

Archiv
für
pathologische Anatomie und Physiologie
und für
klinische Medicin.

Bd. XXVI. (Zweite Folge Bd. VI.) Hft. 3 u. 4.

X.

**Das Opium und Affium, seine Basen und die Meconsäure
nach ihrer physiologischen Wirkung.**

Von Prof. J. F. H. Albers in Bonn.

Es ist eine in der ärztlichen Praxis sich wiederholende That-
sache, dass das den Kranken gereichte Opium sehr oft nicht die
Wirkung hatte, welche man bei der Darreichung zu erregen beab-
sichtigte. Man pflegt dann wohl in den Krankheitsverhältnissen,
welche der Kranke bietet, den Grund zu suchen, der eine bezweckte
Wirkung nicht zu Stande kommen liess, im Falle eine genügende
Gabe verabreicht wurde. Dass aber auch in dem Opium selbst der
Grund der Nichtwirkung gesucht werden darf, ist unter unseren
ärztlichen Praktikern wenig bekannt. Und doch liegt der Grund
nicht selten in einer Verfälschung des Opiums, theils durch eine
Entziehung von Bestandtheilen, welche demselben als die wirk-
samsten zur Hervorbringung der Wirkung unentbehrlich sind, theils
durch Beimischung von fremden, dem Opium nicht angehörenden
Bestandtheilen. In Frankreich scheint ein so verändertes Opium
wiederholt im Handel vorgekommen zu sein. Guibert in seiner
belehrenden Schrift *histoire naturelle et médicale des nouveaux
médicaments*, Bruxelles 1860, p. 394 giebt darüber Nachricht, in-
dem er sagt: On savait depuis longs temps, il est vrai, que aux

lieux mêmes des productions, on falsifie l'opium, que souvent on mêle l'extrait de la plante entière au produit obtenu par incisions. On pouvait jusqu'à un certain point distinguer par les caractères physiques les opiums ainsi altérées; mais ce, qu'on ignorait, ou ce qu'on ne savait qu'imparfaitement, c'est que les opiums préparés également par incisions avec les suc lacteux pur et sans mélange peuvent présent de variations comprises dans les limites effrayantes de 2 à 15 pour 100, comme l'a constatés M. Aubergier. La falsification de l'opium a pris dans ces derniers temps des proportions telles, que la confiance du médecin dans l'action de cet important medicament, en a été singulièrement modifiée. M. Guibourt a examiné des opiums, qui avaient été falsifier à Marseille par l'addition des substances étrangères; un autre opium fabriqué à Londres sur une grande échelle en 1836 et 1837, ne contenait que le residu glutineux de l'opium qui avait servi à l'extraction de la morphine; on y avait ajouté une extrait végétal quelconque, de la gomme, et une petite quantité d'huile pour rompre la continuité de l'extrait et lui donner l'apparence de petites larmes à moitié agglutinées. — Dabei kommt noch ganz besonders in Beachtung, dass man die wirklich echten Opiumsorten nach den Jahren und Gegenden, in denen sie gewonnen sind, von sehr verschiedener Wirksamkeit findet.

Zum Beweise hiefür verweise ich auf Bernhardi's Arzneimittellehre, worin nachgewiesen, dass das Opium aus den Jahren 1829, 30 und 31 einen verschiedenen Gehalt an Morphium zeigte, und auf das, was Wiggers, Handbuch der Pharmacognosie, 5. Ausg. über das persische, türkische und ägyptische Opium mittheilt. Aus ihnen geht zur Genüge hervor, wie selten der Arzt in den Officinen ein Opium vorfindet, welches dieselbe Menge der Bestandtheile besitzt, und daher auch eine in der Intensität verschiedene Wirkung bedingen muss. Wie soll man aber die Aechtheit, und wenn auch ächt, wie die Wirksamkeit des Opiums erkennen? Dem Arzte stehen die chemischen Hülfsmittel nicht immer zu Gebote, und wenn auch dieses der Fall ist, so langen sie meistens nicht aus, um ein vollständiges Zeugniss über die Wirksamkeit jedesmaligen Opium zu liefern.

Ob der in Frankreich unternommene Versuch, statt des ausländischen ein inländisches Opium, welches man unter dem Namen Affium aus dem rothen Schlafmohn bereitet, diesem Uebelstande abhelfen wird, ist noch nicht erwiesen. Auch die Bereitung des Affium ist mühsam, und ihm kann man eben so gut, als dem ausländischen Opium das Morphium entziehen. Ein anderer, den Gebrauch und die Wirksamkeit des Opium weniger fördernder Umstand ist der, dass man statt des Opium häufig Morphium anwendet, in der Voraussetzung, dass in diesem die Hauptwirksamkeit des ersteren enthalten sei. Und doch liegen nirgends Versuche vor, welche beweisen, dass das Morphium wie Opium wirkt, und die übrigen Bestandtheile des Opiums keinerlei, oder eine geringere Wirkung als das Opium hätten. Die ärztliche Praxis, welche so oft zeigt, dass das Morphium und nicht das Opium Erbrechen erregt, kündet an, dass Morphium von Opium etwas verschieden wirke.

Ich glaubte auf experimentellem Wege, dass durch Versuche an Thieren der Aufschluss über die Wirkung des Opiums und seiner Bestandtheile in einigen der genannten Beziehungen erhalten werden könne, der hier für das Urtheil über die Opiumwirkung überhaupt maassgebend werden dürfe. An Thieren, denen man diese Stoffe bis zur vollendeten Wirkung geben kann, sind diese aufschlussgebenden Versuche fast allein nur möglich, da man bei Menschen so grosse Dosen, welche vollständig die Wirkungszufälle entwickelten, wohl nicht geben darf, und Vergiftungen mit Opium selten sind.

Ich habe daher zu obigen Zwecken zuerst über die Wirkung des gesammten Opiums und seiner Sorten Versuche an Thieren angestellt und dann über seine einzelnen Bestandtheile.

Opium und seine Sorten.

a) An Kaninchen.

Erster Versuch. Einem fast ausgewachsenen Kaninchen wurden am 14. December 1839 $8\frac{1}{2}$ Gr. Opium innerhalb zweier Stunden in den Mund eingebracht, ohne irgend welche Symptome zu erregen.

Dasselbe Thier erhielt am 23. December 1839 $\frac{1}{2}$ Scr. Opiumpulver mit Wasser angefeuchtet. — Das Thier kaute sehr viel und musste bei dem nachgeschütteten Wasser auch Opium geschluckt haben. Vergiftungszufälle entstanden dadurch nicht.

Dasselbe Thier erhielt am Tage darauf, am 24. December, $\frac{1}{2}$ Drachme Opium in Pulver, das mit Wasser gemengt, dem Thiere beigebracht wurde und durch die Haut, weil 2 Stunden später noch keine Opiumsymptome entstanden waren, $3\frac{1}{2}$ Gr. Morphium, welches in die Hautwunde des Rückens eingebracht, und darauf die Haut vernäht wurde. Es erfolgte bloss eine grosse Ruhe, das Thier sass stille, frass sehr wenig und war am 3. Januar beträchtlich mager. Die Magerkeit schien auch in den nächsten Tagen noch grösser geworden zu sein.

Am 20. Januar 1840 wurden diesem Thiere 6 Drachmen Opiumtinctur in den rechten Pleurasack eingespritzt. Nach 5 Minuten erfolgte schnell vorübergehendes Zucken aller Glieder und dann ein ruhiges Darniederliegen, wie im Schlaf mit sehr verengter Pupille. Nach 30 Minuten plötzliches Ausrecken der Glieder, wobei sie abwechselnd steif wurden, klonischer Krampf und hierauf plötzlich der Tod.

Zweiter Versuch. Am 7. Februar 1840 wurde einem ausgewachsenen weissen Kaninchen 1 Drachme Tinct. opii simplex in den linken Pleurasack gebracht. Schon nach $1\frac{1}{2}$ Minuten wurde die Pupille sehr eng; das Thier athmete schwer und häufig; es lag ruhig wie schlafend; nach 20 Minuten reckte es abwechselnd die Glieder aus und das Athmen hörte auf. In dem Augenblick wurde die Pupille wieder weit. Die nach dem Aufhören des Athmen sogleich wieder geöffnete Brust zeigte das Herz noch über 2 Minuten sich bewegend. Beim Eröffnen des Herzbeutels war viel Opiumtinctur in den Herzbeutel geflossen, so dass das Herz von dieser rings umgeben war. Eine Viertelstunde nach dem Tode war das Auge, die Cornea ungewöhnlich trübe und die Conjunctiva schmutzig weiss, wie es bei anderen Vergiftungen, namentlich bei jenen mit Strychnin und Blausäure von mir nicht gesehen war. Herr Stud. Limonius war bei diesem Versuche gegenwärtig und behülflich. Bei anderen Versuchen war Herr Stud. med. v. Herff zugegen.

b) An Fröschen.

Um zu sehen, ob vielleicht die verschiedenen jetzt im Handel vorkommenden Opiumsorten eine verschiedene Wirkung hätten, wurden folgende Versüche angestellt.

1) Mit dem gewöhnlichen in den Apotheken vorkommenden, aus dem Oriente durch Einschneiden der Mohnköpfe erhaltenen Opium, welches der hiesigen Wrede'schen Apotheke entnommen, und durch Merk in Darmstadt bezogen war. Es bildete (leicht zerreibbar) zerrieben ein braun-gelbes Pulver, welches nicht leicht zusammenklebte, hatte starken Opiumgeschmack und Geruch.

Dritter Versuch. Einem grossen lebhaften Frosche wurden 2 Gr. unter die Haut des Rückens beigebracht. Schon nach 8 Minuten zeigte der Frosch grosse Empfindlichkeit und leise Berührung erregte deutliche Reflexkrämpfe. Das Athmen ward stossweise, kurz, Bauchathmen, wobei das Thier still und ruhig sass, die bewegliche Membran halb über die Augen gezogen. Nach 12 Minuten stärkere

Reflexkrämpfe, die sich als leichte Streckkrämpfe gestalteten. Der Frosch liegt mit gestreckten Gliedern auf dem Bauch und verfällt in Streckkrämpfe bei der leisesten Berührung seines Körpers, besonders sind die inneren Flächen seiner vorderen Glieder empfindlich. Nach 17 Minuten tritt der Streckkrampf mit Intervallen von 6 Secunden freiwillig ein. Nach 20 Minuten liegt das Thier wie leblos und bei Berührung erfolgt nur noch ein schwacher Streckkrampf: die Bauchdecke bewegte sich noch etwas beim Athmen. Nach 28 Minuten keine fühlbare Athembewegung mehr, auf Reizung und Berührung erfolgen keine Krämpfe mehr. Das Herz schlägt aber noch schwach.

