gegenüber der Magenfüütterung bemerken wir den früheren Höhepunkt der Vorgänge: Für den Sauerstoffverbrauch schon nach 1 Stunde, für den Rest-N nach der zweiten aber ohne Plateau bis zur vierten Stunde, sondern mit schnellem Abfall nach dem höchsten Wert; und endlich das Wiedererreichen der Norm schon nach 6 Stunden. Man kann also sagen, daß durch die direkte Fütterung ins Duodenum eine deutlich sichtbare Beschleunigung der Verbrennung im Vergleich zum normalen Ablauf hervorgerufen wird.

IV. Wenn also unter dem Einfluß des Morphiums der verzögerte Übergang des Fleisches aus dem Magen in den Darm die einzige Ursache für die erst ausbleibende und dann um Stunden verzögerte spezifisch-dynamische Wirkung ist, dann muß bei der Fütterung des Fleisches direkt ins Duodenum nach vorheriger Morphiuminjektion 1. die Verzögerung der spezifisch-dynamischen Wirkung nicht nur nicht ausbleiben, sondern es muß 2. sogar ein beschleunigter Ablauf zu beobachten sein. Drei gut gelungene Versuche geben darauf Antwort. Bei dem hierzu verwandten Tier hatten sich 0,8 cg Morphium pro Kilogramm als günstig erwiesen. Das nach Morphium auftretende Hacheln konnte durch intensives Kühlen sehr abgekürzt werden, so daß schon nach 75, 100 und 70 Minuten die Fleischemulsion ins Duodenum gefüllt werden konnte. Alle drei Versuche sind also unter ganz intensiver Morphiumwirkung verlaufen, die zeitlich und der Dosis nach noch etwas stärker als die war, bei der in Versuchsreihe II bei oraler Fütterung eine Verzögerung um mehr als 6 Stunden gefunden war (Nr. 11, 12). Schon nach einer halben Stunde ist der Sauerstoffverbrauch um 19 und 20 ccm auf die höchste Höhe gestiegen, die Kurve bildet dann ein langsam abfallendes Plateau bis zur vierten Stunde.

Nach 6 Stunden ist der Wert in Versuch Nr. 17 schon wieder normal, in Versuch Nr. 18 fast normal. Es ist also eine erhebliche spezifisch-dynamische Wirkung vorhanden, die schneller abgelaufen ist als beim normal gefütterten Tier. Der Rest-N-Spiegel des Blutes zeigt ein ähnliches Verhalten. In Versuch Nr. 19 sehen wir einen ungewöhnlich schnellen Anstieg zur vollen Höhe, 16 mg mehr als der Nüchternwert, dann ein kleines Plateau und nach 2 Stunden schnelleres Absinken, bis der Wert nach 6 Stunden noch eben über der Norm liegt. Nr. 17 zeigt eine äußerst geringe Reaktion des Rest-N [einen gleichen Befund konnte ich bei Menschenversuchen erheben, daß der Anstieg in einem Versuch plötzlich viel flacher verlief, als gewöhnlich, ohne daß ein Grund (auch nicht in Analysenfehlern) zu finden war]. Der höchste Wert ist nach 2 Stunden erreicht, nach 6 Stunden ist er wieder normal. Vergleicht man die gefundenen Werte mit denen der anderen Versuchsreihen, so erkennt man, daß sie denen der Versuchsreihe III gleichen. Daraus geht hervor, daß das Morphinum keine Wirkung hat, wenn die Nahrungsstoffe bereits ins Duodenum gelangt sind.

Mit aller nur möglichen Sicherheit ist damit nachgewiesen, daß der Einfluß des Morphiums auf den Eiweißstoffwechsel ausschließlich darauf beruht, daß es die Entleerung des Magens verzögert, so daß keine Resorption eintreten kann, und daß sich kein Einfluß auf den endogenen Eiweißstoffwechsel erkennen läßt.

