



Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Über  
**Thebain und Laudanin.**

**Inaugural-Dissertation**  
zur Erlangung der Doctorwürde  
der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

**Carl Grimm,**

approb. Arzt aus Hameln a. Weser.

Opponenten:

Herr Ernst Spangenberg, approb. Arzt.

Carl Brüning,

inj.-freiwill. Arzt in d. Kaiserl. Marine.



Kiel, 1891.

Druck von A. F. Jensen.



Aus dem Laboratorium der pharmakognostischen Sammlung in Kiel.

Über  
Thebain und Laudanin.

**Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung der Doctorwürde  
der medicinischen Facultät zu Kiel

vorgelegt von

**Carl Grimm,**

approb. Arzt aus Hameln a. Weser.

**Opponenten:**

Herr Ernst Spangenberg, approb. Arzt.

Carl Brüning,

inj.-freiwill. Arzt in d. Kaiserl. Marine.



Kiel, 1891.

Druck von A. F. Jensen.



Nr. 2.

Rectoratsjahr 1890/91.

Referent: **Dr. Hensen.**

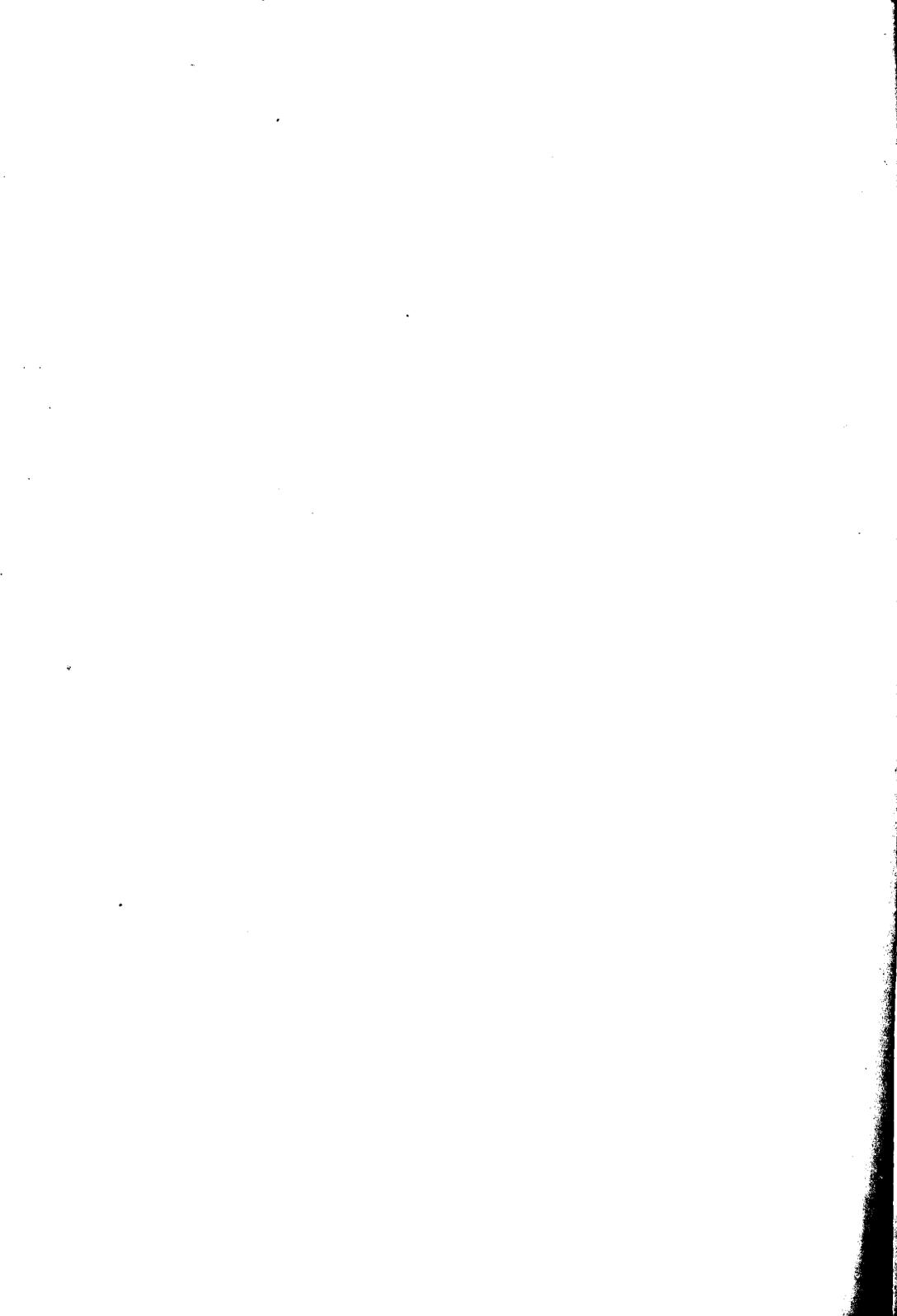
Zum Druck genehmigt: **Dr. Hensen,**  
Decanus.