Der Schenkelnerv, mit einer einfachen galvanischen Kette gereizt, hatte keine Muskelbewegung mehr zur Folge, wiewohl noch hin und wieder, in weit getrennten Zeiten, kaum merkliche freiwillige Zuckungen entstehen.

In einem dritten Versuche wurden $1\frac{1}{2}$ Gr. smyrnaisches Opium einem Frosche unter die Schenkelhaut geschoben, während einem anderen Schenkel der Nerv. ischiadicus durchschnitten wurde. 40 Minuten nach der Einführung erhöhte Empfindlichkeit, 60 Minuten Reflexkrampf, woran der Schenkel mit dem durchschnittenen Nerven Theil nimmt, aber gereizt keinen Reflexkrampf erregt. Bis am Ende der zweiten Stunde Steigerung der Zufälle, dann Lähmung. Das Gehirn und Rückenmark fand man von purpurrother Farbe und seine grossen Blutgefäße, besonders die Venen, von dunklem Blute überfüllt und ausgedehnt.

2) Mit dem Opium turcicum, einer schwarz-braunen, sehr harten Masse, welche sich doch leicht pulverisiren liess, stark nach Mohn roch und schmeckte.

Einem grossen Frosche wurden davon 2 Gr. unter die Rückenhaut geschoben. Nach 12 Minuten grosser Unruhe etwas gesteigerte Empfindlichkeit und sehr beschleunigtes Athmen. Die vorderen Gliedmaassen waren nach 26 Minuten besonders empfindlich: an den hinteren Gliedern der Schenkel wenig, dagegen die Zehen und Schwimmhaut sehr empfindlich; doch erfolgte auf die Berührung noch kein Krampf. Nach 30 Minuten lebhafte Unruhe; das Thier kann sich, auf dem Rücken gelegt, nicht mehr umwenden und auf die Bauchseite legen, und bei Berührung treten schwache Streckkrämpfe ein. Athem beschleunigt und das Auge wird durch die Membrana nictitans geschlossen gehalten.

In den vorderen Gliedern traten bald nachher freiwillige Krämpfe ein, wobei der Kopf stark in die Höhe und rückwärts gehoben wird, während die hinteren Glieder wie gelähmt liegen blieben (das Opium war etwas hoch am Rücken nach dem Kopfe zu eingebracht). Nach 35 Minuten zeigen sich in den hinteren Gliedern Streckkrämpfe bei und ohne Berührung, jedoch ist der Krampf in den oberen Gliedern stärker und anhaltender als in den unteren. Jetzt erfolgen in längeren Zwischenräumen freiwillige Streckkrämpfe, welche bis zu 50 Minuten andauerten. Nach 56 Minuten erfolgten keine Krämpfe mehr, das Athmen hatte aufgehört, die Glieder erschlafft. Auf den galvanischen Reiz bewirkten die Nerven keine Muskelzuckungen mehr.

3) Mit dem Opium persicum, welches eine in Cylindern von Baumwolle enthaltene, schmierige, an sich nicht pulverisirbare, braun-schwarze Masse darstellt, das durch die Waaren-Handlung Jobst in Coblenz bezogen war.

Einem ziemlich grossen Frosche wurden $2\frac{1}{2}$ Gr. davon unter die Haut des Rückens gebracht.

Nach 16 Minuten gesteigerte Empfindlichkeit; die sich bis zur 21sten Minute steigerte, wo bei Berührung zuerst krampfhaftes Strecken der Schenkel eintrat, wobei das Thier Töne von sich gab.

Nach 24 Minuten von Zeit zu Zeit freiwillige tonische Krämpfe. Nach 28 Minuten noch mehr andauernde Streckkrämpfe, worauf der Frosch mit ausgestreckten erschlafften Gliedern liegen bleibt, worauf nach längerer Zeit erst wieder ein Krampf erfolgte.

Nach 38 Minuten wurden gesteigerte Empfindlichkeit und Krampf schwächer, traten aber noch bei stärkerem Kneipen oder Erschütterung ein.

Nach 55 Minuten hörte dieser auf, ebenso das Atmen. Die Glieder erschlafft. Das Herz klopfte noch eine Zeitlang.

Galvanischer Reiz auf den Nerv. ischiadicus hatte keine Muskelzuckung zur Folge, wiewohl noch spontan dann und wann eine leise Zuckung eintrat.

Ein anderes Opium persicum, welches ich durch E. Merck in Darmstadt erhielt, erregte in ähnlicher Weise, wie das vorstehende angewendet, dieselben Zufälle, unter denen erhöhte Empfindlichkeit und Krampf besonders hervorragten. — Auch dieses Opium liess bald Abnahme des Krampfes und der Empfindlichkeit wahrnehmen, wenigstens erfolgte diese Abnahme viel früher als bei einem Frosche, der unter der Wirkung von Codein sich befand.

Das Opium selbst war fettig, klebrig, und liess sich für sich allein nicht in Pulver verwandeln, wie dieses bei Opium smyrnaeum und turcicum, wenn es etwas angetrocknet ist, der Fall ist.

Morphium und seine Salze.

Unter den Opiumbasen ist dasjenige, welches von jeher vor allen anderen den Vorzug hatte, und in dessen Wirkung man die vorzüglichsten Wirkungen des Opium wieder zu erkennen glaubte — das Morphium. Wenn man aber die Geschichte seiner Wirkung von der Zeit seiner Entdeckung an durchgeht, so lässt dieselbe eine Reihe Thatsachen zu wünschen übrig, in denen man die physiologischen Wirkungen dieses Mittels deutlich und genau erkennen

könnte. Es möge daher auch hier zunächst eine Reihe von Versuchen voranstehen, welche unzweideutig in den hervorgetretenen Zufällen, welche auf die Einführung desselben bei Thieren folgten, die Wirkung des Morphium im thierischen Organismus erkennen lassen. Diese Wirkung tritt in der grössten Deutlichkeit und am meisten entwickelt in sehr langer Dauer bei Fröschen hervor, so dass diese für die Erkenntniss der Morphium-Wirkung am meisten geeignet sind.

Wirkung bei Fröschen.

Erster Versuch. Um 4 Uhr 45 Minuten wurde einem mässig grossen Frosche 1 Gr. Morphium aceticum unter die Haut des Schenkels geschoben. Das anfangs sehr muntere Thier blieb um 5 Uhr 30 Minuten auf dem Rücken liegen. Der Schenkel, an welchem das Morphium eingeführt war, zeigte sich empfindlicher, als der andere, an dem kein Morphium angewendet war. Bewegt sich das Thier, so folgt dieser Schenkel allen Willensakten, nicht aber der erstere, welcher mühsam nachgeschleppt wird. Nicht lange nachher brachte jede Berührung, besonders aber an den Zehen der vorderen und hinteren Gliedmaassen, namentlich aber an der Zehenfläche der vorderen Gliedmaassen, sogleich Zuckungen hervor. Jetzt blieb das Thier auf dem Rücken liegen; der Atem ward schwächer, besonders an den Bewegungen des Bauches bemerkbar. Zuletzt traten freiwillig tonische Krämpfe ein. Um 6 Uhr 50 Minuten blieb das Thier erschlafft wie todt liegen. — Der Herzschlag noch längere Zeit in der Brust; das Herz war mit sehr dunklem Blute gefüllt. — Ueberhaupt war das Blut dunkel und die Gefässe sehr gefüllt. — Der elektrische Reiz hatte keine Muskelzuckungen mehr zur Folge, wenn er auf den Nervus ischiadicus des Schenkels angewendet ward, an dem das Morphium eingeführt war.

Zweiter Versuch. Anfangs Juli 1861 wurde einem mittelgrossen Frosche um 4 Uhr 18 Minuten Nachmittags 1 Gr. Morphium pur. unter die Haut des linken Oberschenkels geschoben. Um 4 Uhr 35 Minuten wurde der Atem beschleunigter und das Bauchathmen mehr sichtbar. Um 4 Uhr 40 Minuten wurden die Bewegungenträger. Um 5 Uhr 30 Minuten erschien der verwundete Schenkel, welcher das Morphium unter der Haut enthielt, empfindlicher bei der Berührung als der andere, unverletzte. Um 6½ Uhr wurde die Haut, besonders jene an den Flächen der Zehen, besonders an den vorderen Gliedmaassen, etwas weniger an der hinteren Gliedmaassen so empfindlich, dass jede Berührung sogleich Krampf, tonischen mit klonischem Nachhall hervorbrachte. Dieser erschien zuerst an dem verwundeten mit Opium vergifteten Schenkel. — Gegen 7 Uhr traten neben der Empfindlichkeit freiwillige Krämpfe ein. Gegen 8½ Uhr lag der Frosch erschlafft, wie todt. Das Herz klopfte noch in der Brust, war dunkel gefärbt und reichlich mit Blut angefüllt. — Der Nervus ischiadicus, namentlich der des Schenkels, an dem das Gift eingeführt war, bewirkte auf den galvanischen Reiz keine Muskelzuckungen mehr.

Dritter und vierter Versuch mit Morphium aceticum an den Schenkeln eingeführt ergaben ganz dieselben Erscheinungen: vorzüglich erhöhte Empfindlichkeit, Krampf vorwiegend tonischer, und nach dem Aufhören des Athmens gänzliche Unempfindlichkeit der Nerven gegen den elektrischen Draht.

