



Untersuchungen über die Ausscheidung des Morphins und Codeins bei Kaninchen.

Inaugural-Dissertation
der
medizinischen Fakultät zu Königsberg i. Pr.
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der
Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe,
vorgelegt und nebst den beigefügten Thesen öffentlich verteidigt
am
Montag, den 3. Juli 1893
mittags 12 Uhr

von

Max Neumann
prakt. Arzt.



Opponenten:

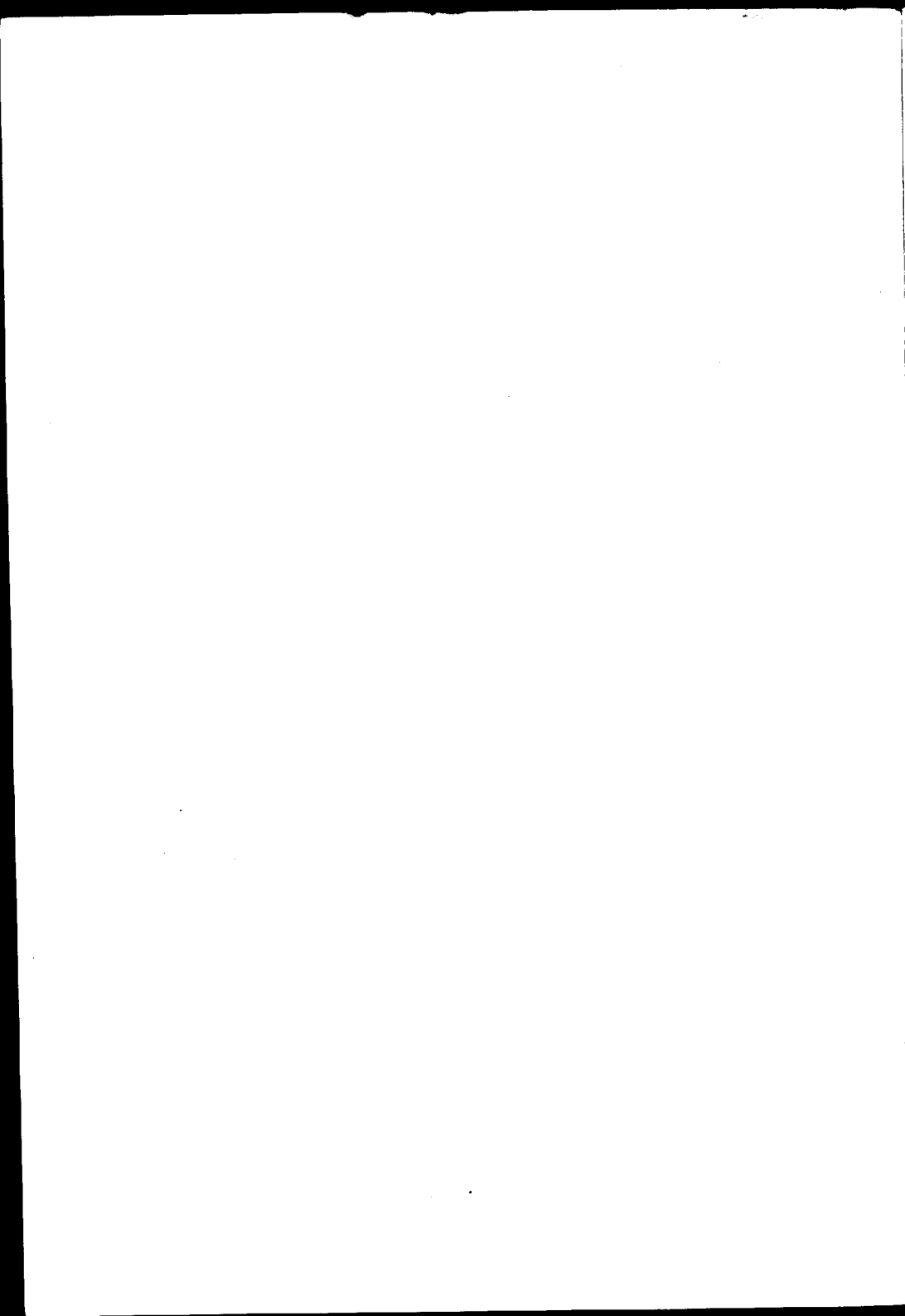
Herr Dr. med. Sally Cohn, prakt. Arzt.

Herr Dr. med. Max Podack, prakt. Arzt.



Königsberg i. Pr.

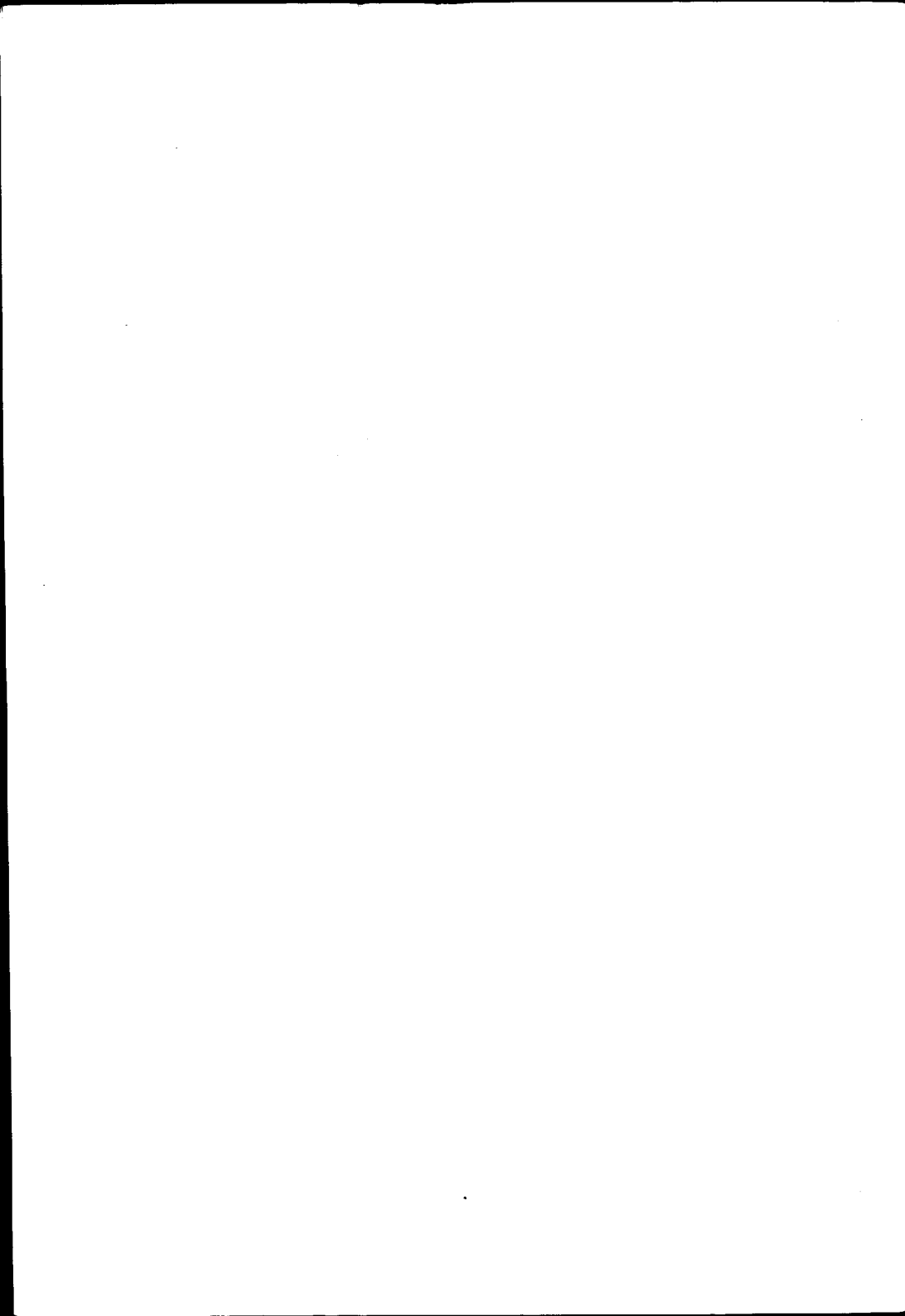
Buch- u. Steindruckerei E. Erlatis, Fleischbänkenstr. 13.
1893.