Meiner lieben Mutter

und dem

Andenken meines teuren Vaters

in Dankbarkeit gewidmet.



Von den sechs bis zur Mitte dieses Jahrhunderts aus dem Opium dargestellten Pflanzenbasen unterscheidet sich, wie schon Claude Bernard bei seinen vergleichenden Untersuchungen gefunden hat, das Thebain wesentlich von dem neben ihm vorkommenden Morphin und Codein. Denn während das Morphin, welches von allen Opiumbasen in grösster Menge im Opium enthalten ist, die allgemein bekannte Schlaf erzeugende, Schmerz stillende Wirkung ausübt, bringt die Einspritzung eines Thebain-Salzes bei Versuchstieren heftige Krämpfe hervor, welche in hohem Masse denjenigen gleichen, welche das Strychnin bei Tieren regelmässig auslöst. Mit Rücksicht auf diese Thatsache haben verschiedene Experimentatoren, welche die Wirkung der verschiedenen Opium-Alkaloide zu erforschen und die letzteren nach dem Ergebnis ihrer Forschungen zu gruppieren versuchten, das Thebain an das Ende der Reihe gestellt, am weitesten entfernt vom Morphin; sie wiesen zugleich darauf hin, dass das Thebain, wenn es auch nicht direkt zur Strychnin-Gruppe gerechnet werden könne, seiner Wirkung nach dieser sehr nahe stehe.

Im Anfang der 70er Jahre sind von O. Hesse eine grössere Zahl basischer Stoffe aus dem Opium dargestellt worden: Codamin, Laudanin, Meconidin, Lanthopin, Hydrocotarnin, Protopin und Laudanosin. Dieselben sind nur in geringer Menge darin enthalten, nur wenige sind bis jetzt auf ihre Wirkung hin geprüft. Herr Prof. Falck machte mich, als ich ihn um ein Thema zu einer Dissertation bat, auf diese Verhältnisse aufmerksam und forderte mich zugleich auf, an den Untersuchungen Teil zu nehmen, welche zur weiteren Aufklärung der genannten Verhältnisse von ihm bereits begonnen waren. Ich folgte dieser Aufforderung um so lieber, da mir gleichzeitig die Protokolle über Tierversuche

zur Verfügung gestellt wurden, welche schon vor längerer Zeit ausgeführt waren.

Bevor wir auf die Vergleichung der beiden Opium-Alkaloide eingehen, erscheint es zweckmässig, zunächst die Wirkung der einzelnen Stoffe kurz zu schildern. Ich beginne mit Versuchen, welche über

### die Wirkung des Thebain

ausgeführt worden sind.