Fünfter Versuch. Einem ziemlich grossen Frosch wurde 1 Gr. Morphium aceticum unter die Oberhaut des Schenkels eingeführt. 10 Minuten nach der Einführung des Morphin ward das Athmen beschleunigt und vorzugsweise in der Bewegung der Seiten bemerkbar. $\frac{1}{2}$ Stunde später zeigte sich der Schenkel, an welchem das Morphium eingeführt war, empfindlicher. Bald nachher nahm die Empfindlichkeit über den ganzen Körper zu und hatte heftige Zuckungen zur Folge. Besonders war dieses der Fall, wenn man die Handflächen oder die Füsse berührte. Zuletzt entstanden diese Zuckungen von selbst. Nach 2 Stunden hörten die Zuckungen bei der Berührung auf; die Empfindlichkeit war erloschen. Doch entstanden noch einzelne leise zitternde Zuckungen spontan, die aber auch bald aufhörten. Der Herzschlag noch lange Zeit, nachdem Bewegung der Glieder und Athmen aufgehört hatte, wahrnehmbar. Zuckungen konnten durch den galvanischen Reiz der Nerven nicht mehr hervorgebracht werden.

Ein sechster Versuch wurde am 16. November 1861 angestellt, und ergab, dass das Morphium aceticum eine viel langsamere Wirkung hat als das Codein. muriaticum. Des letzteren Zufälle waren schon alle entwickelt, als beim Morphium noch keine erschienen waren. Diese traten erst $\frac{1}{2}$ Stunde später ein. Auch hier ergab das Morphium mehr und heftigeren Krampf, als das einfache Opium.

Ueber die Morphium-Vergiftung an Menschen haben Orfila, Toxicologie, Uebersetzung nach der 5. Ausgabe von Krupp, 2. Th. S. 188 und Christison, Abhandlung über die Gifte, Uebersetz. Weimar 1829, S. 728 eine ziemlich ausführliche Darstellung, auf fremden und eigenen Beobachtungen sich stützend, gegeben. Es ergiebt sich, dass bei den Menschen das Erbrechen, die erweiterte Pupille und die Schlafsucht vorherrschend sind und die Krämpfe zurückstehen, welche bei den Fröschen vorwaltend erscheinen. Dass sie bei Menschen bei kleinen Gaben des Morphiums nicht fehlen, geht aus diesen Mittheilungen hervor. Mir sind sie vorgekommen, wo das Morphium Schlaf erregte, in kleineren Gaben, besonders im Gesicht und zeigen sich dann als hin und wieder vorkommende Zuckung, welche rasch in den einzelnen Muskeln des Gesichtes wechselt. An den Gliedern, besonders an dem Vorderarm erscheinen sie als Subsultus tendinum, und zwar namentlich in der Gruppe der Muskelstrecker. Dieses ist im Einklang mit der Beobachtung an Fröschen; in der im Ganzen die Krämpfe sich den Streckkrämpfen anschliessen.

Codein und Codeinum muriaticum.

Seit Robiquet 1832, als er ein neues Verfahren zur Darstellung des Morphiums anwendete, das Codein, $\text{NC}_{36}\text{H}_{20}\text{O}_6$, als eine zweite Base des Opiums entdeckte, ist in Deutschland noch keine Untersuchung erfolgt, in welcher Weise dasselbe auf den lebenden Organismus wirkt. Die Schwierigkeit, dasselbe in grossen Mengen zu erhalten, ist wohl ein vorzugsweises Hinderniss für solche Untersuchungen gewesen. In Frankreich haben Konkill, Barbière, Martin-Solon und Magendie sich bemüht, seine Wirkungen festzustellen. Die Versuche, welche ich im Sommer 1861 anstellte, sind folgende:

Erster Versuch. Einem ziemlich grossen Frosche wurde 1 Gr. Codeinum muriaticum auf dem Rücken nach den Unterschenkeln zu unter die Haut geschoben. — 20 Minuten später war die Empfindlichkeit schon beträchtlich erhöhet und Streckkrämpfe wechselten mit Convulsionen ab. Bei jeder Berührung, besonders bei der Berührung der hinteren Füsse und ihrer Zehen, und der Flächen der vorderen Füsse traten heftige Krämpfe ein, und das Thier liess dabei einen gurrenden Ton hören. Besonders war die Empfindlichkeit der einzelnen Zehen gross. Das Athmen wurde anfangs beschleunigt und dann mehr und mehr in seinen Bewegungen schwach. Dann liessen auch die Streckkrämpfe und die Empfindlichkeit nach. Die vorderen Glieder waren schon empfindungslos, während die hinteren noch bei der Berührung Krampf veranlassten. Die Pupille ward stark erweitert. Dann nach 2 Stunden reagirten die Glieder nicht mehr auf den Reiz, d. h. es entstand kein Krampf mehr auf denselben, aber spontan erfolgten noch geringe Zuckungen. — Das Herz bewegte sich noch regelmässig in der Brust mehr als $\frac{1}{2}$ Stunde nach dem Aufhören der äusseren Bewegung und des Athmens, und hatte eine dunkle fast schwarze Färbung. Auch waren die Blutgefässer reichlich mit dunklem Blute gefüllt.

Zweiter Versuch. Bevor einem grossen Frosche auf dem Rücken in der Nähe der Schenkel 1 Gr. Codeinum muriaticum eingebracht wurde, ward der Nerv. ischiadicus des einen Schenkels hoch am Unterleib durchschnitten.

10 Minuten später beschleunigte Athmen; besonders abgestossene Seitenbewegungen dabei am Unterleib, was sich bis zur 20sten Minute steigerte. Um diese Zeit erschien die Empfindlichkeit sehr erhöhet.

30 Minuten später vollständige Streckkrämpfe, jede Berührung ruft sie hervor, nur der Schenkel mit dem durchgeschnittenen Nerven ist noch davon frei und zeigt auf Kneipen keinen Krampf, was beim anderen Schenkel der Fall ist. 1 Stunde 20 Minuten nach der Einführung des Codeins traten auch im Schenkel mit durchschnittenem Nerven Krämpfe ein, jedoch geringere als im unverletzten Schenkel. Sonst hatten alle Körpertheile bei der Berührung Krampf zur Folge. 2 Stunden

später hatten die Krämpfe aufgehört; das Herz klopfte noch in der Brust. Der Nerv des unverletzten Schenkels reagierte nicht mehr auf den galvanischen Reiz.

Ein dritter Versuch wurde am 16. November an einem grossen Frosche angestellt, dem das Codein. muriaticum unter die Haut geschoben ward. 40 Minuten später heftige Streckkrämpfe, abwechselnd mit klonischem Krampf, sehr erhöhte Empfindlichkeit, besonders in der Umgebung und Nähe des Kopfes, so dass jede Berührung den Frosch zu einem gurrenden Ton veranlasste. Der Krampf dauerte $\frac{3}{4}$ Stunden, dann Lähmung, wobei das Herz noch normal fortschlug. — Bei der anatomischen Untersuchung fand man das Gebirn normal gefärbt, aber seine Venen alle von Blut strotzend.

Das Codein wurde entdeckt in der salzauren Morphium-Lösung, nach Gregory dargestellt, in der Morphium und Codein zugleich vorhanden ist. Im Opium ist es theilweise an der Meconsäure gebunden. Wird die salzaure Opiumlösung mit Ammonium behandelt, so wird das Morphium gefällt und das Codein bleibt in der Lösung, die abgedampft, dasselbe crystallisiert anschiesse lässt. Löwig, organische Chemie, S. 366 fällt beide Basen durch Natron, behandelt den Niederschlag mit kaltem Weingeist, sättigt die weingeistige Lösung genau mit Schwefelsäure, verdunstet den Weingeist, setzt zum Rückstande so lange kaltes Wasser, als noch Trübung erfolgt, filtrirt und dampft das Filtrat zur Syrup.-Consistenz ab, und schüttelt den Rückstand mit Kalilauge und Aether, welcher das Codein löst, das dann bei der Verdunstung des Aethers zurückbleibt. Aus einer heißen, wässerigen, gesättigten Lösung krystallisiert es theils in vierseitigen Prismen, theils in rhombischen Octaëdern mit 2 At. HO, schmilzt bei 150° und erstarrt krystallisch. So ist das Codein bereitet, welches zu obigen Versuchen benutzt ward. Nach Guibert, histoire etc. p. 401 ist das Codein vielfachen Verfälschungen ausgesetzt. Eine der gewöhnlichsten ist die Zumischung von Zucker. Nach Robiquet a. a. O. ist dieser Betrug leicht durch die verschiedene Lichtbrechung beider Substanzen zu erkennen. Das Codein lenkt das polarisierte Licht von $118^{\circ} 2''$ nach links ab, während der Zucker dieses Licht bekanntlich nach rechts ablenkt. Das salzaure Codein erscheint in strahlenförmig geordneten kurzen Nadeln, die sich in 15 Gewichtstheilen Wasser lösen, im kochenden Wasser noch leichter.

Das Codeinum nitricum, welches man leicht durch Lösung

seines Pulvers in Salpetersäure von 1,06 löst, zeigt sich in kleinen kurzen Prismen. Man giebt es am besten in Pillen oder in einem Julapium, oder in einer Gummi-Lösung zu 1, 2—3 Gr. Hienach müsste es bedeutend schwächer sein als das Morphium. Nach den oben mitgetheilten und mehreren nicht mitgetheilten Versuchen ist die physiologische Wirkung des Codeins nicht sehr verschieden von der des Morphiums. Die veränderte Bewegung und Empfindung war bei beiden dieselbe.

Nach Gregory bringt es in der Gabe von drei Gran eine sichtliche Aufregung hervor, welche jener berauschender Getränke ganz ähnlich ist, und mit einem ungewöhnlichen Wohlgefühl des ganzen Körpers verbunden ist, dem aber nach einigen Stunden Entmuthigung, Uebelkeit und Erbrechen folgen. Es ist bekannt, dass die reizende Wirkung des Morphiums ebenso Erbrechen herzorzubringen im Stande ist. Eine gleiche Wirkung verursacht das Eintreten von Durchfällen, welche nicht allein von Gregory, sondern auch von Barbière d'Amiens beobachtet ist. Ueber-einstimmend wird dabei versichert, dass die Verdauung nicht gestört werde, selbst wenn das Codein andauernd gebraucht wurde. Verhielte sich dieses wirklich so, wie angegeben, so wäre hierin eine Verschiedenheit von der Wirkung des Opium und des Morphium gegeben; denn ich habe noch nie andauernd Opium gereicht in Gaben, welche Wirkung zur Folge hatten, wo nicht zuletzt eine Verminderung der Verdauung, und in acuten Krankheiten häufig ein galliger Zustand erschienen wäre. Auch hat die fortgesetzte Anwendung des Opium wie des Morphium bei geistig Gesunden gewöhnlich eine Verstopfung zur Folge.