Se. Hochehrwürden,
dem Prediger an der St. Georgen-Hospitalskirche
zu Königsberg i. Pr.,

Herrn Benno Jacobi

in Verehrung gewidmet.



Die hervorragende Stellung, die das Morphin in der Therapie einnimmt, und die Wichtigkeit seines Nachweises bei forensischen Fällen lassen es nicht wunderbar erscheinen, dass die Aufsuchung dieses Alkaloids in tierischen Secreten und Excreten ein Gegenstand der Forschung seitens vieler Mediziner und Chemiker wurde.

Die erzielten Resultate jedoch sind oft absolut widersprechend, ohne dass an der Zuverlässigkeit der einzelnen Autoren zu zweifeln ist. Die einen machen dafür verantwortlich die angewandte Methode, andere die angewandte Reaktion; dass nicht immer eines von beiden die Schuld tragen kann, erhellt daraus, dass zuverlässige Autoren, die nach ebenderselben Methode gearbeitet und dieselbe Reaktion gebraucht haben, dennoch auf Grund ihrer Experimente entgegengesetzter Ansicht wurden. Bevor ich von den Versuchen Tauber's spreche, die mir den Anlass zu meinen eignen Experimenten gegeben haben, will ich in Kürze das bisher Erreichte berühren.

Der erste, welcher sich mit dem Nachweise des per os oder subcutan applicierten Morphins beschäftigt hat, ist Orfila¹⁾ gewesen. Er richtete — und nach

ihm fast alle übrigen Forscher — sein Hauptaugenmerk auf die Untersuchung des Blutes und des Urins und gelangte auf Grund seiner an Hunden angestellten Versuche zu dem Schlusse, „dass das Morphin im Blute und andern Secretionsflüssigkeiten nur bis zu einer bestimmten Zeit der Vergiftung vorhanden sei, während es sich zu anderer Zeit nicht mehr daselbst vorfände“. Lassaigne wiederholte Orfila's Versuche und giebt die bestimmte Zeit näher an; er konnte nämlich direct in das Blut injiciertes Morphin in demselben nur nachweisen, wenn das Blut dem Tiere 10 Minuten post injectionem entzogen war. Da es ihm ebenso bei direkter Mischung von Blut und Morphin erging, so behauptete er, dass das Morphin in dem Blute entweder sehr schnell zersetzt oder rasch aus demselben ausgeschieden werde. Ausserdem sei bemerkt, dass Lassaigne bereits angiebt, Morphin im Magen einer Katze, die durch 5,0 g. vergiftet war, nachgewiesen zu haben. —

Erdmann und Uslar benutzten zu ihren Arbeiten das Stass'sche Verfahren,*) allerdings mit der Modification, dass sie zur Ausschüttelung aus den alkalischen Lösungen statt des Aethers den Amylalkohol wählten. „Dieselben vermochten Morphin, wenn es mit grossen Mengen organischer Substanzen gemischt war, in einer Quantität von 0,064 — 0,005 durch die Eisenchloridprobe (Blaufärbung) nachzuweisen, selbst in dem Falle, wenn diese Mischungen eine Zeitlang gestanden und

*) Stass'sches Verfahren beruht darauf, dass die Alkaloide aus alkalischen Lösungen mit Aether ausgeschüttelt und aus diesen entweder durch Verdunstung des Aethers oder durch Ausschütteln mit saurem Wasser wiedergewonnen werden.

in denselben bereits Zersetzungen begonnen hatten.“ Bei seinen Versuchen an Kaninchen, denen 0,1–0,3 g. Morphin hydr. subcutan injiziert war, konnte Erdmann im Blute, das $3\frac{1}{2}$ Stunden post injectionem entzogen war, „sehr wenig“ Morphin, im Urin, „geringe Spuren“, mehr aber im Magen und Darm nachweisen.

Zu erwähnen wäre noch, dass Cloetta²⁾ der nach der Erdmann'schen Methode den Urin eines Patienten untersuchte, welcher täglich 0,36–0,42 Morph. acet. subcutan erhalten hatte, nur negative Resultate erzielte. Cloetta ist daher der Meinung, dass der Nachweis von Morphin nicht möglich sei, sondern dass dasselbe im Organismus Zersetzungen erleide.

Im Gegensatz zu den bisher genannten Autoren sprachen Kauzmann und Dragendorff auf Grund ihrer an Hunden und Menschen angestellten Versuche die entschiedene Behauptung aus, dass das Morphin durch die Nieren ausgeschieden und stets im Harn mit Sicherheit nachgewiesen werden könnte. Zu ihren Versuchen benutzten sie im Wesentlichen die Uslar-Erdmann'sche Methode, wichen jedoch in folgenden Punkten von ihr ab:

„Zur Extraction der verdächtigen Substanz wurde nicht das mit Salzsäure, sondern mit Schwefelsäure angesäuerte Wasser verwandt, weil die Salzsäure nach Dragendorff beim Erwärmen auf die in der Lösung enthaltenen Substanzen wirken könne. Eine andere Modifikation bestand darin, das Kauzmann den auf die Erdmann'sche Weise gewonnenen Auszug nicht unmittelbar durch Ammoniak alkalisch machte und zur Trockne brachte, sondern denselben, nachdem er ihn auf dem Dampfbade auf ein geringeres Volumen ein

geengt hatte, mit dem 3—4fachen Volumen Alkohol versetzte und unter wiederholtem Umschütteln 24 Stunden stehen liess. Nach vorhergegangener Filtration wurde der Alkohol abdestilliert, die zurückgebliebene, saure, wässrige Lösung filtriert und zunächst noch sauer mit Amylalkohol ausgeschüttelt“. Dann verfuhr Kauzmann wie Erdmann, benutzte jedoch nicht die Eisenchloridprobe, sondern Fröhde's Reagens*). Durch letzteres vermochte er stets das Morphin im Harn und einzelnen Organen nachzuweisen; dasselbe in reinen Krystallen wieder zu erhalten ist ihm nie gelungen. Die Misserfolge der andern Autoren schob Kauzmann auf die angewandte Methode und Reaktion. Lange galt somit die Ausscheidung des Morphins durch die Nieren als sicher erwiesen, bis auch dagegen neuere Forscher auftraten. So hat Vogt³⁾ nach der Methode Dragendorff's gearbeitet, aber im Harn eines Morphinisten kein Morphin finden können. Zu widersprechenden Resultaten gelangte Bornträger⁴⁾. In Harnen von Personen, die täglich 0,5—1,0 Morphin subcutan erhalten hatten, gelang es ihm nicht das Alkaloid nachzuweisen, dagegen oft im Harn von Personen, denen täglich 0,02 g Morphin injiziert war. Da er stets dieselbe Methode (Dragendorff) und Reaktion angewandt hatte, so weist er den Vorwurf Kauzmann's zurück. — Sehr eingehend hat sich Landsberg⁵⁾ mit der Frage der Ausscheidung des Morphiu beschäftigt. Zunächst wiederholte er die Versuche Kauzmann's. „Er fand jedoch trotz der peinlichsten Sorgfalt und trotz des genauesten Be-