Über die Wirkung dieses Alkaloides hat sich zuletzt von Schröder eingehend ausgesprochen. Nach ihm verfällt ein Frosch, wenn denselben ca. 0,001 g Thebain einverleibt ist, in einen komatösen Zustand, in welchem man ihn mit einiger Vorsicht auf den Rücken legen resp. in andere ungewöhnliche Lagen bringen kann. Dieses Stadium der Narkose ist jedoch nur von kurzer Dauer; die Reflexerregbarkeit nimmt jetzt allmählich zu, es treten tetanische Anfälle ein, welche längere Zeit, ähnlich wie beim Strychnin, reflektorisch hervorgerufen werden können. Grössere Dosen von 4—5 mg versetzen das Tier schnell in das tetanische Stadium, ohne dass zuvor Zeichen der Narkose sichtbar werden.

Bei Säugetieren fehlt das Stadium der Narkose ganz, wie aus folgenden Versuchen hervorgeht.

#### 1. Versuch.

- 11 h 3 m Einem männlichen 1710 g schweren Kaninchen werden 21,4 mg Thebain unter die Haut des Rückens eingespritzt.
- 22 m Sehr frequente Atmung; heftiges convulsivisches Zittern.
- 26 $\frac{1}{2}$  m Opisthotonus von kurzer Dauer.
- 27 m Neuer Anfall.
- 27 $\frac{1}{2}$  m 3. Anfall; sehr schnell vorübergehend. Das Tier liegt dann mit sehr frequenter Atmung auf der Seite.
- 29 m Heftiger Opisthotonus.
- 29 $\frac{1}{4}$  m Nachlass des Krampfes. Das Tier atmet nicht mehr.
- 30 m Tod.

#### 6. Versuch.

- Weibliches 1650 g schweres Kaninchen.
- 4 h 35 m Einspritzung von 14,9 mg Thebain.
- 50 m Sehr frequente Atmung.

- 4 h 56 $\frac{1}{2}$  m Läuft unruhig mit krampfartig-steifen Beinen umher.  
 5 h 4 m Heftiges Zusammenfahren.  
 13 m Ebenso.  
 24 m Führt zusammen und verfällt in Opisthotonus.  
 25 m Neuer tetanischer Anfall. Das Tier bleibt nach demselben noch einige Zeit mit sehr beschleunigter Atmung liegen.  
 30 m Setzt sich wieder auf, auf Geräusche zusammenfahrend.  
 45 m Auf Geräusche keine Reaktion. Das Tier erholt sich wieder.

Kleinere Dosen riefen bei unseren Versuchstieren Beschleunigung der Atmung hervor, daneben höchstens noch Zittern und Zusammenfahren, wie aus den »Bemerkungen« folgender Tabelle hervorgeht.

Tabelle 1.

No. der Versuche.	Körpergewicht in g	Dosis in mg	Relativedosis in mg	Bemerkungen.
1	1710	21,4	12,5	Tod nach 27 Minuten.
2	1830	22	12,0	» » 31 $\frac{1}{2}$ »
3	1400	15,4	11,0	Krampf nach 29 Minuten.
4	1640	16,4	10,0	» » 26 $\frac{1}{2}$ »
5	1450	13,3	9,5	» » 24 »
6	1650	14,9	9,0	» » 49 »
7	1060	9,5	9,0	Zusammenfahren. Frequente Atmung.
8	1080	9,2	8,5	Unruhe. Beschleunigte Atmung.
9	1100	8,3	7,5	Schreckhaft. Zittern. Frequente Atmung.
10	920	4,6	5,0	Frequente Atmung.

Das zu vorstehenden Versuchen benutzte Thebain, welches O. Hesse zur Verfügung gestellt hatte, ward den Tieren in wässriger Lösung, mit HCl neutralisiert, unter die Haut des Rückens gespritzt. Von dieser Applikationstelle aus tötet das Alkaloid, wie aus der obigen Tabelle ersichtlich ist, durch die Relativmenge von 12 mg.