Nicht uninteressant ist es, nach diesen an Morphinum erhobenen Befunden den Eiweißstoffwechsel im allgemeinen zu überblicken. Die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung wird vielfach bei Störungen endokriner Drüsen und bei anderen Erkrankungen herabgesetzt gefunden¹⁾. In der hier veröffentlichten Arbeit ist klar hervorgetreten, wie rein örtlich mechanische Verhältnisse des Magens den Ablauf beeinflussen können. Man muß also bei der an sich schon schwierigen Einschätzung des Wertes einer erhöhten oder verminderten spezifisch-dynamischen Wirkung durchaus hieran denken; zumal wenn man nicht eine Reihe von Untersuchungen nach der Mahlzeit anstellt, und so sieht, wann die Stoffwechselsteigerung ihren Höhepunkt erreicht und wieder abklingt, sondern sich mit einigen Untersuchungen begnügt, zu einer Zeit, die der Erfahrung nach die höchste Steigerung zu bringen pflegt. In der klinisch wohl zumeist geübten Form der Prüfung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung, wie sie z. B. von *R. Liebeschütz-Plaut*²⁾ und *P. Liebesny* angewandt wird, wird zu der Eiweißmahlzeit eine gewisse Kohlehydratmenge hinzugefügt, um das Eintreten der Stoffwechselsteigerung zu beschleunigen, da durch diese Anordnung die Verweildauer im Magen abgekürzt wird, so daß die Verhältnisse mehr den in Versuchsreihe III an Duodenalfistelhunden erhobenen Befunden entsprechen. Ein gleiches Verhalten ist man vielleicht in Versuch 4 anzunehmen berechtigt; man könnte sich z. B. vorstellen, daß bei der Sondenfütterung per os die Sonde in diesem Falle etwas tief bis in den Pylorus zu liegen kam, so daß der Eiweißbrei gleich ins Duodenum floß, und so eine Erklärung für das schnelle Ansteigen und Abklingen des Sauerstoffverbrauchs finden.

Aber diese aus praktischen Gründen benutzten Modifikationen mit der Prüfung der Stoffwechselsteigerung zur empirisch gefundenen Zeit des Höhepunkts der Verbrennung in normalen Fällen — diese Zeiten schwanken übrigens recht beträchtlich je nach der Menge der hinzugefügten Kohle-

¹⁾ *Liebesny*, diese Zeitschr. **144**, 308, 1924.

²⁾ Deutsch. Arch. f. klin. Med. **139**, 1922.

hydrate (s. *R. Liebeschütz-Plaut* und *P. Liebesny*) — stehen natürlich unter dem Einfluß der mechanischen Verhältnisse des Magens. Es sind z. B. in der Arbeit von *Liebesny* zwei Fälle (Tabelle XIII, Nr. 2 und Tabelle XIV, Nr. 4), eine Myasthenie und ein zirkuläres Irrsein in depressiver Phase, mit annähernd normalem Grundumsatz angeführt, die nach 2 Stunden eine mäßig verminderte spezifisch-dynamische Eiweißwirkung von 15,4 Proz. und 13,6 Proz. aufweisen. Während eine große Anzahl der Fälle auch der mit verminderter spezifisch-dynamischer Wirkung in der Arbeit von *Liebesny* nach 2 Stunden schon wieder ein Abklingen sehen läßt, ist in diesen beiden Fällen eine stetige Steigerung des Sauerstoffverbrauchs in den Untersuchungen nach 1, 1½ und 2 Stunden zu erkennen. Da über die späteren Stunden keine Zahlen angegeben sind, so läßt sich nach meinen Versuchen nicht entscheiden, ob der nach 2 Stunden erhobene Wert der höchste ist und für eine endogen herabgesetzte spezifisch-dynamische Wirkung spricht, oder ob er noch nicht der höchste ist und eine verzögerte Magenentleerung nur eine später zum Höhepunkt gelangende spezifisch-dynamische Wirkung verursacht. Eine Röntgenuntersuchung könnte z. B. eine so weit verzögerte Entleerung aufdecken, daß bei den nach der gewöhnlichen Zeit gewonnenen Werten keine Steigerung zu erkennen wäre, später jedoch eine befriedigende gefunden werden könnte. Es wird darum in der Zukunft der Befund einer fehlenden oder sehr mangelhaften spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung durch das nachgewiesene Fehlen rein magenmechanischer Ursachen hierfür sehr wesentlich an Gewicht und Beweiskraft dafür gewinnen, daß wirklich endogene Stoffwechseländerungen die Ursache sind.