Eine von den Beobachtern verschiedentlich mit Rücksicht auf die Anwendung bei Menschen beantwortete Frage ist die nach der schlafmachenden Eigenschaft.

Gregory leugnet, dass das Codein eine schlafmachende Kraft besitze, sondern dass der Schlaf nur in Folge der tiefen Depression eintrete, welche dasselbe nach der Aufregung zur Folge habe.

Dagegen haben fast alle übrigen Beobachter der Wirkung des Codeins bei Menschen als Ergebniss ihrer Wahrnehmung hingestellt, dass das Codein wirklich Schlaf errege. Zunächst sagt Barbière,

dass das Codein Schlaf bewirke, wenn es in hinreichender Gabe gegeben werde, ohne sonst einen solchen Schlaf begleitende Hirnvollblütigkeit zur Folge zu haben. Grossen Gaben Opium haben stets eine Hirnhyperämie zur Folge. Bei Kaninchen, welche mit Opium vergiftet sind, findet man die Blutgefässer überfüllt. Auch die oben mitgetheilten Versuche an Thieren haben mir eine vermehrte Blutmenge in fast allen Theilen ergeben. Es ist daher auffallend, dass Barbière ausdrücklich bemerkt, dass eine Hirncongestion bei der Codeingabe, welche Schlaf erregt habe, nicht erfolgt sei. Indessen erfolgt nach den verschiedenen Hirnzuständen, welche Schlaflosigkeit beim Menschen verursachen, bei verschiedenen Gaben des Opiums Schlaf. Ich habe den Schlaf erfolgen sehen bei einer kleinen Menge, welche eine Abnahme der Temperatur des Kopfes und demgemäß die Abnahme der Hirnvollblütigkeit veranlasste, wie in einem jüngst von mir veröffentlichten Aufsatz über die Kopf-temperatur bei Irren veröffentlicht ward. Es kann daher auch das Codein unter Verhältnissen Schlaf herbeiführen, ohne Zeichen von Hirnvollblütigkeit zur Begleitung zu haben. — Nach Barbière hat Magendie berichtet, dass er bei einer grossen Anzahl Kranker das Codein angewendet habe. Er fand 1 Gr. Codein so stark wie $\frac{1}{2}$ Gr. Morphium. Auch er fand, dass 1 Gr. Codein, ein- bis zweimal gereicht, den Schlaf im Allgemeinen ruhiger mache, und keine Schwere des Kopfes am anderen Tage bewirke. Die von Martin-Solon angestellten Beobachtungen ergeben, dass das Codein einen raschen und erquickenden Schlaf bewirke. Robiquet, Sohn, beobachtete, dass grosse Gaben von 15—20 Centigr. einen dumpfen Schlaf und eine Art Trunkenheit bewirken, dass dagegen kleinere Gaben von 20—30 Milligr. die Dumpfheit verschwinden liessen und eine nervöse und reizbare Constitution mehr ruhig wurde.

Thebain.

Diese Base, auch Paramorphium genannt, besteht aus $C_{25}H_{14}NO_3$, wurde im Opium von Thiboumery (Journal de Pharm. XXI. p. 555) entdeckt und von Pelletier gründlich untersucht. Um dasselbe darzustellen, wird das wässrige Opiumextract mit Kalkmilch gemischt, der Niederschlag mit Wasser ausgewaschen, darauf in ver-

dünnter Säure gelöst und aus der Lösung durch Ammoniak gefällt. Aus der dann bereiteten alkoholischen und ätherischen Lösung krystallisiert das Thebain in körnerförmigen oder nadelförmigen Krystallen, die stark alkalisch reagiren, scharf und styptisch schmecken. Es schmilzt bei 150° und erstarrt bei 110° . Es löst sich wenig in Wasser, leichter in Alkohol und Aether und lässt sich nicht ohne Zersetzung verflüchtigen. Concentrirt Schewefelsäure, die etwas Salpetersäure enthält, färbt das Thebain blutroth. Es giebt mit Säuren krystallinische Salze, welche durch Eisenoxydsalze nicht wie die Morphiumsalze, blau gefärbt werden.

Erster Versuch. $\frac{1}{2}$ Gr. rein krystallisiertes Thebain wurde einem mittelgrossen Frosche unter die Haut des Rückens in der Nähe der Schenkel eingeführt. Schon 10 Minuten später zeigte sich das bekannte zuckende Bauchathmen. Diese schnelle Wirkung erklärt sich aus der leichten Löslichkeit des Thebain, welches fast sogleich in dem Serum unter der Haut schmolz. 30 Minuten nach der Einführung zeigte sich die Empfindlichkeit beträchtlich gesteigert, jede Berührung machte Zuckungen. 50 Minuten später die vorderen Glieder krampfhaft gestreckt, die hinteren streckten sich ebenso bei der Berührung. Die Empfindlichkeit hatte sich so gesteigert, dass schon die Berührung der Schiefertafel, auf welcher der Frosch sass, Krampf hervorbrachte. Nach 1 Stunde 20 Minuten auf jede Berührung vollständiger Starrkrampf, der nach einiger Zeit nachliess, sich aber dann freiwillig wiederholte, wobei die hohe Empfindlichkeit unverändert forbestand. — Nach $2\frac{3}{4}$ Stunden anhaltender Streckkrampf, doch liessen sie an Intensität nach. Die Membrana nictitans vollständig über das Auge gezogen. Durch den Krampf wurden die vorderen Beine rückwärts gebeugt. So dauerte der Krampf noch bis am anderen Tage 24 Stunden nach der Einführung an, wo der Frosch starb. Im Ganzen waren diese Krämpfe stärker als jene, welche auf die Anwendung des Morphiūm und Codeins erfolgten.

Zweiter Versuch. $\frac{3}{4}$ Gr. Thebain wurde unter die Rückenhaut eines Frosches in der Nähe der Schenkel eingeführt. 10 Minuten später zeigte sich schon beschleunigtes Athmen, besonders in den Bauchmuskeln sichtbar. — Nach 20 Minuten zeigte sich schon die Empfindlichkeit besonders in den Zehenflächen der vorderen Füsse sehr erhöhet und noch mehr beschleunigtes Athmen. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde vollständige tetanische Krämpfe mit abwechselndem Zucken einzelner Muskeln. Der Streckkrampf ist auch hier weit anhaltender und heftiger als bei der Wirkung des Morphiūm und Codeins, die Empfindlichkeit schien dagegen geringer zu sein als bei diesen, doch nahm die Empfindlichkeit in der späteren Zeit der Vergiftung zu.

Bei der Berührung erfolgte dann Krampf, in dem der Frosch anfangs aufschrie.

$2\frac{1}{2}$ Stunden später noch anhaltender Streckkrampf, der jetzt freiwillig eintrat, während er früher nur bei der Berührung oder Stoss erfolgte. Gegen die einfache galvanische Kette ist er empfindlich und der hierdurch gereizte Nerv. ischiad. hatte

noch Zuckungen zur Folge. Die Blutgefässse waren sehr mit Blut gefüllt, das dunkelroth war.

Nach 5½ Stunden lag der Frosch ruhig, aber immer treten noch von Zeit zu Zeit Streckkrämpfe, besonders nach der Berührung ein; er liegt wie gelähmt ohne Athembewegung, hält aber den Kopf in die Höhe.

19 Stunden nach der Einführung des Thebains noch dieselbe Wirkung.

24 Stunden später erschienen noch schwache Zuckungen und deutliche Reaction gegen den elektrischen Draht.

Nach diesen Versuchen ist das Thebain diejenige Base des Opiums, welche die heftigsten und tetanischen Krämpfe hervorbringt. Sie übertrifft in dieser Wirkung bei weitem das Morphium und das Codein. Es geht eben dieses auch aus den Versuchen, welche Orfila a. a. O. S. 201 zuerst über das Thebain angestellt hat, hervor.

Er spritzte einem ziemlich grossen Hunde um 12 Uhr Mittags 7 Gr. salpetersaures Thebain, in 5 Drachmen Wasser gelöst, in die Drosselader. Noch vor dem Ende der Injection bekam er schon sehr heftige Krämpfe mit Rückwärtsziehen des Kopfes, in den vorderen Gliedern waren die Krämpfe stärker und fast anhaltend; der Hund lag auf der Seite, war unempfindlich gegen Alles und konnte sich nicht aufrecht erhalten. 4 Minuten nach 12 Uhr nahm der Kopf seine gewöhnliche Lage wieder ein, zitterte aber fortwährend. Dabei wurden die Krämpfe in den vorderen Gliedern von Zeit zu Zeit furchtbar heftig; die hinteren waren bald unbeweglich, bald von Krämpfen befallen; zuweilen bewegten sich alle Glieder, wie sie beim Schwimmen bewegt werden. Während dieses Zustandes, der 10 Minuten dauerte, suchte der Hund aufzustehen, allein es gelang ihm nicht. — 17 Minuten nach 12 Uhr liessen alle diese Zufälle nach und er konnte einige Schritte, wenn auch wankend, laufen; die hinteren Glieder waren nicht gelähmt. — 22 Minuten nach 12 Uhr konnte er ziemlich unbehindert laufen und zeigte keine Spur von Vergiftung mehr.“

Auch in den von mir angestellten Versuchen ergab sich das Leiden aller Glieder in fast gleicher Weise als eine mit Orfila's Beobachtungen übereinstimmende Erscheinung. Orfila fand die Empfindlichkeit der Peripherie nicht auffallend erhöhet, dasselbe fand ich bei der Thebainvergiftung der Frösche. Die Empfindlichkeit war noch in ihr etwas gesteigert, aber die Krämpfe unter allen Verhältnissen bei weitem vorwiegend. — Sie dauerten bei den Fröschen ungewöhnlich lange. Hätte Orfila eine grössere Dose genommen, 20—25 Gr., so würde gewiss der Tod erfolgt sein. — Auffallend ist es, dass der Hund sobald die Wirkung des Thebains

überwand; dasselbe lehrt auch ein zweiter von Orfila angestellter Versuch. Bei allen Thebainwirkungen der Frösche hat die Wirkungszeit viel länger gedauert. Sie war am anderen Tage noch ebenso stark als am vorhergehenden, nur zeigte sich nach der Länge der Wirkungszeit die Empfindlichkeit noch mehr erhöhet.