Eine genauere Analyse der Thebain-Wirkung verdanken wir Ott, welcher nachweist, dass das Thebain auf den Blutdruck genau in derselben Weise einwirkt, wie das Strychnin. Da Strychnin und Brucin, wie in der Dissertation von E. Bratz kürzlich auseinandergesetzt wurde, auf Tauben nicht vollkommen überein-

stimmend einwirken, so erschien es von Interesse, mit dem Thebain ebenfalls Versuche an Tauben auszuführen. Ich gebe hier zunächst eine Übersicht über sämtliche Versuche, bei welchen das Thebain als Hydrochlorat zur Anwendung kam.

Tabelle 2.

No. der Versuche.	Körpergewicht in g	Dosis in mg	Relativedosis in mg	Bemerkungen.
11	262	10,0	38,2	Erbrechen nach 5½ m. Krampf nach 6 m. Tod nach 6½ m.
12	385	10,8	28,1	Erbrechen nach 5 m, 7 mal in 5 m. Krampf nach 11½ m, Tod nach 21½ m.
13	329	8,6	26,1	Erbrechen nach 4¼ m, 3 mal in 1 m. Krampf nach 5 m. Krampffrei nach 28 m.
14	404	9,7	24,1	Erbrechen nach 7 m, 2 mal in 3 m. Krampf nach 10 m. Krampffrei nach 44 m.
15	330	6,6	20,0	Erbrechen nach 8 m, 2 mal in 4 m. Schreckhaft, kein Krampf.
16	306	5,5	18,0	Erbrechen nach 4 m, 10 mal in 66 m.
17	366	5,5	15,0	„ „ 4 m, 5 mal in 12 m.
18	381	4,5	11,8	„ „ 4½ m, 8 mal in 12½ m.
19	337	3,0	8,9	„ „ 5 m, 7 mal in 11 m.
20	331	2,0	6,0	„ „ 3½ m, 8 mal in 9 m.
21	321	1,5	4,7	Beschleunigung der Atmung.
22	403	1,2	3,0	„ „ „

Durch die obigen Versuche wurde die minimal-letale Dosis zu 28,1 mg festgestellt, welcher Menge 23,91 mg der unverbundenen Base entspricht; durch dieselben wurden ferner nachgewiesen, dass schon e. 10 % jener Dosis derart auf das Tier einwirkt, dass für einige Zeit Beschleunigung der Atmung erfolgt, dass sich bei Erhöhung der Dosis auf e. 20 % zu jenem Symptom ein zweites hinzugesellt, das Erbrechen, endlich dass dann durch höhere Dosen Schreckhaftigkeit, Zusammenfahren, Zittern und krampfige Affektionen der Glieder hervorgerufen werden und, sobald e. 80 % eingespritzt wurden, allgemeiner Zitterkrampf.

### 13. Versuch.

Einer 329 g schweren Taube, welche 11 mal in 15" atmete, werden  
 11 b 25 m 8,6 mg Thebain eingespritzt.  
 29 m 12 Atmungen in 15 Sekunden.  
 29¼ u. 29½ m Erbrechen.

- 11 h 30 m Unter Flügelschlagen wird der Kropfhalt entleert; die Taube verfällt in heftigen tetanischen Krampf.  
 30<sup>1</sup>/<sub>4</sub> m Nachlass. Atmet mit Schnabelöffnen.  
 32 m 15 Atmungen in 15 Sekunden.  
 35 m Lebhaftes Muskelschwirren.  
 36 m 60 Atmungen in 15 Sekunden.  
 38<sup>1</sup>/<sub>2</sub> m Heftiger Zitterkrampf.  
 40<sup>1</sup>/<sub>4</sub>, 42<sup>1</sup>/<sub>2</sub>, 43<sup>1</sup>/<sub>2</sub> m Neue Anfälle von Zitterkrampf.  
 44 m Man zählt jetzt 30 Atmungen in 15 Sekunden.  
 45 m Kann noch nicht stehen, weil die Beine krampfzig sind.  
 53 m Aufgestellt stürzt sie unter Flügelschlagen auf die Brust.  
 55 m Sitzt jetzt wieder. Schreckhaft.  
 59 m 60 Atmungen in 15 Sekunden.  
 12 h 7 m 21 Atmungen in 15 Sekunden.  
 17 m 10 Atmungen in 15 Sekunden.