*) Concentr. H₂ SO₄, die in jedem qcem. 0.005 molyldänsaures Natron enthält.

folgens aller von K. angegebenen Vorschriften und Cautelen in dem Harn von mit Morphin vergifteten Hunden keine Spur desselben wieder.“ Auch seine eignen, ebenfalls an Hunden angestellten Versuche, bei denen er auf Vorschlag von Wislicenus den Harn mit Essigsäure (0,3g: 50 qbcm Harn) angesäuert und nach dem Eindampfen in derselben Weise mit Alkohol absol. und Amylalkohol behandelte, lieferten nur negative Resultate. Entgegen der Ansicht Kautzmann's gelangte Landsberg daher zu folgendem Schlusse: „Wird Morphin in das subcutane Gewebe eingespritzt, so gelangt es allmählich in die Blutbahn. Hier wird es zerlegt, entweder durch ein Ferment oder infolge der Alkalescenzen des Blutes oder durch dessen Gase. Nur die Zersetzungsprodukte gelangen in den Harn, unzersetztes Morphin höchstens spurweise.“ —

Auf ein wahrscheinliches Umwandlungsprodukt des Morphins, das sich mit dem Fröhde'schen Reagens „grün-blau“, mit Schwefelsäure allein „schmutzig-braun“ färbt, machte Eliasow⁶⁾ aufmerksam. Letzterer bediente sich bei seinen Experimenten ebenfalls der Wislicenus'schen Methode allerdings mit der Modification, dass nach Ausscheidung der Amylalkoholauszüge aus der sauren Lösung die wässrige, alkalisch gemachte Flüssigkeit statt mit Amylalkohol mehrmals mit Essigäther ausgeschüttelt wurde, und zog aus ihnen folgendes Resumé:

1. Nach Einverleibung von grossen Dosen Morphin lässt sich dasselbe mit Sicherheit im Harn nachweisen.
2. Nach kleinern Dosen (einige ctg—dcg) gelingt es nicht das Morphin unverändert im Harn zu finden.

Dafür erscheint im Harn eine Substanz (wahrscheinlich ein Umwandlungsprodukt des Morphins), welche sich mit dem Fröhde'schen Reagens grün-blau, mit konzentrierter Schwefelsäure und einer Spur Salpetersäure ebenfalls grün-blau, mit Schwefelsäure allein schmutzig-braun färbt.

3. Bei gleichzeitiger Herabsetzung der Oxydationsprozesse im Körper durch Curare oder Chinin gelingt es ebenfalls nicht den Uebergang von kleinen Mengen Morphin in den Harn nachzuweisen.
4. Bei Verabfolgung von grossen Morphindosen konnte E. eine geringe Zunahme der gebundenen Schwefelsäure des Harns und eine nicht unerhebliche Ammoniakausscheidung nachweisen.

Im Gegensatz zu den zuletzt genannten Autoren ist für die Lehre Kautzmanns Marmé⁷⁾ eingetreten. Bei seinen an Menschen und Tieren (Hunde, Katzen, Kaninchen etc.) angestellten Versuchen — Dosis mindestens 0,1 g — gelang es ihm, Morphin, sei es subcutan oder per os appliziert, in der Regel mit Sicherheit im Harn nachzuweisen, vorausgesetzt, dass die Nierenfunktion nicht alteriert war (Dragendorff'sche Methode — Fröhde'sches Reagens). Ebenso erhielt Marmé positive Resultate bei seinen Untersuchungen des Blutes, der Leber, der Lungen und des Darminhaltes. In letzterem fand er bei Anwendung nicht tödtlicher Dosen bisweilen einen Körper, der durch Fröhde's Reagens nicht violett, sondern rein blau und dann grün gefärbt wurde; eine in ihren Reactionen mit dem von Polstorff genauer untersuchten Oxidmorphin übereinstimmende Substanz.

Spätere Autoren zogen auch Marmé's Angaben in Zweifel. Donath konnte selbst nach subcutanen Dosen von 0,75—1,0 g. Morph. hyd. keine Spur im Harn wieder finden. Stolnikow⁸⁾ behauptete, dass Morphin zwar in ganz geringen Quantitäten durch den Harn ausgeschieden werde, aber nur durch Farbenreaction nachweisbar sei. Schon vielfach war in der Litteratur auf die Ausscheidung des subcutan injicierten Morphins in den Magen aufmerksam gemacht worden.

Speziell dieser Frage ist Alt⁹⁾ näher getreten und gelangte auf Grund seiner an Hunden angestellten Versuche, Stass-Otto'sche Isolierungsverfahren, *) zu folgendem Resultat:

1) Nach subcutaner Morphinapplication wird Morphin durch den Magen ausgeschieden.

2) Die Ausscheidung beginnt nachweisbar nach 2 $\frac{1}{4}$ Minuten, dauert deutlich $\frac{1}{2}$ Stunde, ist dann nur mehr schwach, hört nach 50—60 Minuten ganz auf.

3) Der Brechreiz nach subcutaner Injection tritt erst zu einer Zeit ein, in der Morphin bereits in den Magen ausgeschieden ist und wird durch Ausspülung des Magens vermieden.

4) Die in den Magen ausgeschiedene Morphin-Menge ist eine sehr beträchtliche; sie erreicht schätzungsweise wohl die Hälfte des injicierten Giftes.

5) Durch längere Zeit fortgesetzte Ausspülung werden die Vergiftungserscheinungen wesentlich herabgesetzt, sonst sicher tödtliche Dosen werden ungefährdet vertragen.

*) Nachweis durch Jodsaeure — Chloroformmethode: Morphin macht aus der Jodsaeure in wässriger Lösung Jod frei, das mit Chloroform ausgeschüttelt Rosafärbung giebt.

Auch bei Menschen, denen 0,03 g. Morphin. hydrochlor. subcutan injiziert war, konnte Alt bereits nach etwa $2\frac{1}{2}$ Minuten Morphin im Mageninhalt deutlich nachweisen, nach etwa 1 Stunde nicht mehr.

Durch die wenig befriedigenden Resultate, die die Untersuchung des Urins, des Blutes und einzelner Organe ergeben hatte, veranlasst, stellte Tauber¹⁾ Experimente an zur Erforschung des eventuellen Morphin-Gehaltes des Faeces nach subcutaner Application. Von Vogt, Landsberg u. a. war der Befund von Morphin in dem Darminhalt beiläufig in ihren Arbeiten erwähnt worden. Um nicht etwaige negative Resultate seiner Untersuchungsmethode zur Last legen zu dürfen, machte T. Vorversuche, indem er einer Quantität Blut Morphin in Lösung zusetzte und dieses dann wiederum zu isolieren suchte. Wie schon Orfila u. a. bediente er sich zur Reinigung seiner Substanz der Extraction mit Alkohol und der Fällung durch basisch-essigsames Blei. Statt der schon vielfach geübten Ausschüttelungsmethode fällte er aber dann aus der erhaltenen wässrigen, sauren Lösung durch allmählichen Zusatz von fein pulverisiertem Natron bicarbonicum das Morphin als freie Base aus. Die Quantität desselben konnte er nun durch directe Wägung bestimmen. Um die der Löslichkeit des freien Morphins in Wasser entsprechende Correction vornehmen zu können, fing er das Filtrat des Niederschlages in einem graduirten Glaszylinder auf. Für jedes qbcm. Flüssigkeit wurde der durch Wägung bestimmten Menge Morphin 1 mg. hinzuge-rechnet. — Von einer 200 qbcm. Blut zugesetzten Morphin-Menge vermochte er auf diese Art im Durchschnitt 95,28 Procent zurückzugewinnen.