Zusammenfassung.

1. Nach Fütterung eines kräftigen Hundes mit etwa 225 g Fleisch steigt der Sauerstoffverbrauch und der Rest-N-Spiegel des Blutes an; sie erreichen zwischen der zweiten bis vierten Stunde den Höhepunkt und kehren nach etwa 8 Stunden zur Norm zurück, der Rest-N etwas früher als der Sauerstoffverbrauch.

2. Durch Morphium wird das normale Verhalten in der Weise geändert, daß je intensiver die Morphiumwirkung ist, um so später (mehr als 6 Stunden) eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs und des Rest-N-Spiegels eintritt.

3. Fütterung direkt ins Duodenum läßt den Stoffwechselvorgang etwas schneller als normal ablaufen.

4. Fütterung direkt ins Duodenum nach Morphiuminjektion läßt gleichfalls den Stoffwechselvorgang schneller als normal ablaufen.

5. Die Morphiumwirkung besteht also nicht in einer direkten Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel, sondern in einer durch stark verzögerte Entleerung des Magens hervorgerufenen Verspätung der spezifisch-dynamischen Wirkung.

6. Auch bei jeder anderen fehlenden oder verzögerten spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung muß daher eine verlangsamte Magenentleerung ausgeschlossen werden, wenn man aus ihr bindende Schlüsse auf Änderungen im endogenen Stoffwechsel ziehen will.

Versuchsprotokolle.

Versuchsreihe I. Normalversuche.

	Rest-N	Blutzucker
Versuch 1. Spitz, 11 kg. 21. April 1923.		
Vorher	22,0	0,072
150 g Fleisch	22,7	0,081
60'	24,8	0,069
120	27,48	0,071
180	26,32	0,070
240	26,38	0,078
Versuch 2. Minka, 14,35 kg. 25. April 1923.		
Vorher	16,1	0,096
150 g Rindfleisch		
30'	16,4	0,097
60	26,9	0,091
120	43,2	0,087
240	40,9	0,078
360	26,9	0,078

	Ven-tilation	Atmung	O ₂	CO ₂	Respirations-quotient	Rest-N
Versuch 3. Lucie, 17 kg. 30. April 1923.						
Vorher	2,541	11,0	124,8	83,9	0,672	26,4
210 g Rindfleisch	2,619	—	119,0	81,7	0,686	—
45—57'	3,415	20,1	117,0	100,7	0,861	25,8
95—104	3,453	24,1	130,2	100,0	0,768	28,7
Unruhig, Lärm	—	—	—	—	—	33,9
260—268'	3,333	13,3	133,8	95,8	0,716	35,5
358—366	3,078	18,3	127,3	93,4	0,733	23,4
Versuch 4. Lucie, 17 kg. 11. Mai 1923.						
Vorher	2,064	10,5	106,9	74,5	0,698	33,1
235 g Rindfleisch						
39—47'	2,988	12,5	146,2	107,9	0,738	32,1
68—77	2,980	15,4	144,3	105,2	0,729	32,9
140—149	2,978	15,3	138,9	103,5	0,745	47,7
257—266	3,133	19,0	134,7	98,9	0,734	47,2
379—388	3,044	15,1	131,7	98,0	0,744	41,2
495—505	2,714	12,1	125,5	91,4	0,728	35,5
Versuch 5. Lucie, 17 kg. 28. Mai 1923.						
Vorher	2,833	13,6	120,8	93,5	0,773	24,1
240 g Rindfleisch						
20—28'	3,335	20,3	133,0	105,3	0,791	25,2
53—61	3,600	20,9	145,5	104,0	0,716	29,9
114—120	3,786	20,0	146,6	110,1	0,751	35,9
237—244	3,986	24,0	148,9	111,3	0,747	36,3
352—360	3,387	18,0	133,1	97,9	0,736	33,2
469—479	2,600	14,4	115,2	74,4	0,646	31,2