Wenn wir die an diesen Tieren gemachten Beobachtungen mit den entsprechenden Strychnin- und Brucinversuchen vergleichen, dann gelangen wir zu der Ansicht, dass, bezüglich seiner Wirkung auf die Taube, das Thebain mit dem Brucin verglichen werden darf.

## Wirkung des Laudanin.

Versuche an Kaninchen.

Tabelle 3.

No. der Versuche.	Körpergewicht in g	Dosis in mg	Relativedosis in mg	Bemerkungen.
23	1790	198	111	Tod nach 12 m.
24	1480	147	100	„ „ 17 m.
25	1750	116	66,4	„ „ 13 m.
26	1080	59,5	55,3	„ „ 13 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> m.
27	1740	75,2	44,3	„ „ 14 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> m.
28	1530	50,8	33,2	„ „ 14 m.
29	1800	50,0	27,7	„ „ 13 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> m.
30	1150	23,0	20,0	„ „ 14 m.
31	2200	37,0	16,8	„ „ 16 m.
32	1740	28,0	16,1	Schreckhaft; Zittern.
33	1950	30,0	15,4	„ „ „
34	1100	12,2	11,1	„ „ „
35	1850	18,5	10,0	„ „ „
36	2100	16,0	7,6	Beschleunigte Atmung.

## 24. Versuch.

Männliches 1480 g schweres Kaninchen.

- 3 h 26 m 147 mg Laudanin. hydrochlorat. unter die Haut des Kaninchens eingespritzt.  
 29 m Atmung beschleunigt.  
 34 m Zittern.  
 35 m Zitterkrampf.  
 36 m Speichelfluss.  
 38—39 m Heftiges Zittern. Atmung sehr frequent.  
 40<sup>1</sup>/<sub>2</sub> m Opisthotonus.  
 41<sup>1</sup>/<sub>2</sub> m 2. Anfall.  
 42 m 3. Anfall.  
 42<sup>1</sup>/<sub>2</sub> m Nachlass. Erschlaffung.  
 43 m Tod.

## 35. Versuch.

Männliches 1850 g schweres Kaninchen, welches 30 mal in 15 Sekunden atmet, dessen Ohröffel blass und kalt sind, erhält

- 11 h 44 m 18,5 mg Laudanin. hydrochlorat. subcutan.  
 49 m 54 Atmungen in 15 Sekunden.  
 51 m 27 Atmungen in 5 Sekunden. Ohren sehr stark injicirt; heiss.  
 52 m 25 Atmungen in 5 Sekunden.  
 12 h 0 m 20 Atmungen in 5 Sekunden.  
 4 m Schwach krampfsg.  
 18 m 20 Atmungen in 5 Sekunden.  
 24 m 38 Atmungen in 15 Sekunden.  
 27 m Ohren nicht mehr so heiss, wie vorher. Schwach injicirt. Erholt sich wieder.

Aus obigen beiden Versuchen ist zu ersehen, dass das Laudanin auf die Atmung in demselben Sinne einwirkt, wie es für das Thebain nachgewiesen ist, ferner dass bei Steigerung der Dosis Schreckhaftigkeit, Zittern und Zitterkrampf, sowie Tetanus eintreten, dass also in dieser Beziehung die Wirkung des Landanin mit derjenigen des Thebain übereinstimmt. Geringe Unterschiede machten sich aber doch bemerklich: So wurden bei den mit Laudanin vergifteten Tieren starke Erweiterung der Ohrgefässe und Speichelfluss beobachtet, Wirkungen, welche weder wir, noch andere Experimentatoren bei mit Thebain vergifteten Tieren sahen.

## Versuche an Tauben.

Tabelle 4.