Aber erst nachdem er bewiesen, das Morphin weder in den Nieren noch in der Leber noch im Blute eine Zersetzung erleide, und dass in den Harn nur nach Einverleibung grosser Dosen qualitativ nachweisbare Spuren übergingen, machte sich T. an die genaue Untersuchung der Faeces: Die Versuche wurden an Hunden angestellt, denen täglich 0,12 g Morph. hydr. injiciert wurde, im ganzen 1,632 g. Die gesammelten Faeces ergaben einen Morphin-Gehalt von 0,512 g = 41,3⁰/₁₀ des injicierten Morphins. —

Die positiven Resultate Tauber's an Hunden veranlassten mich zur Entscheidung der Frage, ob auch von Pflanzenfressern Morphin, mag es subcutan oder per os appliciert sein, durch die Faeces wieder ausgeschieden werde, Versuche anzustellen. Es geschah an Kaninchen, denen zunächst Morphinum hydrochloricum subcutan injiciert wurde. Die gesammelten Faeces und der Urin wurden genau nach der von Tauber angegebenen Methode behandelt.

I. Versuch:

Ein Kaninchen, im Gewichte von 2370 g erhält Morph. hydr. (Lös: 1,0: 30,0) subcutan injiciert:

d. 11. XII.	morg.	0,06,	mitt.	0,06,	abds.	0,06.	} 1,08 g.
d. 12. XII.	„	0,06,	„	0,06,	„	0,06.	
d. 13. XII.	„	0,06,	„	0,06,	„	0,06.	
d. 14. XII.	„	0,06,	„	0,06,	„	0,06.	
d. 15. XII.	„	0,06,	„	0,06,	„	0,06.	
d. 16. XII.	„	0,06,	„	0,06,	„	0,06.	

Nach jeder Injektion zeigte das Kaninchen eine ziemlich grosse Mattigkeit, die aber stets bald vorüber-



ging. — Eine wesentliche Herabsetzung der Fresslust war nicht bemerkbar.

Die während der Injektionstage und noch zwei Tage nach der letzten Injection gesammelten Faeces wurden ganz lufttrocken gemacht, fein zerrieben und mit salzsäurehaltigem, destilliertem Wasser auf dem Wasserbade digeriert. Der unlösliche Rückstand, bestehend aus Fett, in Wasser unlöslichen Salzen der alkalischen Erden, Verunreinigungen wie Haare, Sand etc., wurde abfiltriert und mit aqua destillata ausgewaschen. Darauf wurde das Filtrat auf dem Wasserbade eingedampft bis fast zur Trockene, der Rückstand mit Alkohol aufgenommen, nach längerem Stehen filtriert. Behufs Entfärbung wurde nun die Flüssigkeit mit Bleiessig versetzt, nach einigem Stehen und klaren Absetzen filtriert, der Bleiniederschlag erst mit Wasser und dann mit Alkohol nachgewaschen und das gesammte, von Alkohol befreite Filtrat durch Einleiten von Schwefelwasserstoff entbleit. Letzteres wurde nach vorgenommener Filtration auf dem Wasserbade verdunsten gelassen, der Rückstand in Alkohol aufgenommen; dann folgte wieder Filtration, Eindampfung auf dem Wasserbade und Aufnahme des nur noch geringen Rückstandes in Wasser. Nach Zusatz von fein pulverisiertem Natron bicarbonicum wurde die Flüssigkeit etwa 24 Stunden stehen gelassen, der Niederschlag durch ein bei 100° C. getrocknetes und gewogenes Filter abfiltriert, letzteres darauf wiederum bei derselben Temperatur getrocknet und dann gewogen. — Der Niederschlag war von schmutziggelber Farbe und wog 0,1023 g; die Morphinreaktion mit dem Fröhde'schen Reagens gab derselbe nicht.

Wegen dieses negativen Resultates wurde nun das in einem graduirtem Glaszylinder aufgefangene alkalische Filtrat nach der von Eliassow geübten Ausschüttelungsmethode auf etwaigen Morphingehalt untersucht. Zu diesem Zwecke wurde es zunächst mit Salzsäure sauer gemacht und behufs Reinigung dreimal mit Amylalkohol ausgeschüttelt. Nach Abscheidung der Amylalkoholauszüge wurde die Flüssigkeit mit Natronlauge alkalisch gemacht und sechsmal mit Essigäther ausgeschüttelt. Derselbe wurde darauf bis auf etwa 10 qbcm abdestillirt, welche dann auf einem Uhrsälchen der Verdunstung überlassen wurde.

Der schwach bräunlich gefärbte Rückstand gab mit Fröhde's Reagens die charakteristische Morphin-Reaktion, konnte aber seiner ganz geringen Menge wegen nicht gewogen werden.

Die Behandlung des gesammelten Urins war die gleiche. Nachdem letzterer auf dem Wasserbade eingedampft, wurde der Rückstand in Alkohol aufgenommen. Es folgte darauf Filtration des alkoholischen Extraktes, Verdampfung desselben auf dem Wasserbade, Aufnahme des Rückstandes in Wasser. — Nun wurde die Flüssigkeit mit Bleiessig versetzt, nach längerem Stehen filtrirt, der Bleiniederschlag erst mit Wasser und dann mit Alkohol nachgewaschen, und das gesammte, von Alkohol befreite Filtrat durch Einleiten von Schwefelwasserstoff entbleit. Nach vorgenommener Filtration wurde die gelb gefärbte Flüssigkeit auf dem Wasserbade verdunsten gelassen, der Rückstand in Alkohol aufgenommen; dann folgte wiederum Filtration, Eindampfung, Aufnahme des

braun gefärbten Rückstandes in möglichst wenig Wasser. — Nach Zusatz von Natron bicarbonicum wurde die Flüssigkeit etwa 24 Stunden stehen gelassen, der Niederschlag durch ein bei 100 ° C. getrocknetes und gewogenes Filter abfiltriert, letzteres darauf wieder bei derselben Temperatur getrocknet und dann gewogen. Der Niederschlag war ebenfalls von schmutzig-brauner Farbe und wog 0,04 g.

Die Morphin-Reaction gab derselbe nicht. (Fröhde's Reagens.)

Das zurückgebliebene alkalische Filtrat wurde nun nach der Ausschüttelungsmethode auf etwaigen Morphin-Gehalt untersucht. — Das Verfahren war genau dasselbe, wie das bei der Behandlung der Faeces angegebene. — Nach der Verdunstung des Essigäthers blieb auf dem Uhrsälchen eine schwachgelb gefärbte amorphe Substanz zurück, welche die Morphin-Reaktion mit Fröhde's Reagens deutlich gab, aber ihrer ganz geringen Quantität wegen nicht gewogen werden konnte.

Zwei weitere Versuche, bei denen Kaninchen Morphinum hydrochloricum 0,18 g pro die, im Ganzen 1,0 g, subcutan injiziert war, und deren Faeces und Urin genau wie bei dem ersten Versuche behandelt worden waren, führten mich zu demselben Resultate. Morphin konnte stets nur nach Anwendung der Ausschüttelungsmethode durch Fröhde's Reagens in nicht wägbarer Quantität nachgewiesen werden.

Zur **Kontrolle der Methode** wurden einer acht-tägigen Menge von Faeces eines Kaninchens 0,05 g

Morphin. hydrochl. in Wasser gelöst, zugesetzt und darauf die Faeces behufs Isolierung des Morphins nach Tauber's Angabe behandelt. Die zur Fällung durch Natron bicarb. hergerichtete Flüssigkeit war noch stark braun gefärbt. Es wurde daher dieselbe zunächst mit Tierkohle entfärbt und dann erst mit Natron bic. versetzt. Nach etwa 24 Stunden wurde der Niederschlag durch ein bei 100° C. getrocknetes und gewogenes Filter abfiltriert, letzteres darauf wieder bei derselben Temperatur getrocknet und gewogen. Der gelb gefärbte Niederschlag wog 0,0426 g; die Fröhde'sche Morphin-Reaktion gab derselbe nicht.