	Ven-tilation	Atmung	O ₂	CO ₂	Respirations-quotient	Rest-N
Versuch 6. Minka, 12,9 kg. 12. Juni 1923.						
Vorher	2,392	13,7	85,9	59,7	0,695	28,2
"	2,088	11,8	82,8	58,9	0,712	—
235 g Pferdefleisch						
24—34'	2,230	13,0	102,8	60,3	0,587	30,6
50—60	2,863	17,1	102,7	70,7	0,689	38,2
115—124	2,844	19,1	102,7	70,9	0,691	34,9
226—228	2,283	12,0	105,0	73,0	0,698	29,6
360' Tier unruhig . .	—	—	—	—	—	29,5
480' " "	—	—	—	—	—	30,7

	Ven-tilation	Atmung	O ₂	CO ₂	Respirations-quotient	Rest-N
Versuch 7. Minka, 14,2 kg. 19. Juni 1923.						
Vorher	2,064	11,5	89,6	63,5	0,708	23,9
"	2,052	11,9	90,6	65,7	0,726	—
220 g Rindfleisch						
23—33'	2,684	12,2	103,8	84,4	0,813	23,2
56—66	2,758	14,4	106,0	86,8	0,818	23,6
110—120	2,370	13,8	—	—	—	31,9
238—248	2,789	14,3	103,5	76,3	0,737	29,8
350—361	2,418	11,7	105,9	81,7	0,772	25,6
466—478	2,209	12,3	98,1	70,7	0,720	25,7

Vergleich der maximalen Ausschläge des Rest-N- und O₂-Verbrauchs.

Versuch	mg	ccm	Versuch	mg	ccm
7	8	16	15	13	28
3	9	15	16	14	36
6	10	22	4	14	40
5	12	28			

Versuchsreihe II. Normalversuche nach Morphininjektion.

	Ven-tilation	Atmung	O ₂	CO ₂	Respirations-quotient	Rest-N	Blut-zucker
Versuch 8. Lucie, 17 kg. 15. Mai 1923.							
Vorher	2,283	8,8	—	—	—	29,0	0,096
"	2,133	9,1	107,4	78,2	0,728	—	—
Morph. hydrochl. 0,5 cg pro kg							
113—128'	2,014	10,1	91,1	81,8	0,898	28,4	0,149
Etwa 200 g Rindfleisch, 200' post injektionem							
Unruhig 15—27' . .	2,025	11,5	115,0	80,8	0,795	29,4	0,141
55—72'	1,426	7,7	89,6	61,0	0,680	27,4	0,134
116—129	1,846	8,5	104,2	81,4	0,781	27,1	0,134
252—263	2,730	13,1	127,6	97,3	0,762	28,2	0,114
361—372	2,455	12,2	127,2	87,9	0,691	26,2	0,099
480' Unruhig	—	—	—	—	—	34,7	0,103

Der Hund wollte nicht fressen (1. Versuch mit Morphin!). Die Reinigung des Fleisches, bis es die Schlundsonde passierte, dauerte 1 Stunde.

Versuchsreihe II. (Fortsetzung).