No. der Versuche.	Körpergewicht in g	Dosis in mg	Relativedosis in mg	Bemerkungen.
37	345	20	57,9	Erbrechen nach 3m. Krampf nach 3 $\frac{1}{2}$ m. Tod nach 9m.
38	341	15	44,0	Erbrechen nach 7 $\frac{1}{2}$ m. Krampf nach 12 $\frac{1}{2}$ m. Tod nach 16 $\frac{1}{2}$ m.
39	317	10	31,55	Erbrechen nach 5m, 4 mal in 4m. Krampf nach 11m. Tod nach 26m.
40	330	10	30,3	Erbrechen nach 5m, 17 mal in 27 $\frac{1}{2}$ m. Kein Krampf.
41	365	10	27,4	Erbrechen nach 5 $\frac{1}{2}$ m, 14mal in 17 $\frac{1}{2}$ m. Kein Krampf.
42	380	8	21,1	Erbrechen nach 5m, 20 mal in 21 $\frac{1}{2}$ m.
43	377	7,5	19,9	„ „ 5m, 8 mal in 8m.
44	377	5	13,3	„ „ 6m, 3 mal in 6m.

## 38. Versuch.

- 3h 42 $\frac{1}{2}$ m Einer 341 g schweren Taube werden 15 mg Laudanin-Salz unter die Haut der Brust gespritzt.
- 47 $\frac{1}{2}$ m Unruhe, Pupillen weit.
- 50m Beschleunigte Atmung. Streckung des Körpers, Schütteln, Erbrechen.
- 52 $\frac{1}{2}$ m Auf der Stange sitzend, hält sie sich durch Flügel-schlagen im Gleichgewicht.
- 55m Zittern und Beben des Körpers.
- 55 $\frac{1}{2}$ m Wird infolge heftigen Krampfes, der sich in der nächsten Zeit öfters wiederholt, hin und her geschleudert.
- 58 $\frac{1}{2}$ m Opisthotonus. Erschlaffung. Atmungsstillstand und 59m Tod.

## 42. Versuch.

380 g schwere Taube.

- 11h 0m Einspritzung von 8 mg Laudanin-Salz.
- 5m Unter heftigem Schütteln des Körpers Erbrechen.
- 6, 6 $\frac{1}{2}$ , 8 und 9m Jedesmal Erbrechen,
- 10m Beschleunigte Atmung.

11 h	11, 12, 12 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> , 14 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> , 15 m	} Jedesmal Erbrechen.
	16, 17, 18 <sup>3</sup> / <sub>4</sub> , 20, 20 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> m	
	22, 23, 25, 26, 26 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> m	
12 h	0 m	Hat sich vollkommen erholt.

Wie aus den in Tabelle 4 aufgenommenen Bemerkungen hervorgeht, rufen bei Tauben nur die Laudanin-Gaben Krampf hervor, die schliesslich dem Leben ein Ende setzen; nicht tödliche Gaben bedingen nur Beschleunigung der Atmung und sich öfters wiederholendes Erbrechen. Diese Wirkung, welche auch tödlichen Gaben zukommt, kann noch beobachtet werden, wenn nur ca. 40% der minimal-letalen Dosis eingespritzt wird.

Wenn wir alles im Vorhergehenden Mitgeteilte überblicken, so gelangen wir zu dem Resultat, dass das Thebain und das Laudanin im grossen und ganzen qualitativ gleich wirken, und dass die Wirkung beider Stoffe mit der des Strychnin resp. Brucin sehr grosse Ähnlichkeit hat, dass aber doch bestimmte Unterschiede in der Wirkungsart der vier Stoffe bestehen. So ruft das Laudanin Speichelfluss, Erweiterung der Pupille — vor dem Krampfstadium — und Erweiterung der Ohrgefässe (bei den Kaninchen) hervor, Wirkungen, welche den 3 anderen Stoffen abzugehen scheinen. Laudanin und Thebain verursachen bei dem Frosche — ersteres schwieriger, letzteres leichter nachweisbar — Erscheinungen narkotischer Art, Wirkungen, welche nach Applikation der Strychnos-Alkaloide bis jetzt nicht beobachtet werden konnten. Dass Strychnin und Brucin, besonders bei Tauben, nicht die gleichen Erscheinungen hervorruft, wurde bereits in der Arbeit von E. Bratz ausführlich dargelegt; mit Rücksicht hierauf ist zu betonen, dass Laudanin und Thebain in Übereinstimmung mit Brucin zu heftigen, öfter sich wiederholenden Entleerungen des Kropfinhaltes führen.