Zur Entscheidung, ob vielleicht in dem alkalischen Filtrat Morphin in Lösung zurückgeblieben sei, wurde dasselbe, nachdem es durch Salzsäure sauer gemacht, zunächst dreimal mit Amylalkohol ausgeschüttelt. Nach Abscheidung der Amylalkoholanszüge wurde die Flüssigkeit durch Natronlauge alkalisch gemacht und sechsmal mit Essigäther ausgeschüttelt. Derselbe wurde darauf bis auf etwa 10 qbcm. abdestilliert, welche dann auf einem Uhrschälchen der Verdunstung überlassen wurden. — Da der Rückstand stark braun gefärbt war und schmierig aussah, so wurde er noch einmal in salzsäurehaltigem Wasser aufgenommen; nach vorhergegangener Filtration wurde nun die Flüssigkeit auf ein gewogenes Uhrschälchen gebracht und im luftleeren Raume verdunsten gelassen. Es blieb zurück ein gelblich-weisses, amorphes Pulver von 0,0448 g Gewicht. Geringe Spuren desselben gaben die charakteristische Morphin-Reaction mit Fröhde's Reagens.

Zur Feststellung, ob sich das im **Opium** enthaltene, mit colloiden Stoffen gemengte und deshalb schwerer resorbierbare **Morphin** nach Application per os in den Faeces oder im Urin von Kaninchen wieder auffinden lasse, wird Opium in Gelatine-Kapseln an Kaninchen verfüttert.

Vorher wurde der Morphin-Gehalt des zu den Versuchen benützten Opiums nach folgender in der Pharmacopoea editio III. angegebenen Methode bestimmt.

„6 g mittelfeines Opiumpulver reibt man mit 6 g Wasser an, verdünnt, spült die Mischung mit Wasser in ein gewogenes Kölbchen (31,7132 g) und bringt den Inhalt durch weitem Wasserzusatz auf 54,0 g Gesamtgewicht. Man lässt unter öfterem Schütteln eine Stunde lang stehen und filtriert dann durch ein Faltenfilter von 10 cm Durchmesser. — 42,0 g des Filtrates versetzt man mit 2,0 g einer Mischung aus 17,0 g. Ammoniakflüssigkeit und 83,0 g Wasser, mischt gut, aber unter Vermeidung überflüssigen Schüttelns und filtriert sofort durch ein Faltenfilter von 10 cm Durchmesser. 36,0 g dieses Filtrates mischt man in einem genau gewogenen Kölbchen (31,7132 g) durch Schwenken mit 10,0 g Aether, fügt 4,0 g der oben verdünnten Ammoniakflüssigkeit hinzu, setzt das Schwenken fort, bis sich die Flüssigkeit geklärt hat, verschliesst und überlässt dieselbe nun der Ruhe. Nach sechsständigem Stehen bringt man zuerst die Aetherschicht möglichst vollständig auf ein glattes Filter von 8 cm Durchmesser, giebt zu der im Kölbchen zurückbleibenden Flüssigkeit nochmals 10,0 g Aether, bewegt die Mischung einige Augenblicke, und bringt vorerst wieder die Aetherschicht aufs Filter. Nach Ablauf derselben

giesst man die wässrige Lösung ohne Rücksicht auf die an den Wänden des Kölbchens haftenden Crystalle auf das Filter und spült dieses, sowie das Kölbchen zweimal mit je 5 g äthergesättigtem Wasser nach. Nachdem man das Kölbchen gut hat austropfen lassen und das Filter ebenfalls vollständig abgelassen ist, trocknet man beide bei 100 °, bringt den Filterinhalt in das Kölbchen und setzt das Trocknen bis zum gleichbleibenden Gewichte fort.“

Nach dieser Methode ergeben 6 g des von mir benützten Opiumpulvers 0,4826 g Morphin.

Gewicht des Kölbchens und isol. Morphin 32,1958

„ „ „ allein . . . 31,7132

isol. Morph. 0,4826

Das Opium enthält also 8,083 Prozent Morphin.

I. Versuch.

3 Kaninchen im Gewichte von 1610 g resp. 2340 g resp. 1350 g werden mit Opium, das in Gelatine Kapseln gebracht ist, gefüttert.

d. 1. II: jedes Kanin: erh. morg. $\frac{1}{3}$ mittg. $\frac{1}{3}$ abds. $\frac{1}{3}$

d. 2. II „ „ „ „ $\frac{1}{3}$ „ $\frac{1}{3}$ „ $\frac{1}{3}$

d. 3. II „ „ „ „ $\frac{1}{3}$ „ $\frac{1}{3}$ „ $\frac{1}{3}$

d. 4. II ein „ „ „ $\frac{1}{3}$

im Ganzen 10,0.

Einige Zeit nach dem Genusse des Opiums machte sich bei den Kaninchen eine geringe Mattigkeit geltend, die aber bald vorüberging. Die Fresslust erschien während der Tage etwas herabgesetzt. Die Faeces waren oft von diarrhoischer Beschaffenheit.

Die Faeces und der Urin der Kaninchen wurden zu nächst genau nach der oben beschriebenen Tauber'schen

Methode auf eventuellen Morphin-Inhalt hin untersucht. Da das Resultat jedoch ein negatives war, so kam, wie bereits bei den früheren Methoden, auch hier die Ausschüttelungsmethode zur Anwendung. Ich will daher von einer näheren Beschreibung der vorgenommenen Manipulationen absehen und nur das Endresultat der Untersuchungen folgen lassen:

Erst nach Anwendung der Ausschüttelungsmethode gelang es, Morphin in den Faeces und im Urin nachzuweisen, allerdings nur qualitativ vermittelt des Fröhde'schen Reagens.

Ein zweiter Versuch, bei dem ebenfalls 10 g Opium verfüttert worden waren, ergab dasselbe Resultat.

Resumé: Nach subcutaner Injection von Morphin werden nur ganz geringe, nicht wägbare Quantitäten desselben von Kaninchen durch Faeces und Urin unverändert wieder ausgeschieden.

Ebenso ist nach Application per os, in Form von Opium, Morphin nur durch die Reaction (Fröhde's Reagens) in den Faeces und im Urin der Kaninchen nachweisbar.

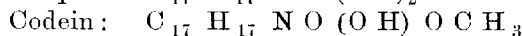
Der Nachweis gelang stets erst nach Anwendung der Ausschüttelungsmethode. Die von Tauber angegebene Fällung des Morphins durch Natron bicarb. ergab kein Resultat, auch nicht in dem Falle, in welchem 0,05 Morph. hydrochlor einer allerdings sehr bedeutenden Quantität von Kaninchenexcrementen zugesetzt worden war.

Der minimale Gehalt der Kaninchenfaeces an ausgeschiedenem Morphin im Gegensatz zu dem bedeutenden, von Tauber nachgewiesenem des Hundekothes erklärt sich vielleicht aus der bedeutenden Länge des Kaninchendarmes, welche eine Wiederresorption des ausgeschiedenen Alkaloids begünstigt.

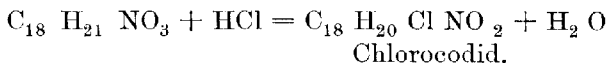
Codein

ist im Opium in geringerer Menge als das Morphin enthalten: 0,3—2 Teile in 100 Opium. Es wurde 1832 von Robiquet isoliert, seine Formel $C_{18} H_{21} NO_3$ 1843 von Gerhardt festgestellt.

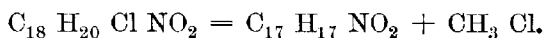
Die Beziehung, die zwischen Codein und Morphin besteht, ist 1869 von Mathiessen und Wright erkannt worden und von ihnen durch folgende Formel ausgedrückt:



Bei der Einwirkung von concentrirter Salzsäure auf Codein bei einer Temperatur von 100° erhielten diese Chemiker ein amorphes, chloriertes Produkt, das sie Chlorocodid nannten.