	Ven- tilation	Atmung	O ₂	CO ₂	Respirations- quotient	Rest-N	Blut- zucker
Versuch 9.							
Lucie, 16,8 kg. 2. Juni 1923.							
Vorher	2,336	9,1	88,5	62,9	0,710	23,4	0,092
Morph. hydr. 0,5 cg pro kg 159—171'	2,031	10,7	93,8	69,4	0,739	23,0	0,138
200 g Rindfleisch 228' post injektionem							
12—30'	1,794	8,9	104,4	65,9	0,632	24,2	0,114
60—79	2,063	11,5	106,8	74,8	0,699	23,9	0,110
118—131	2,177	11,3	114,5	76,3	0,666	—	0,068
378—390	3,005	17,9	124,7	92,2	0,741	25,9	0,079
Versuch 10.							
Lucie, 16,9 kg. 5. Juni 1923.							
Vorher (Störung)	—	—	—	—	—	24,9	0,113
Morph. hydr. 0,75 cg pro kg 70—83'	1,964	10,3	97,2	76,9	0,791	24,2	0,157
240 g Rindfleisch 115' post injektionem							
20—35'	1,869	9,9	92,37	73,8	0,799	23,0	0,150
55—67	Störung	—	—	—	—	25,2	0,126
112—128	1,710	8,8	96,9	68,8	0,710	24,5	0,122
228—242	2,014	10,2	109,5	82,7	0,755	27,5	0,106
348—359	2,455	10,8	125,4	91,7	0,731	28,8	0,093
475—485	2,900	15,0	127,0	87,2	0,686	26,8	0,099
Versuch 11.							
Minka, 14,2 kg. 16. Juni 1923.							
Vorher	2,031	9,5	88,9	61,1	0,688	27,2	—
„	2,015	11,4	83,5	59,7	0,715	—	—
Morph. hydr. 0,75 cg pro kg 64—79'	1,745	12,0	78,3	57,7	0,736	27,0	—
225 g Pferdefleisch 90' post injektionem							
20—36'	1,735	13,5	75,9	53,8	0,707	27,3	—
49—65	1,650	12,0	81,6	56,4	0,691	24,2	—
107—123	1,619	12,0	83,7	58,2	0,695	25,6	—
224—239	1,660	12,0	82,7	57,6	0,697	25,8	—
346—362	1,481	10,0	80,0	53,0	0,663	24,3	—
468—483	1,841	13,6	88,9	61,8	0,695	29,1	—
Versuch 12.							
Minka, 14,3 kg. 26. Juni 1923.							
Vorher	2,096	11,8	86,7	78,8	0,931	24,3	—
„	2,042	12,3	90,0	77,4	0,859	—	—
Morph. hydr. 0,75 cg pro kg 65—78'	2,128	13,5	81,5	73,9	0,906	24,3	—
225 g Rindfleisch 100' post injektionem							
12—24'	2,158	15,7	79,8	73,9	0,915	22,5	—
44—58	2,000	13,9	75,9	67,8	0,893	22,8	—
94—107	1,931	11,5	79,3	69,4	0,875	22,1	—
216—230	1,800	11,6	83,5	65,8	0,789	24,1	—
347—362	1,639	12,1	77,5	60,1	0,776	22,1	—
455—468	1,854	11,7	85,3	63,5	0,744	23,2	—

Versuchsreihe III. Duodenalversuche.

	Ven- tilation	Atmung	O ₂	CO ₂	Respirations- quotient	Rest-N
Versuch 13. Laura, 16,3 kg. 10. Juli 1923.						
Vorher	2,333	11,1	106,2	74,5	0,702	26,2
220 g Hundefleisch ins Duodenum	2,371	11,1	107,3	77,3	0,720	—
23—33'	2,894	12,2	129,8	96,3	0,742	30,1
52—60	3,667	13,2	141,5	110,4	0,781	29,5
112—118	unruhig	—	—	—	—	36,4
230—240	2,579	11,2	125,9	86,4	0,686	30,5
390—396	hacheln	—	—	—	—	27,9
479—485	unruhig	—	—	—	—	26,0

Versuch 14. Flaps, 26 kg. 31. Juli 1923.						
Vorher	2,463	10,0	124,0	89,1	0,719	16,4
240 g Rindfleisch ins Duo- denum	2,967	12,0	140,8	106,4	0,754	16,4
16—25'	3,035	12,0	142,0	111,2	0,783	29,6
49—58	3,100	13,8	139,6	107,6	0,771	30,3
105—113	2,744	11,8	129,2	98,8	0,765	24,3
252—261	2,747	12,0	122,5	90,4	0,739	17,6
341—351						

Versuch 15. Flaps 26 kg. 8. Aug. 1923. Normalversuch am Fistelhund.						
Vorher	2,889	15,1	132,5	95,8	0,723	22,4
250 g Hundefleisch in den Magen durch Sonde	2,835	14,2	159,0	94,3	0,592	22,5
18—27'	3,438	24,0	152,8	103,4	0,677	29,6
48—56	3,771	25,9	160,1	100,1	0,625	35,6
135—142	4,533	36,33	147,9	87,0	0,589	31,8
234—240	hacheln	—	—	—	—	29,4
362'	hacheln	—	—	—	—	25,1
495 Sehr heißer Tag!	hacheln	—	—	—	—	25,1

Versuch 16. Flaps, 26 kg. 14. August 1923.						
Vorher	2,953	15,8	131,2	93,9	0,715	24,4
240 g Hundefleisch in den Magen durch Sonde	2,811	16,0	136,1	90,3	0,664	23,5
18—25'	3,175	21,3	142,0	101,1	0,712	32,9
50—58	3,480	20,0	151,9	114,9	0,756	38,5
128—136	3,200	16,0	167,9	111,7	0,665	35,1
228—236	3,338	18,5	152,4	111,1	0,729	30,2
376—384	4,483	32,0	148,5	119,5	0,805	23,8
495—501 Sehr heiß!						