Porphyrroxin.

Diese, auch unter dem Namen Opin, bekannte Base des Opiums erhielt ich durch Merck's gütige Mittheilung und wahrscheinlich war sie von ihm selbst dargestellt. Es bildet ein graues, leicht zusammenhängendes Pulver von leicht grauer Farbe, welches für das blosse Auge aus leichten Körnern und Körnchen besteht, einen bitteren Geschmack hat, und sich in dem Blutserum sehr schnell löst und trocken zusammenklebt. — Es wurde 1837 von E. Merck entdeckt, von dem ich das unten benutzte Präparat erhielt, ganz so, wie es in den obigen Eigenschaften bestimmt ist. Weitere Notizen haben darüber mitgetheilt Riegel und später Robertson (1852). A. W. Hoffmann (Handwörterbuch der reinen und angewandten Chemie, 2. Auflage, 1858) stellt das Porphyrroxin unter diejenigen Pflanzenbasen, von denen kaum mehr als der Name bekannt ist, und deren Existenz durch weitere Versuche constatirt werden müsse. Der unten stehende organische Versuch zeigt, dass es eben solche Selbstständigkeit besitzt als das Morphium. Unter den Opiumbasen gewährt es eine Wirksamkeit, die es dem Morphium gleich, oder doch gleich hinter dieses stellt. Seine Wirkung tritt sehr bald nach der Einführung ein, und entwickelt seine Zufälle, Krampf und erhöhte Empfindlichkeit, sehr rasch zu einer beträchtlichen Höhe. Der Krampf ist vorzugsweise Reflexkrampf und die Empfindlichkeit so hoch, dass eine leise Berührung des Tisches schon heftigen Krampf herbeiführt, fast erscheint diese Empfindlichkeit noch grösser als dieses bei dem Strychnin der Fall ist. Der Verlauf der Vergiftung ist sehr rasch, so dass sie jener des Opiums gleich kommt; in $1\frac{1}{2}$ Stunde hört alle Bewegung auf, nur das Herz schlägt noch fort. Ich lasse folgenden Versuch als Beispiel der Wirkung dieses Mittels folgen:

Am 1. November 1861 um 11 Uhr wurde einem grossen Frosche $1\frac{1}{2}$ Gr. Porphyroxin in der Mitte des Rückens unter die Haut geschoben, wobei er stark blutete und das graue Pulver sehr bald schmolz. — Nach 6 Minuten wurde schon das Athmen beschleunigt und betheiligte die Bauchmuskeln sehr stark in seinen Bewegungen. Das Thier ward sehr unruhig. Nach 15 Minuten ward das Athmen ungleichmässig, abgestossen, auch unregelmässig. Nach 25 Minuten erschien die Empfindlichkeit erhöht und die Berührung des Körpers, besonders des Kopftheiles, verursachte heftige Krämpfe, die im ersten Anfange als Streckkrampf sich zeigten, aber sehr bald in Wechsel- und Zitterkrampf übergingen, der sich dann als ein höchst interessantes abwechselndes zitterndes Zucken in den Muskeln des hinteren Theiles zeigte (*Tremor muscularorum*). Die Pupille war weit, aber die Membrana nictitans über die Augen gezogen. Schon nach 65 Minuten nahmen diese Krämpfe, welche sich zeitweise, aber nicht heftig von selbst eingestellt hatten, ab, während die Empfindlichkeit immer erhöhet blieb.

Um $12\frac{1}{2}$ Uhr waren die Reflexkrämpfe schon sehr schwach, traten aber noch gleich nach der Berührung ein; die Pupille weit. $12\frac{3}{4}$ Uhr Athembewegung nicht bemerkbar. Nur auf starken Reiz noch ein kurzer Reflexkrampf.

Um 2 Uhr war das Thier todt. Das Herz schlug aber noch über 1 Stunde andauernd. Gleich nach dem Aufhören der Bewegung bewirkte der galvanische Reiz auf den Nerv. ischiadicus keine Muskelzuckung mehr.

Unter den Opiumbasen ist keine, welche nach den hier angestellten Versuchen eine so bald eintretende und so raschen Verlauf und kurze Dauer zeigende Wirkung besitzt, als das Porphyroxin. Es mag sein, dass seine leichte Löslichkeit in Blutserum daran Anteil hat, denn bald, nachdem es unter die Haut gebracht ist, folgt die Lösung und nicht sehr lange Zeit darauf erscheinen die ersten Anfänge der Wirkung, sich wie die Wirkungen fast aller Opiumbasen in kurzen, abgebrochenen Bewegungen der Athemmuskeln und der Glieder zeigend. Die Steigerung der Empfindung folgt nach, aber es kommt nur zu rasch auf den einzelnen äusseren Reiz fast sogleich antwortende Bewegungen, ohne dass man diese Krampf nennen kann, wenn man sie mit der abnormen Wirkung der übrigen Opiumbasen vergleicht. Wollte man ein Mittel haben, welches die Reflexbewegung, nicht den Reflexkrampf, sogleich anschaulich vorführen sollte, so ist wohl kaum ein anderes dazu so geeignet, als das Porphyroxin. Während die Bewegung, welche der gesteigerten Empfindung bei Wirkung der übrigen Opiumbasen folgt, sogleich eine andauernde krampfhafte wird, folgt jeder Berührung in der vollendeten Porphyroxin-Wirkung eine einfache

Bewegung, ohne anhaltende Nachwirkung als krampfhafe andauernde. Der Frosch unter der Wirkung des Porphyroxins gleicht bei seiner Bewegung, welche der Berührung folgt, den Bewegungen eines Hampelmannes, wenn der Faden angezogen wird. Aehnliches ist mir weder in der Wirkung aller anderen Opiumbasen, und weder in der Wirkung der excitirenden Stickstoffbasen, noch in der Wirkung der übrigen Narcotica, so vielfache Versuche an Thieren von mir mit denselben angestellt worden sind, nicht vorgekommen.

Es ist noch ein zweiter Versuch mit demselben Porphyroxin von mir angestellt worden, aber die Ergebnisse waren ganz dieselben.

Es ist bis jetzt nicht bekannt, ob in irgend einem Opium aus verschiedenen Jahrgängen oder Gegenden das Porphyroxin in grösseren Mengen vorkommt, als in anderen. Käme ein solches vor, so würde dasselbe bei manchen Kranken, namentlich bei Nervenleiden, eine besondere Stellung erhalten, welche erneuete therapeutische wie physiologische Versuche zu ermitteln hätten.

Es ist von dem so sehr heftigen Krampf erregenden Thebain sowohl in seiner äusseren Form als in seiner Wirkung verschieden. Es erhebt sich nicht zu dem bei dieser Base so häufig vorkommenden Streckkrampf. In derselben Wirkung zeigt es auch seine Verschiedenheit von dem ihn an milder Wirkung ähnlichen Narcein.

Papaverin.

Das Papaverin von G. Merck in jüngster Zeit entdeckt, ist nach diesem = $C_{48} H_{21} NO_8$, nach Löwig = $NC_{40} H_{21} O_8$. Es ist in kaltem Alkohol wenig, etwas leichter in warmem Alkohol löslich, und scheidet sich aus der Lösung beim Erkalten als ein Aggregat nadelförmiger, verworrener, weisser Krystalle aus. Es löst sich schwer in Aether, gar nicht in Wasser. Das geröthete Lacmus wird durch Papaverin blau gefärbt. In concentrirter Schwefelsäure wird es blau. Das Papaverin wird gewonnen aus der braunen harzigen Masse, welche erhalten wird, wenn das aus einem wässerigen Opiumauszug mit Natron gefällte, rohe Morphium mit Weingeist behandelt, der braune Auszug verdampft, der Rückstand mit verdünnter Salzsäure digerirt und das Filtrat mit Ammonium gefällt

wird. Wird die salzaure Lösung dieses Harzes mit essigsaurem Kali vermischt, so fällt ein dunkeler, harziger Körper nieder, welchem nach dem Auswaschen das Papaverin durch kochenden Aether entzogen wird, welches dann aus der weingeistigen Lösung in weissen, kaum alkalisch reagirenden Spiesschen herauskristallisiert. Das salzaure Papaverin krystallisiert in geraden, rhombischen Säulen.

Löwig bemerkt, organische Chemie, S. 639, dass es nicht giftig sei. Da noch keine Versuche über die Wirkung dieses schönen Körpers vorliegen, so habe ich einige Versuche angestellt, die zeigen, dass es sehr schwer in der Flüssigkeit des Bluts zu lösen ist, und daher sehr langsam zur Wirkung kommt, dass indess in Verlauf von 2—4 Stunden die Empfindlichkeit, am Kopf beginnend, sich nach und nach steigert und allmälig sich über den ganzen Körper erhöhet und deutlichen Krampf bei der Berührung zuletzt veranlasst. Doch ist die erhöhte Empfindlichkeit viel mehr hervorstechend als der Krampf, wie dieses auch beim Porphyroxin der Fall ist. Dann erfolgt Muskelschwäche. Alle Erscheinungen sind aber schwächer als beim Codein, Thebain und Porphyroxin.