Erhitzt man dieses mit Wasser auf 130° , so wird das Codein zurückgebildet, indessen wird es durch Salzsäure bei 150° in Acomorphin und Chloromethyl gespalten.



Vereinigt man diese beiden letzten Gleichungen, so ersieht man, dass Salzsäure bei 150° vom Codein eine Methylgruppe und ein Molekül Wasser abspaltet. Das Reactionsproduct ist dasselbe wie das, welches bei der einfachen Wasserentziehung aus dem Morphin entsteht. Man ist also zu der Annahme berechtigt, dass Morphin und Codein sich nur dadurch von einander unterscheiden, dass eines der Morphinhydroxyle beim Codein durch eine Methoxylgruppe ersetzt ist.

Codein krystallisiert in Prismen oder Octaedern des rhombischen Systems; die weissen, bitter schmeckenden Nadeln sind leicht löslich in Wasser, schwerer in Weingeist. Es ist links drehend und sehr giftig.

Dass Codein narcotisch wirke, ist von einigen bestritten, von andern wiederum als sicher angenommen worden. Kunkel¹⁰⁾ und Gregory erkannten auf Grund ihrer Versuche dem Codein gar keine narcotischen Eigenschaften zu. Barbier dagegen sah bei Kranken nach Codein einen gesunden Schlaf folgen, welcher nie von Schwere des Kopfes, Betäubung und Blutcongestionen begleitet war. Nach Magendie trat bereits nach 0,05 g Codein sanfter und ruhiger Schlaf ein, nach Martin Solon brachte diese Wirkung bereits eine Dosis von 0,01–0,02 g hervor. Berthé, der Versuche an Hunden angestellt hat, bezeichnet 2 g des reinen Alkaloids als letale Dosis; 1,5 g hatten zwar starke Vergiftungserscheinungen hervorgerufen aber nie den Tod zur Folge gehabt. Die Angabe Kunkels; dass Codein local irritierend wirke, konnte Berthé nicht bestätigen. Die nach innerlicher Darreichung des Giftes auftretenden

Erscheinungen waren nach Berthé folgende: Nach wenigen Minuten Stupor; die Tiere legten sich hin und waren nicht imstande sich aufzurichten, da die gemachten Anstrengungen infolge einer Lähmung des ganzen Hinterteils erfolglos blieben. Die Respirationsfrequenz war sehr vermindert, der Herzschlag stark abgeschwächt, und es trat für mehrere Stunden Schlaf ein, dann plötzliches Aufschreien und Convulsionen, hierauf Collapsus und Tod, je nach der Dosis. — Robiquet unternahm zwei Versuchsreihen an Menschen, die eine mit Dosen von 0,1—0,2 g Codein, die andern mit 0,01—0,03 g. Bei der grössern Dosis trat nie ein wirklich erquickender Schlaf ein, nach dem Erwachen war der Kopf schwer benommen und oft Brechreiz vorhanden. Die kleinern Dosen zeigten eine entschieden hypnotische Wirkung, der Schlaf war erquickend und beim Erwachen keine üblen Nachwirkungen zu verspüren. Schroff kam bei Versuchen, die seine Schüler an sich selbst anstellten, durchaus nicht zu so gut günstigem Urteil. Weniger wie 0,1 g brachten gar keine Wirkung hervor. Bei dieser Dosis trat Eingenommenheit des Kopfes, Druck in der Stirn- und Schläfengegend, Brechreiz und Schläfrigkeit auf. Sehr günstig lautet das Urteil, das Cl. Bernard über die narcotische Wirkung des Codeins fällte. Er giebt ihm in vieler Beziehung vor dem Morphin den Vorzug, besonders, weil es dessen üble Nachwirkungen nicht habe; 0,05 g salzsaures Codein genügen nach ihm, um einen mässig grossen Hund einzuschläfern. Der Codein-Schlaf ist nie so tief wie der Morphin-schlaf, schon leichte Geräusche genügen, um den Hund zu erwecken. Wiederholt aber wurde auch Erhöhung der Reflexerregbarkeit wahrgenommen, da auf

äussere Reize hin, Geräusche etc. Zittern und schreckhaftes Zusammenfahren der Tiere beobachtet wurde.

Im Gegensatz zu den eben genannten Forschern kam Barnay auf Grund von Tierversuchen zu der Ansicht, dass das Codein durch eine starke Tendenz zur Hervorbringung von Convulsionen in seiner Wirkungsweise characterisiert sei, während sein hypnotischer Effect völlig unsicher sei. Er machte daher energisch darauf aufmerksam, mit der Ordination von Codein bei Kranken sehr vorsichtig zu sein. Bardet sah bei Kranken nach einer Dosis von 0,2 bis 0,25 g allgemeine Muskelschwäche, Schwere des Kopfes, aber keinen hypnotischen Effect eintreten. Er glaubt, dass frühere Autoren dieses Eingenommensein des Kopfes für Hypnose gehalten haben. Wachs¹¹⁾ hat an Fröschen, Tauben, Kaninchen, Hunden experimentiert. Bei Fröschen, die 0,005 g Codein innerlich erhalten hatten, war nur Unlust zur Bewegung, und Störung der Motilität bemerkbar; nach einer Dosis von 0,01 g kam es zu Streckkrämpfen, die anfallsweise auftraten und allmählich in Zuckung und Lähmung übergingen, verbunden mit Unterdrückung der Respiration in den Paroxysmen und nicht selten anfangs mit Steigerung der Sensibilität, die später erlosch. Bei Tauben bewirkten 0,01—0,015 g Codein subcutan keine Convulsionen, nur Schläfrigkeit und Brechanstrengungen. Nach tödtlichen Dosen, 0,05 bis 0,2 g C., zeigten sich Unruhe, bisweilen Adynaemie, Zittern, Rückwärtsgehen, Bewegung im Kreise, Brechneigung, Entleerung von Faeces, Respirationsstörungen, spastische Affectionen einzelner Muskeln oder Muskelgruppen; dann Convulsionen tonischer oder meist klonischer Art, paroxystisch mit Respirationsstörungen

verbunden und in Adynaemie und Tod in 9—24 Minuten übergehend. Die Krämpfe entstanden hier wie bei den Fröschen spontan oder infolge äusserer Reize. Auch bei den Kaninchen waren paroxystische Streckkrämpfe mit Atmungshemmung verbunden, hier und da aber auch klonische Krämpfe die Haupterscheinungen, denen Zittern, convulsives Zusammenfahren, spasmodische Bewegung der Augäpfel und Lippenmuskeln, ausnahmsweise Trismus, Kreisbewegung, Rückwärtsgehen, Schwäche in den Beinen, Prominenz der Bulbi, Steigerung der Respirationsfrequenz vorangingen. Bei Hunden waren die Erscheinungen ziemlich gleichartige. Die hypnotische Wirkung des Codeins konnte somit auch Wachs nicht bestätigen. —

Sehr eingehend hat v. Schröder¹⁰⁾ die Wirkung des Codeins auf Frösche, Kaninchen und Hunde studiert. Frösche, die 0,005—0,008 g Codein subcutan erhalten hatten, waren nach Verlauf von 10—15 Minuten leicht narcotisiert. Sie ertrugen unnatürliche Lagen, die Reflexe waren etwas herabgesetzt. Bald aber trat eine ersichtliche Erhöhung der Reflexerregbarkeit ein, die sich meist dadurch äusserte, dass der durch einen Reiz veranlasste Sprung abnorm gross ausfiel. Zu völliger Entwicklung destetanischen Stadiums kam es bei so kleiner Dosis nicht. Nach einer grössern Gabe, 0,02—0,03 g war von einer Narcose gar nichts wahrzunehmen. Der Anfang der Codeinvergiftung markierte sich häufig nur dadurch, dass die Sprünge anfangen abnorm gross auszufallen. Bei grossen Dosen kommt nach v. Schröder das narcotische Stadium nicht zur Entwicklung. —