Auch quantitativ sind Unterschiede zwischen den Wirkungen der vier hier berücksichtigten Stoffe zu verzeichnen. Durch den Inhalt der Tabelle 2 ist der Beweis geliefert, dass die Dosis von 28,1 mg Thebainhydrochlorat, für die Körpergewichtseinheit injiziert, Tauben zu töten vermag. Der eben genannten Menge entspricht 23,91 mg Thebain. Aus Tabelle 4 ist zu entnehmen, dass die entsprechende Dosis für Laudaninhydrochlorat 39,55 mg ist d. h. 28,52 mg Laudanin.

Aus obigen Zahlenwerten geht hervor, dass das Thebain in seiner Wirkungsintensität das Laudanin nur um ca. 20% übertrifft. Grösser sind die Unterschiede zwischen diesen beiden Opium- und den beiden Strychnosalkaloiden; für die letzteren wurden als minimal-letale Dosen für das Strychnin 1,406 mg, für das Brucin 51,98 mg gefunden. Aus den angeführten Werten lässt sich berechnen, dass Strychnin 17 mal stärker als Thebain, 20 mal stärker als Laudanin und 37 mal stärker als Brucin wirkt.

Zum Schluss sei es mir noch gestattet, hier auf die Arbeit von C. Brüning hinzuweisen, welcher die so oft betonte Immunität der Tauben gegen die Morphin-Wirkung behandelt hat. Derselbe hat zur Entscheidung dieser Frage Kaninchen und Taube miteinander verglichen und Beweise dafür beigebracht, dass sich die minimal-letalen Dosen für Kaninchen und Tauben verhalten

von Morphin = 1 : 2,34,

von Codein = 1 : 2,53.

Aus den in den Tabellen 1—4 mitgeteilten Werten kann ich jetzt folgende Verhältnisse hinzufügen:

Kaninchen : Taube

Thebain: 12                    23,91 = 1 : 1,99,

Laudanin: 15,2                28,52 = 1 : 1,88.

Diese Werte lehren, dass auch bezüglich dieser beiden Opium-Alkaloide von einer bedeutenden Immunität der Tauben keine Rede sein kann, dass diese Tiere aber gegen die Krampf erzeugende Wirkung dieser Stoffe etwas empfindlicher sind, als gegen die stärker-narkotische Wirkung des Morphin und Codein.

Zum Schluss erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Falck, für seine Anregung und gütige Unterstützung bei dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.



## Thesen.

1. Das *Coma diabeticum* ist nicht ausschliesslich die Folge einer Säureintoxikation.
2. Eine der Hauptursachen der hohen Säuglingssterblichkeit ist die *Syphilis congenita*.

## Vita.

---

Ich, Carl Ludwig Rhebisch Grimm, wurde am 9. Oktober 1866 zu Hasslingen in Hannover als Sohn des verstorbenen praktischen Arztes Dr. med. W. Grimm geboren. Anfangs besuchte ich eine Privatschule in meiner Geburtsorte, dann bezog ich das Gymnasium zu Hameln und bestand hier Ostern 1886 das Abiturientenexamen. Darauf widmete ich mich dem Studium der Medizin in Marburg, München, Berlin und Kiel. Das tentamen physicum bestand ich Ostern 1888 in Marburg, das ärztliche Staatsexamen vollendete ich am 4. Februar 1891 zu Kiel. Meiner halbjährigen Dienstpflicht mit der Waffe genügte ich vom 1. April bis 1. Oktober 1888 bei dem Königlich Bayrischen Infanterie-Leibregiment in München. Seit dem 15. Februar 1891 diene ich als Einjährig-Freiwilliger Arzt bei der I. Matrosendivision in Kiel.





11093