Einem grossen Frosche wurde 1 Gr. Papaverin (von Merck bezogen) unter die Haut des Rückens gebracht, um 11 Uhr Morgens am 11. November. — Nach 15 Minuten ward das Athmen beschleunigt. Nach 35 Minuten, während das Papaverin noch grösstenteils ungelöst unter der Haut sass, die Athembewegung noch häufiger, abgestossen, grosse Unruhe und starkes Schäumen im Munde und Hals. 80 Minuten später bei noch mehr beschleunigtem Athmen, hatte die Berührung des Kopfes ein starkes Zurückziehen desselben zur Folge und bald zeigte sich die Empfindlichkeit des ganzen Körpers beträchtlich erhöhet, so dass die Berührung eine bald folgende Reflexbewegung herbeiführte. 2½ Stunden nach dem Einführen des Papaverins im hohen Grade gesteigerte Empfindlichkeit, so dass leise Berührung schon heftige Bewegung, doch selten Krampf, mehr eine Bewegung zur Folge hatte. 3 Stunden später erregt jede Berührung Zusammenzucken mit Aufschreien; die Pupille ist dabei beträchtlich erweitert. Ueberall erscheint aber die Empfindlichkeit mehr gehoben, als der Krampf entwickelt. Um 9 Uhr Abends fast kein Athmen mehr, aber die erhöhte Empfindlichkeit hat nur noch schwächere Bewegung zur Folge.

Am anderen Morgen war das Athmen deutlich zurückgekehrt, die erhöhte Empfindlichkeit bestand noch fort, und hatte entsprechende Bewegungen, aber nur noch schwache zur Folge. Auch verursachte die Berührung keine knurrenden Töne mehr. Der wieder in das Wasser gebrachte Frosch behielt die gesteigerte Empfindlichkeit, so dass jede Berührung des Gefäßes eine Reflexbewegung verursachte, konnte sich nicht mehr umdrehen und starb 24 Stunden nach Einführung des Papaverins.

Narcein.

Das Narcein = $\text{NC}_{28}\text{H}_{20}\text{O}_{12}$ erhielt ich von Merck in Darmstadt, als leichte, in Klümpchen zusammenklebende, sich jedoch leicht trennen lassende, in Platten sich darstellende, weisse, seiden-glänzende Nadeln. Es wurde 1832 im Opium von Pelletier entdeckt. Man stellt es dar, indem man aus dem wässerigen Opium-extract das Morphium und Narcotin durch Ammoniak, und durch Barytwasser die Meconsäure fällt. Bleibt die mit Ammoniak übersättigte Flüssigkeit einige Tage stehen, so schiesst das Narcein in Krystallen an, die durch Umkrystallisiren gereinigt werden. Es schmeckt schwach bitter, hinten nach metallisch, schmilzt bei 62° , löst sich in 230 Theilen siedenden und 375 Theilen kalten Wassers, auch in Alkohol, aber nicht in Aether. Es wird durch concentrirte Salpetersäure in Oxalsäure umgewandelt (Orfila). Einen ähnlichen Körper besitzt der hiesige pharmacologische Apparat, aus den reifen Mohnköpfen gewonnen. Er ist vor dem Jahre 1837 zuerst von Nees v. Esenbeck jun. dargestellt, und scheint in ziemlich grosser Menge in den reifen Mohnköpfen vorzukommen, und namentlich in heißen Sommern darin mehr entwickelt zu sein. Man darf ihn wohl als ein Produkt des Ausreifens ansehen, woher er denn auch in dem gewöhnlichen Opium nur in geringerer Menge vorkommt. So findet man ihn nach Schindler, Bernhardi, Hecker's Arzneimittellehre, Bd. 1. S. 482 im smyrnäischen Opium nur 0,71 und im ägyptischen noch weniger, nämlich 0,42. Er mag in manchen Opiumsorten ganz fehlen. Löwig, organische Chemie, S. 367 rechnet ihn zu den Opiumbasen, welche noch einer genaueren Untersuchung bedürfen. Orfila bemerkt, dass es nicht giftig zu sein scheine, indem er einem Hunde 4 Gr. in Wasser oder concentrirter Schwefelsäure gelöst, in die Jugularvene ohne Nachtheil eingespritzt habe.

Einem grossen Frosche brachte ich am 29. October 1 Gr. reines Narcein, von Herrn Merk in Darmstadt erhalten, unter die Haut des Rückens. Das Thier war wegen der Kälte etwas erstarrt, erholte sich aber in der Zimmertemperatur von 16°R . sehr bald. Nach 12 Minuten ward das Athmen beschleunigt und vorzugsweise Bauchathmen.

Nach 20 Minuten zeigte sich das Thier schon gegen die Berührung sehr

empfindlich, besonders am Kopf und an der Stelle des Rückens, an der das Gift eingeführt war. Etwas später zuckten die vorderen Gliedmaassen deutlich, wenn man den Kopf oder den Rücken berührte, und der Krampf war unverkennbar.

Nach 45 Minuten war der Kopf rückwärts gehoben, das Athmen noch mehr beschleunigt und deutlicher Reflexkrampf bei jeder Berührung, der einige Secunden nach der Berührung anhielt und sich bald über die hinteren wie vorderen Glieder erstreckte. Nach 2 Stunden erschienen spontane Zuckungen. Erhöhte Empfindlichkeit und Krampf dauerten bis 26 Stunden nach dem Einführen des Giftes an, die Pupille war mässig weit, der Kopf immer sehr empfindlich. 48 Stunden später war das Thier todt.

Es wirkt das Narcein somit in der Richtung des Morphiums, nur nicht so heftig.

Narcotinum.

Das Narcotin oder Opian = $C_{40}H_{40}N_2O_{12}$, wurde 1803 von Derosne, Journal für praktische Chemie, XVI. 273. entdeckt. Will man es darstellen, so zieht man das Opium mit Aether aus, der dann abdestillirt wird. Der in Alkohol gelöste Rückstand krystallisiert. Die erhaltenen Krystalle werden durch Umkrystallisiren gereinigt, was durch Lösen in Alkohol und Fällen mit Ammoniak, Auswaschen des Niederschlags mit Alkohol und abermaliges Krystallisiren geschieht. Es besteht dann aus kleinen farblosen Nadeln, die keinen Geruch und Geschmack haben und luftbeständig sind. Unlöslich in Wasser, löslich in Alkohol und Aether, bilden sie in Säuren lösliche, bitterschmeckende Salze, welche durch Rhodan-Kalium nicht gefällt werden. Die vielfältige früher ausgesprochene, auch jetzt noch vorkommende, durchgängig aber angenommene Ansicht, dass es nicht narcotisch wirke, wird durch die nachstehenden Versuche widerlegt.

Erster Versuch. Einem mittelgrossen Frosche wurde 1 Gr. Narcotin unter die Haut des Rückenmarks in der Nähe der Schenkel geschoben. — 10 Minuten später zeigte sich beschleunigtes Athmen. — 29 Minuten später; als der zugleich mit Thebain behandelte Frosch schon erhöhte Empfindlichkeit zeigte, war bei dem mit Narcotin behandelten, noch keine solche vorhanden. Erst nach $2\frac{1}{2}$ Stunden, wo der Frosch wie betäubt darniederlag, zeigte sich etwas erhöhte Empfindlichkeit. Bei jeder Berührung erschien ein schwacher bald wieder verschwindender Krampf, der sich am stärksten zeigte in den Muskeln, welche den Kopf bewegen. Diese Krämpfe stellten sich beim Kneipen der vorderen Glieder ein, während Athembewegungen nicht mehr bemerkt wurden und Kneipen an den hinteren Gliedern an-

scheinend keine Krampfbewegungen in den Kopfmuskeln erregten. Wenn man aber genauer beobachtete, so erschienen ungefähr 1 Minute nach dem Kneipen dieser hinteren Glieder schwache Krämpfe. So erschöpft war schon die Reflexthätigkeit. Nach $2\frac{3}{4}$ Stunden lag der Frosch vollständig erschlafft, ohne jede Bewegung. Kneipen, Stechen riefen keine Zuckungen mehr hervor. Der Nerv. ischiadicus, galvanisch gereizt, veranlasste keine Muskelzuckungen mehr, die auch spontan nicht entstanden.

Das Rückenmark war mit dunklem Blute überfüllt in dem unteren Theile, namentlich war die Arteria centralis reichlich angefüllt; der obere Theil des Rückenmarkes normal. — Das Herz schlägt noch $4\frac{1}{2}$ Stunden, nachdem das Narcotin unter die Haut gebracht war, und hat eine dunkelrothe Färbung. Ueberfüllt mit dunklem Blute waren auch das Gehirn und die Gefässe an den Gliedmaassen. Das Lymphherz hatte schon längst zu klopfen aufgehört.

Zweiter Versuch. Am 30. September 1861 wurde einem mittelgrossen Frosche $\frac{1}{2}$ Gr. Narcotin unter die Haut des Rückens geschoben. 10 Minuten nach der Einführung des Narcotins sass der Frosch ruhig, athmete aber beschleunigt und kurz.

30 Minuten später, wo ein mit Thebain zu gleicher Zeit vergifteter Frosch schon sehr empfindlich war, hatte die Empfindung nicht allein nicht zugenommen, sondern schien abgenommen zu haben. Im Vergleich zu dem Frosch unter der Thebainwirkung war der mit Narcotin vergiftete fast empfindungslos. Kneipen und Stechen bewirken keine Zuckungen noch sonstige Bewegung.

60 Minuten später schien die Empfindungslosigkeit bei beschleunigtem Athmen etwas zugenommen zu haben; die Membrana nictitans war halb über die Augen gezogen, so dass das Thier wie schlafend dasass.

1 Stunde 50 Minuten erschien der Frosch gegen Stechen und Kneipen fast ganz empfindungslos.

$6\frac{3}{4}$ Stunden hatte sich der Frosch aus seiner Betäubung wieder erholt, zeigt sich gegen Kneipen und Stechen empfindlich und macht starke freiwillige Bewegungen, das Athmen ist noch sehr beschleunigt.

Noch 4 Stunden später war die Bewegung und Empfindung fast wieder normal. Kneipen, Stechen regten diese an.

20 Stunden später hatte sich das Thier von der Vergiftung vollständig erholt.

Ein dritter im vorangehenden Winter angestellter Versuch, in dem einem Frosche $\frac{1}{2}$ Gr. Narcotin unter die Haut geschoben wurde, zeigte nach 2 Stunden vollständige Betäubung; die Krämpfe aber wurden nur in einzelnen sparsamen Muskelzuckungen beobachtet. Im Uebrigen verhielt sich der Verlauf der Narcotisirung wie in den voranstehenden Versuchen. Das Herz blieb bei seiner normalen Bewegung selbst noch lange Zeit nach dem Aufhören des Athmens.