Das Verhalten der Kaninchen dem Codein

gegenüber war ein ähnliches. Nach Applicaiton kleiner Dosen, 0,015—0,02 g, traten die narcotischen Erscheinungen in den Vordergrund. Injiciert man während der Codeinnarcose, in der Absicht dieselbe zu verstärken, noch mehr Codein oder von vornherein 0,03—0,04 g, so kommt das narcotische Stadium nicht zu deutlicher Entwicklung:

„Nach ca. 15 Minuten tritt Erhöhung der Reflex-erregbarkeit ein. Die Pupillen werden weit, es tritt leichtes Zittern und Zusammenschrecken des Tieres auf. Es hat im Beginn des Erregungsstadiums häufig den Anschein, als wenn Narcose und gesteigerte Reflex-erregbarkeit nebeneinander bestehen und gewissermassen mit einander kämpfen.“ Bei noch grösserer bis letaler Dosis (0,1 g Codein per Kilo Tier) sind die Erregungserscheinungen bedeutend gesteigert. Es treten krampfhaftige Schwimmbewegungen und schliesslich letanische Anfälle mit unterdrückter Respiration auf, in deren einem das Tier verendet. —

Sehr gut liess sich an Hunden die narcotische Wirkung des Codeins demonstrieren, aber nur dann, wenn kleine Dosen successive wiederholt wurden, da die Toleranz der Hunde gegen das Gift ziemlich beträchtlichen Schwankungen unterworfen ist, die von Rasse, Individualität u. s. w. abhängig sind. Für einen Hund von 6—10 Kilo waren etwa im ganzen 0,07—0,15 g erforderlich. Nach weiterer Application von Codein traten bereits Erregungserscheinungen auf. —

Wenn auch auf Grund seiner Versuche v. Schröder dem Codein eine narcotische Wirkung zuerkennt, so hält er sie doch für sehr geringfügig den andern Wirkungen des Giftes gegenüber.

In neuerer Zeit sind einige Autoren wiederum für Codein als Narcotium eingetreten. So findet G. Reiner¹²⁾ es da zweckmässig, wo ein milderer Narcotium wie Morphin erwünscht ist. Unangenehme Nebenwirkungen hat R. nie gesehen. Etwa zu demselben Schlusse ist Loewenmeyer¹³⁾ gekommen und er bezeichnet Codein als „ein dem Morphin analog, jedoch weniger intensiv wirkendes Narcoticum“.

Mit dem Nachweise des Codeins im tierischen Organismus hat sich B. Schmeemann¹⁴⁾ beschäftigt und gelangte zu folgendem Resultat:

„Codein lässt sich per os beigebracht, bei letaler Dosis in allen Organen mit Ausnahme des Gehirns, der Milz und des Dickdarms mit Sicherheit nachweisen, und es versprechen bei subcutaner Application Leber, Nieren und Blase, Lunge, Herz und Blut die meisten Erfolge. Bei nicht letalen Dosen gelingt der Nachweis im Harn“.

Die von mir angestellten Tierversuche hatten den Zweck, festzustellen, ob resp. wie viel subcutan injizierten Codeins von Kaninchen durch Urin und Faeces wieder ausgeschieden werde. —

Zunächst handelte es sich um die Wahl eines geeigneten Reagens, da die in der Pharmacopoea Germ. ed. III angegebenen Codein-Reactionen sich als nicht brauchbar erwiesen. Am zuverlässigsten erschien folgende Reaction, die Ladenburg in seinem Handwörterbuch der Chemie erwähnt hat: Chlorwasser giebt mit Codein eine farblose Lösung, die sich mit Ammoniak schön rotbraun färbt. Dieselbe kam daher bei den Experimenten zur Anwendung.

I. Versuch.

Drei Kaninchen, im Gewichte von 5, 4, 3½ Pfd. erhalten Codeinum muraticum subcutan injiciert.

d. 9. III.	jedes K. morg.	0,03 g;	abds.	0,03 g	Es wurden also 1,08 g verbraucht Post inject. sind die Kaninchen sehr matt, erholen sich aber stets im Laufe des Tages. Die Fresslust ist hergestellt.
d. 10. III.	" " "	0,03 g;	"	0,03 g	
d. 11. III.	" " "	0,03 g;	"	0,03 g	
d. 12. III.	" " "	0,03 g;	"	0,03 g	
d. 13. III.	" " "	0,03 g;	"	0,03 g	
d. 14. III.	" " "	0,03 g;	"	0,03 g	

Vorher war der Versuch gemacht worden 0,06 g Cod. mur. pro dosi zu verwenden. Diese Dosis war aber für das Kaninchen letal, letzteres kam nach etwa 10 Minuten unter Krämpfen, die anfangs klonisch dann tonisch waren, ad exitum. Eine Dosis von 0,05 g führte den Tod eines Kaninchens eine halbe Stunde post injectionem herbei.

Der während der Injectionstage und noch zwei Tage nach der letzten Injection gesammelte **Urin** wird auf dem Wasserbade eingedampft, der Rückstand in Alkohol aufgenommen. Es folgt darauf Filtration des alkoholischen Extraktes, Verdampfung desselben auf dem Wasserbade, Aufnahme des Rückstandes in Wasser, das mit Salzsäure etwas angesäuert ist. — Nun wird die saure Flüssigkeit behufs Reinigung viermal mit Aether ausgeschüttelt. Nach Abscheidung der Aetherauszüge wird dieselbe durch Zusatz von Natronlauge alkalisch gemacht und wiederum mit Aether sechsmal ausgeschüttelt. Letzterer wird darauf bis auf etwa 10 qbcm. abdestilliert, die auf dem Umrührschälchen der Verdunstung überlassen werden. — Der schwach-bräunlich gefärbte Rückstand wird in möglichst wenig Wasser, das durch einige Tropfen

Salzsäure angesäuert ist, aufgenommen. Nach vorgenommener Filtration wird die fast farblose Flüssigkeit in einem kleinen Bechergläschen unter dem Exsiccator verdunsten gelassen.

Der gelb gefärbte, amorphe Rückstand giebt nicht die oben erwähnte Codein-Reaction.

Die während der Injectionstage und noch zwei Tage nach der letzten Injection gesammelten **Faeces** werden lufttrocken gemacht, fein zerrieben, in mit Salzsäure angesäuertem Wasser aufgenommen, auf dem Wasserbade digeriert und filtriert. Der nach Verdampfung des Filtrates zurückgebliebene Rückstand wird in Alkohol aufgenommen. —

Weiter wurde genau so verfahren, wie bei der oben geschilderten Behandlung des Urins. Es wird genügen, wenn ich nur noch das Endresultat folgen lasse:

Der braun gefärbte amorphe Rückstand giebt nicht die Codein-Reaction.

Bei einem **zweiten Versuche**, bei dem den Kaninchen ebenfalls 1,08 g Codein. mur. subcutan injiziert war, ergab die Untersuchung des Urins und der Faeces dieselben Resultate: —

Codein konnte nicht nachgewiesen werden. —

Zur **Controlle der Methode** werden zu 100 qbcm Urin 0,05 g Codein. mur. in Wasser gelöst, zugesetzt. Der Urin wird darauf behufs Isolierung des Codeins nach der oben beschriebnen Methode behandelt. — — Auf dem Uhrschildchen bleibt zurück ein gelblich-weisses Pulver, das 0,0348 g wiegt und sich durch die Reaction deutlich als Codein characterisiert.