Versuchsreihe IV. Duodenalversuche nach Morphiuminjektionen.

Versuch 17. Flaps, 23,5 kg. 25. Juli 1923.						
Vorher	2,640	10,2	130,2	96,9	0,745	21,9
„	2,790	10,2	129,8	99,5	0,766	—

Versuchsreihe IV. (Fortsetzung).

	Ven-tilation	Atmung	O ₂	CO ₂	Respirations-quotient	Rest-N
Morph. hydr. 0,8 cg pro kg						
55—64'	2,747	14,4	128,4	92,7	0,722	22,9
250 g Rindfleisch ins Duo- denum durch Sonde 75' post injektionem						
27—36'	2,989	12,2	147,7	118,9	0,805	22,1
55—65'	2,690	15,0	140,5	113,0	0,804	24,7
104—115'	2,800	13,2	141,1	116,3	0,824	25,5
220—230'	2,547	13,0	140,6	100,0	0,711	24,8
347—362'	2,200	12,0	125,0	90,0	0,720	22,0
464—475'	2,409	12,0	125,6	91,3	0,727	22,2
Versuch 18. Flaps, 20,3 kg. 29. September 1923.						
Vorher	2,863	12	131,3	94,6	0,721	—
Morph. hydr. 0,8 cg pro kg						
60—72'	2,410	12,2	124,7	87,8	0,704	—
250 g Rindfleisch ins Duo- denum durch Sonde 105' post injektionem						
20—28'	2,922	12,8	144,9	114,3	0,789	—
52—58'	3,086	18,6	142,2	112,9	0,794	—
112—121'	2,611	14,8	136,7	92,4	0,676	—
229—238'	2,568	12,3	140,0	99,0	0,708	—
347—357'	2,352	9,8	130,0	92,5	0,706	—
Versuch 19. Flaps, 25,9 kg. 28. Januar 1924.						
Vorher	—	—	—	—	—	22,9
Morph. hydr. 0,8 cg pro kg						
Etwa 250 g Rindfleisch ins Duodenum durch Sonde 70' post injektionem						
30'	—	—	—	—	—	38,8
60'	—	—	—	—	—	38,4
120'	—	—	—	—	—	37,4
240'	—	—	—	—	—	29,8
360'	—	—	—	—	—	26,6

Die Arbeit wurde mit Hilfe der *Rockefeller*-Stiftung ausgeführt.

Lebenslauf.

Ich, Hans Friedrich August V ö l k e r , bin geboren am 13. Juni 1898 zu Langenhagen bei Hannover als Sohn des 1914 verstorbenen Dr. med. Franz Völker, Direktors der Provinzialheil- und Pflegeanstalt zu Langenhagen, und seiner Ehefrau Elisabeth Völker geb. Borchers, und bin evang. Konfession. Nach dreijährigem Besuch der Volksschule zu Langenhagen und dann des Goethegymnasiums zu Hannover von Sexta bis Oberprima ging ich nach bestandnem Abiturientenexamen Ostern 1917 nach Göttingen zum Studium der Medizin. Vom September 1918 bis Februar 1919 war ich im Heeresdienst. Im Juni 1919 bestand ich das Physikum in Göttingen und nach zwei Semestern in Würzburg und drei weiteren in Göttingen im Juni 1922 das Staatsexamen daselbst. Vom Juli 1922 bis 1923 war ich Medizinalpraktikant im Allg. Krkhs. St. Georg zu Hamburg. Nachdem ich vorübergehend Assistent an der ersten inneren Abteilung des Krankenhauses gewesen war, wurde ich im Januar 1924 Assistent am Pharmakologischen Institut der Universität Hamburg. Seit dem 1. Januar 1926 bin ich als Assistent an der Dermatologischen Abteilung des Allg. Krkhs. St. Georg tätig.