Es geht aus diesen Versuchen hervor, dass die tödtliche Wirkung des Narcotins bei Fröschen von einer Gabe abhängt, welche gegen 1 Gr. beträgt. In Versuch 2 erholte sich das Thier, indem nur $\frac{1}{2}$ Gr. gegeben war, in Versuch 1 erfolgte der Tod, wo 1 Gr.

beigebracht war. — Es ist das Narcotin vorzüglich wirksam auf die Verminderung der Empfindung, und anfangs nur in geringem Maasse erregend für die Bewegung. Es entstanden einige Krämpfe, während die Bewegung etwas erhöhet auf kurze Zeit war, dann aber dauernd vermindert erschien. Es scheint, dass die Empfänglichkeit der Nerven für den elektrischen Reiz dauernd vermindert wird. — Ein betäubungsartiger Zustand, welcher während der ganzen Wirkungszeit vorherrschend war, beweist, dass auch das Gehirn selbst in seiner Empfindungstätigkeit sehr beeinträchtigt war. Die Empfindlichkeit des Auges schien vermindert und ein schlafssüchtiger Zustand vorherrschend. Abstumpfung der Empfindung und Betäubung sind die vorherrschenden Zufälle in der Symptomenreihe der Narcotinvergiftung, welche sich hiedurch in ihrer Wirkung von jener des Morphiums, Codeins und Thebains unterscheidet, bei denen Krampf und erhöhte Empfindlichkeit in der Symptomengruppe vorherrschend sind. Die ersten Versuche über die Wirkung des Narcotins haben Magendie und Orfila (*Toxic. générale*, Vol. II. p. 70) angestellt. Orfila fand, dass es in den Magen eingeführt, beständig von Hunden ausgebrochen ward. Ward nach der Einführung die Speiseröhre unterbunden, so starb das Thier in 2, 3—4 Tagen unter Erscheinungen von Mattigkeit und mühsamem Athmen. Ein Gr. in die Venen eingeführt, hat die Wirkung wie 8 Gr., welche man in den Magen brachte. Orfila gab das Narcotin in Olivenöl und bemerkt, dass das im festen Zustand gegebene keine Wirkung habe. — Diese Angabe wird durch meine Versuche widerlegt, indem in ihnen allein im festen Zustande das Narcotin unter die Haut der Frösche gebracht war. Magendie (bei Orfila a. a. O. S. 86) fand, dass das Narcotin einen Zustand des Träumens, verbunden mit Convulsionen verursache. Die Hunde lagen still, ausser wenn sie von Convulsionen afficirt wurden, und schienen zu schlafen und zu träumen, dabei waren sie sehr munter für äussere Gegenstände und befanden sich sogar in einem Zustand acuter Irritabilität. Er meint dann, dass diese Zufälle eine schlimmere Form der Wirkungen beim Menschen ausdrückten.

Dabei fehlt es nicht an Aerzten und Schriftstellern, welche

das Narcotin als ganz wirkungslos erachten. So bemerkt Bernhardi (Hecker's Arzneimittellehre, herausg. in B. 4. Ausgabe. Thl. I. 1838. S. 522): „Man darf wohl annehmen, dass dieser Stoff (das Narcotin) weit unkräftiger als das Morphium sei und kaum zu den narcotischen Mitteln gezählt werden könne.“

Indess hat es doch nicht an Aerzten gefehlt, welche das Narcotin, welches unter den Opiumbasen zuerst (1803) entdeckt ward, in Krankheiten anwendeten. Roots benutzte dasselbe zu 4—6 Gr. in verdünnter Schwefelsäure gegen Wechselfieber, alle 6 Stunden gegeben, und des Morgens 15 Gr. Rhabarber und 15 Gr. Calomel gereicht. — Osterlen bemerkt, dass Stewart und O'Shanghnessy das salzaure und schwefelsaure Narcotin bei Nervenkrankheiten, namentlich Neuralgien, Krämpfen, Rheumatismen und Wechselfieber angewendet haben und zwar mit Erfolg. Nach den von mir erhaltenen Wirkungen darf man nicht bezweifeln, dass es in Bekämpfung abnormer Empfindlichkeit und in Reflexkrämpfen ein Heilmittel sein kann.

Meconin.

Aus $C_{10} H_{10} N_{12}$ bestehend, wurde 1832 von Couerbe im Opium entdeckt. Man erhält es aus der Masse, aus welcher das Narcotin herauskrystallisiert ist, durch Abdampfen und Ausziehen des Rückstandes mit Aether, und nachdem der Aether verdampft ist, durch Ausziehung des Rückstandes mit Wasser. Es erscheint in perlmutterglänzenden, halbdurchsichtigen, feineren Nadeln, die unter dem Mikroskop als sechsseitige Prismen sich darstellen. Es hat einen scharfen Nachgeschmack, schmilzt bei $90,5^{\circ}$, erstarrt bei 75° und wird bei 175° unverändert überdestillirt. Es löst sich in heissem, schwer in kaltem Wasser, und löst sich in Weingeist und Aether. Schwefelsäure bewirkt in der Lösung eine dunkelgraue Färbung. — Das zu dem Versuche benutzte verdanke ich der Güte des Herrn Merck in Darmstadt. Es war besonders rein und schön krystallisiert.

Am 29. October wurde einem mässig grossen Frosche $\frac{3}{4}$ Gr. Meconin unter die Haut des Rückens geschoben. 25 Minuten wurde das Athmen sichtlich häufiger und schneller, namentlich so weit es an der Bewegung der Bauchmuskeln

bemerkt wurde. 45 Minuten später lebhafte Unruhe, doch nirgends eine erhöhte Empfindlichkeit. — 4 Stunden nach dem Einführen des Meconins, während welcher Zeit das Thier betäubt und ohne Bewegung auf derselben Stelle gesessen und keine erhöhte Empfindlichkeit sich gezeigt hatte, erschien der untere Theil des Rückens etwas empfindlicher, und bei der Berührung trat ein leiser Zitterkrampf in dem Fuss und Schenkel der hinteren Gliedmaassen ein, doch nur noch einmal nach der ersten Berührung. Eine mehrfache Berührung nach einander hatte dieses nicht zur Folge. Nur wenn man $\frac{1}{4}$ Stunde gewartet hatte, gewährte die erste Berührung eine etwas gesteigerte Empfindlichkeit und einen gelinden Zitterkrampf in den unteren Theilen der hinteren Gliedmaassen. Sonst sass das Thier betäubt ohne sichtliche Athembewegung. Diese Bewegungen und Empfindlichkeitsäusserungen wurden von Viertelstunde zu Viertelstunde geringer. 6 Stunden nach der Einführung des Meconin wurde noch einmal diese Erscheinung schwach beobachtet und dann lag der Frosch erschlafft wie todt. Er war es wirklich.

1 Stunde nachher klopfte und bewegte sich das Herz noch unverändert als wäre der Frosch in kräftiger Bewegung und Athmungsthätigkeit, ganz ähnlich als dieses bei dem Conin beobachtet wird. Mit der Vergiftung durch dieses Mittel hatte die Wirkung des Meconin die meiste Aehnlichkeit.

Der ganze Verlauf dieser Vergiftung zeigte eine ungemein entwickelte Abstumpfung der Empfindung, und verhielt sich mehr wie die Einwirkung eines Kohlenhydrats, welche das Meconin auch in der That ist.

Meconsäure.

Meconsäure, von Serturner entdeckt = $C_7H_2N_3$, wurde von Robiquet näher untersucht. Sie findet sich nur im Opium theils frei, theils an seine Basen gebunden. Man gewinnt sie, indem man die Kalksalze durch Salzsäure zersetzt. Sie krystallisiert in weissen durchsichtigen Schuppen, schmeckt sauer, kühlend, und hintennach unangenehm bitter. Sie löst sich in 4 pCt. Wasser, bei $100-120^{\circ}$ Wärme verliert sie Krystallwasser und wird weiss undurchsichtig, ohne sich zu verändern. Eisenoxydsalze färben sie tief roth. Bei trockener Destillation entsteht die Pyromeconsäure.

Erster Versuch. Am 24. Juli wurde um 4 Uhr 20 Minuten einem mittelgrossen Frosche $1\frac{1}{2}$ Gr. Meconsäure unter die Oberhaut des rechten Schenkels geschoben. Um 4 Uhr 35 Minuten anhaltendes beschleunigtes Athmen, besonders an den Bauchmuskeln bemerkbar. Das Lymphherz pulsirte noch deutlich. Um 5 Uhr 15 Minuten wurden die Bewegungen schwächer, fast kriechend. Der rechte Oberschenkel lahmt und wird mehr und mehr steif, zuletzt krampfhaft ausgestreckt. Dieser Zustand dauerte bis um 7 Uhr, wo der Frosch anfing sich zu erholen. Am andern Morgen fand man ihn im Wasser todt.

Zweiter Versuch. Einem mässig grossen Frosche wurde um 4 Uhr 28 Minuten etwa 4 Gr. Meconsäure beigebracht. Um 4 Uhr 35 Minuten begann das Athmen mehr beschleunigt zu werden, wie man an den häufigen und kurz abgestossenen Bewegungen der Bauchmuskeln beobachten konnte. Um 5 Uhr 10 Minuten wurde die Bewegung, besonders jene des Schenkels, an welchem die Meconsäure eingeführt war, schwächer. Die Schenkel wurden weniger kräftig angezogen und der Frosch blieb auf den vorderen Beinen liegen und bald wurde der verwundete und vergiftete Schenkel nicht mehr angezogen. Die Pulsation des Lymphherzens war weniger deutlich (5 Uhr 20 Minuten) und der Schenkel erschien fast gelähmt. Er bleibt auf dem Rücken liegen. Doch erfolgt auf Kneipen und Stechen noch eine gewisse Bewegung. Um 5 Uhr 32 Minuten ist der verwundete Schenkel steif und fest, krampfhaft ausgestreckt, während der unverletzte sich schlaff und beweglich erhielt. Das Lymphherz der Seite, an welcher die Meconsäure nicht eingeführt war, schlägt fort, während jenes der anderen vergifteten Seite zu schlagen aufhört. Um 5 Uhr 50 Minuten war der verwundete Schenkel ganz steif und unbeweglich (Starrkrampf), der andere dagegen schlaff und beweglich.