Resumé:

Subcutan appliciertes Codein wird von Kaninchen weder durch den Urin nach durch die Faces unverändert wieder ausgeschieden.

Zum Schlusse sei es mir noch gestattet, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Geheimrat Prof. Dr. Jaffé, unter dessen Leitung ich vorstehende Arbeit ausführte, meinen wärmsten Dank für die Unterstützung, die er mir gütigst zu Teil werden liess, auszusprechen. Ebenso danke ich dem Assistenten an dem pharmakologischen Institute, Herrn Privatdocenten Dr. Lassar-Cohn, für das Interesse, welches er meiner Arbeit zugewandt, aufs herzlichste.

Litteraturnachweis:

1. Tauber: „Ueber das Schicksal des Morphin im tierischen Organismus.“ Archiv f. exp. Pathologie Band XXVII.
2. Cloetta: Virchow's Archiv 1866, B. 35, S. 369.
3. Archiv f. Pharmacie 1875.
4. Archiv f. Pharmacie. B. XXVIII. 1880.
5. Landsberg: „Unters. über das Schicksal des Morphins im lebenden Organismus.“ Pflüger's Archiv für Physiologie. B. XXIII.
6. Eliassow: Inaug.-Dissertation. Königsberg 1884.
7. Donath: Das Schicksal des Morphin im Organismus. Pflüger's Arch. Band XXXVIII. J. 86.
8. Zeitschrift f. phys. Chemie. Band VIII. 1884.
9. Berl. klinische Wochenschrift No. 25. J. 1889.
10. Schröder: Unterführungen über die pharmakologische Gruppe des Morphins. Archiv f. experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. XVII. 1883.

11. Wachs': „Das Codein.“ Diss. Marburg 1868.
s. Jahresberichte über die Lieferungen und Fortschritte der ges. Medizin. Virchow und Hirsch.
 12. Reiner, Beiträge zur Kenntniss des Codeins.
Therapeutische Monatshefte 1889. Heft 9.
 13. Lewenmeyer: Codein. chem. Centralblatt B. II.
No. 16. 1890.
 14. Schmemmann (Dorpat.): „Beiträge zum gerichtl.-
chem. Nachweis des Codeins.“ Jahresberichte über
die Leistungen und Fortschritte der ges. Medizin.
1870.
-

Thesen.

- 1) Bei Querfractur der Patella ist die Knochennaht allen andern Behandlungsweisen vorzuziehen.
- 2) Bei doppelseitiger Hasenscharte mit starker Prominenz des Zwischenkiefers ist die Wegschneidung des letzteren am meisten zu empfehlen.



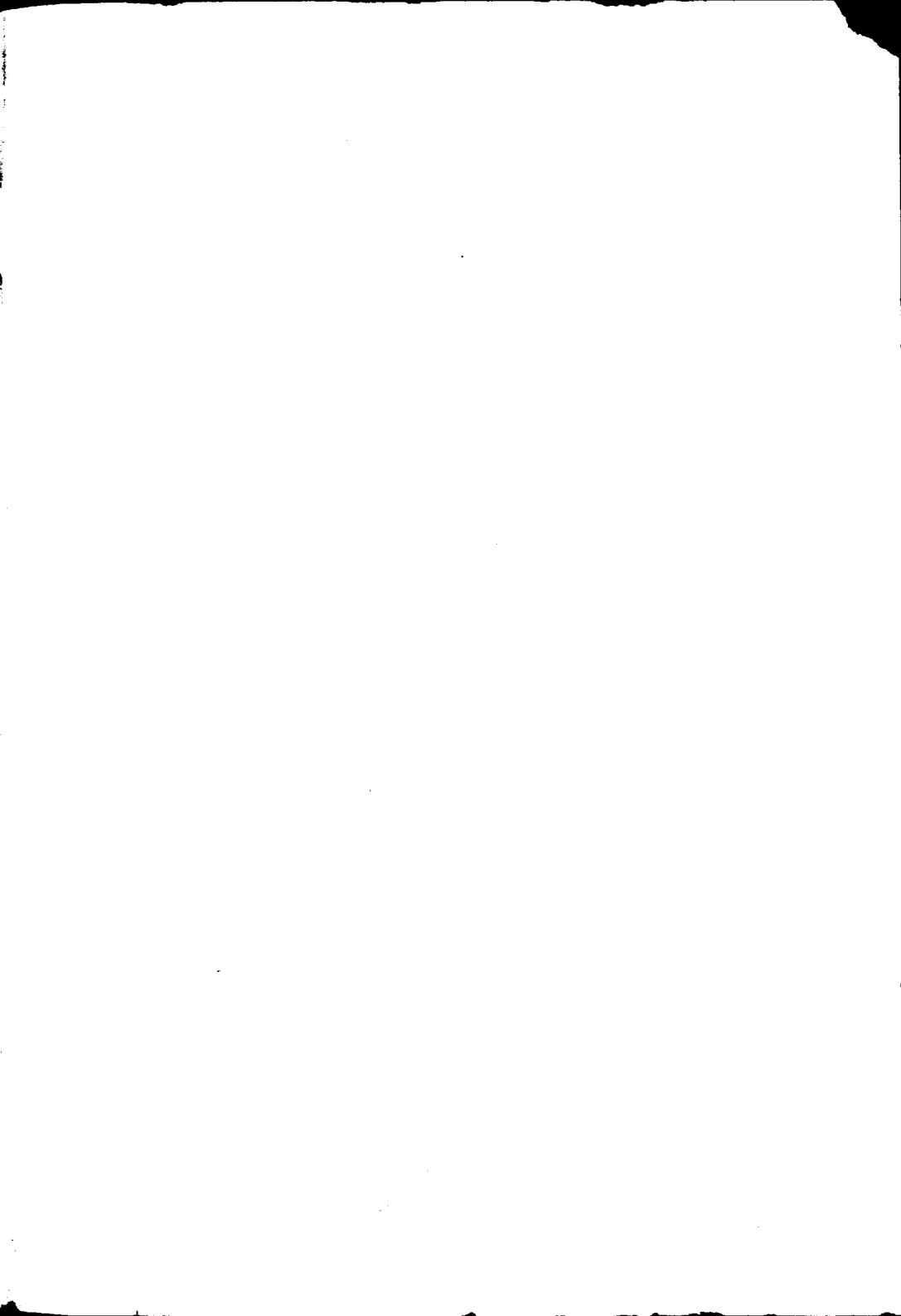
Vita.

Ich, Max Neumann, bin am 24. Oktober 1867 zu Schippenbeil in Ostpreussen geboren. Meine Schulbildung erhielt ich auf dem Königl. Gymnasium zu Bartenstein, Ostpr., das ich Ostern 1887 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Ich widmete mich darauf dem Studium der Medizin an der Albertus-Universität zu Königsberg i. Pr. Am 5. März 1889 bestand ich das Tentamen physicum, am 28. Februar 1893 die medicinische Staatsprüfung, am 28. Juni 1893 das Examen rigorosum. Seit dem 15. März 1893 diene ich als einjährig-freiwilliger Arzt im Grenadier-Regiment König Friedrich Wilhelm I. (2. ostpreuss.) No. 3.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen folgender Herren Professoren und Privatdocenten:

Braun, Caspary, Chun, Dohrn, v. Esmarch, Falkenheim, Grünhagen, Hermann, v. Hippel, Jaffé, Langendorff, Lichtheim, Lossen, Lürssen, Mikulicz, Münster, Nauwerk, Neumann, Prutz, Samuel, Seydel, Schirmer, Schneider, Schreiber, Stetter, Stieda, Treitel, Zander.

Allen diesen meinen verehrten Lehrern sage ich hiermit meinen verbindlichsten Dank.





12776

12776

25821