Um 6 Uhr einige allgemeine Krämpfe und dann der Tod.

Die Umgebung der Wunde ist fahl gelb; das Herz schlägt fort; ebenso das Lymphherz der Seite, an welcher das Gift nicht eingeführt war. Die Reizbarkeit des Nerven, seine Empfindlichkeit gegen den elektrischen Draht ist ganz erloschen. Das Blut war ausserordentlich dunkel und die Blutgefäße ziemlich angefüllt. Am Rückenmark und Gehirn nichts Auffallendes zu bemerken.

Dritter und vierter Versuch, wo nur $\frac{1}{4}$ Gr. eingeführt wurde, zeigten sich keine Symptome der Wirkung dieses Mittels. Die Frösche blieben am Leben.

Fünfter Versuch. Um in der Art, in dem Auftreten und in der Andauer der Erscheinungen der Wirkung der Meconsäure einen Vergleich zu haben, wurde einem zweiten Frosche eine gleiche Menge Codein beigebracht und zugleich beobachtet am 23. August 1861. 7 Minuten nach der Einführung der Säure auf dem Rücken in der Nähe der Schenkel ist das Athmen beschleunigt, kurz. 10 Minuten später noch mehr beschleunigt, deutliches Bauchathmen. 40 Minuten darnach Zucken mit dem Kopfe, die Empfindlichkeit etwas gesteigert, indem die Berührung ungewöhnlich unruhig macht. $1\frac{1}{2}$ Stunden nach der Einführung Kraftlosigkeit der Glieder, die ihn nicht mehr tragen, weshalb der Frosch auf dem Bauch liegt. Das Athmen weniger kräftig, langsam. In den unteren Gliedern Streckkrämpfe, besonders wenn das Thier umgedreht wird. Dieser Krampf ist viel schwächer und schneller nachlassend als bei dem Codeinfrosch, auch ist die Empfindlichkeit nicht so gesteigert. Die Empfindlichkeit nimmt bald ab. Der Krampf hat aufgehört wie das Athmen, und das Thier liegt wie todt, was es auch war. Bei dem mit Codein vergifteten Frosch waren alle Zufälle noch in stärkster Entwicklung vorhanden, als der mit Meconsäure vergiftete keine äusserlichen Lebenszeichen mehr wahrnehmen liess. Bei dem Aufschneiden der Brust fand man das Herz, welches dunkelblau war, noch schlagend. Bei Durchschneidung des Nervus ischiadicus erfolgte keine Zuckung; ebenso hatte der elektrische Reiz auf diesen Nerven keine Muskelkrämpfe mehr zur Folge.

Ueber die Wirkung der Meconsäure sind seit ihrer ersten Anwendung durch ihren Entdecker Serturner sehr verschiedenartigen Erfolg in Bezug auf ihre Wirkung bietende Beobachtungen bekannt geworden. Serturner selbst hatte sie anfänglich als ein ziemlich unschädliches Mittel angesehen (Gilbert's Annalen der Physik, 1817, Stück 10, S. 183). — Später dagegen (vgl. Pfaff, Arzneimittellehre, Bd. 6.) sah er sie als ein sehr heftiges Gift an, welches den wohlthätigen Wirkungen des Morphiums sogar entgegen sei, und sie vernichten könne. Ein Paar Versuche an einem Mopshunde hätten ihm dieses ergeben. Indess bemerkte schon Pfaff, dass er nichts von dieser schlimmen Wirkung sehe in den von Serturner angegebenen Symptomen. Serturner hatte nämlich auf Anwendung der Meconsäure Brustbeklemmung, Hinfälligkeit, Schwäche und halbe Lähmung der hinteren Glieder bemerkt. Die Versuche von Sömmerring (Schweigger's neues Journal für Chemie und Physik, Bd. 23. S. 31) hatten diese Angaben von Serturner keineswegs bestätigt. — Er hatte einem Hunde zuerst 4 Gr. krystallisierte Meconsäure gegeben, und als diese nichts wirkte, noch fernere 4 Gr., somit im Ganzen 8 Gr. gereicht, ohne dass der Hund irgend welche Zufälle gezeigt hatte. Später (einige Tage darauf) hatte er demselben Hund 10 Gr. krystallisierte Meconsäure gereicht, ohne irgend welche Zufälle dadurch erregt zu haben.

Serturner a. a. O. hatte ein meconsaures Natron dargestellt und dieses als ganz besonders giftig erkannt. Sömmerring hatte 10 Gr. Meconsäure durch Natron gesättigt und dieses Salz in Wasser aufgelöst, einem 6 Monate alten Hunde, der den Tag über nichts gefressen hatte, dargereicht. Es wurde hierauf auch nicht das Geringste an dem Hunde bemerkt. Sömmerring schloss hieraus, dass sie wenigstens nicht ein so starkes Gift sei, als Serturner zuletzt angegeben.

Seit diesen Versuchen hat man nicht in umfassender Weise zu prüfen gesucht, ob und welche Wirkung die Meconsäure habe, woher es denn gekommen ist, dass einige sie für ein fürchterliches Gift, andere sie dagegen als ganz ungiftig und wirkungslos erachtet haben. Jetzt, wo man diese Säure in recht guten Präparaten und rein erhalten kann, schien es mir von einiger Wichtigkeit, in neu-

angestellten Versuchen zu erfahren, nach welcher Seite hin die Wahrheit neige. Aus obigen Versuchen ergiebt sich, dass diese Säure keineswegs ein heftig wirkendes Gift ist, aber ebenso ist es ausser Zweifel, dass sie nicht ohne alle Wirkung ist. — Die erregende Wirkung auf Empfindung und Bewegung, welche bei den meisten Opiumbasen so hervortretend ist, steht in allen Fällen, in denen die Meconsäure bei Fröschen wirkte, zurück, und tritt erst gegen Ende der Vergiftung als starker, sehr örtlich umgrenzter tonischer Muskelkrampf auf, dagegen war die Abstumpfung vorherrschend.

Es tritt die Wirkung der Meconsäure sehr langsam ein, und nur wenn sie in grösseren Gaben angewendet wird. — Es hat die Wirkung dieser Säure Aehnlichkeit mit der Wirkung der Glycocholsäure, die auch lange Zeit hindurch einen örtlichen Krampf da hervorruft, wo sie angewendet wird. Erst später entstehen bei dieser die allgemeinen Krämpfe und die gesteigerte Empfindlichkeit.

Kleinere Gaben, $\frac{1}{2}$ Gr. z. B., haben gar keine Wirkung, die in Zufällen sichtlich wird, bei Fröschen; aber in grösseren Gaben fehlt die Wirkung nie, und erscheint durchgehends als Betäubung und Krampf.

Die Säure kann in dieser Weise den Fröschen auch tödtlich werden. Wir erfuhren dies in einem Falle, der oben nicht angeführt ist. — Von einer heftigen giftigen Wirkung aber, wie sie Sertunner angiebt, ist in meinen Versuchen nichts zu sehen gewesen.

Allgemeine Bemerkungen.

1) Uebersicht man die Wirkungen der hier aufgeführten neuen wesentlichsten Bestandtheile des Opiums, so fällt sogleich auf, dass fünf neben erhöhter Empfindlichkeit heftige Krämpfe, sogar Starrkrämpfe erregen, das Morphium, Porphyroxin, Codein, Narcein und Thebain, drei dagegen nur in geringem Maasse Krampf und erhöhte Empfindlichkeit erregen, dagegen bald eintretende Empfindungslosigkeit und Abstumpfung herbeiführen, das Meconin, Narkotin und die Meconsäure. Das Porphyroxin und Papaverin zeichnen sich aus durch die ungemeine Steigerung der Empfindlichkeit, die selbst gegen den Krampf noch hervorsteht.

In der Erregung der Krämpfe steht das Thebain allen voran. Sie sind sehr heftig, heftiger als die des Morphiums und Codeins und dauern viel länger als diese. Der durch Thebain vergiftete Frosch lag noch nach 24 Stunden im Krampf. Eine so lange andauernde Wirkungszeit haben weder Codein noch Morphin geboten. Bei diesen erfolgt der Tod früher und hebt den Krampf auf, oder die Wirkung wird allmälig schwächer und ist nach einigen Stunden verschwunden, wenn das Thier am Leben bleibt. Man kann den Grund hiervon nur in der bei beiderlei Stoffen verschiedenartig sich gestaltenden Empfindung erkennen. Die Empfindung ist bei dem Morphin wie bei dem Codein ungemein stark erhöhet, und wird dadurch offenbar eine Ursache der beschleunigten Erschöpfung der Thätigkeit, welche dann einen schnelleren Tod oder ein schnelleres Ende der Wirkung dieser Stoffe herbeiführt.

Das Thebain steigert die Empfindlichkeit nicht in dem Maasse, wie solches von dem Codein und Morphin geschieht, die Erschöpfung erfolgt daher nicht so rasch, und die ganze Vergiftung oder Wirkung verläuft langsamer.

Das Narcotin bildet in seiner Wirkung gewissermassen ein umgekehrtes Thebain. Wie bei diesem die Krämpfe vorherrschen, und die Empfindung weniger verändert ist, so verursacht es sehr bald nach einer kurzen Zeit andauernder, wenig erhöheter Empfindlichkeit und einem Zucken, sehr rasch Empfindungslosigkeit und Lähmung. Alle Versuche ergeben dieses übereinstimmend. Wie es scheint, schwindet bei ihm die Kraft der willkürlichen Bewegungsorgane vorzugsweise, die Frösche lagen bald gänzlich erschlafft und die Glieder gänzlich empfindungs- und bewegungslos.

Die Meconsäure hat eine ganz ähnliche Wirkung: rasch vorübergehenden Krampf, welcher vorzüglich in dem Schenkel sich entwickelte, an welchem die Meconsäure eingeführt wurde, und ebenso nach kaum bemerkbar gewordener erhöheter Empfindlichkeit sogleich eintretende Abstumpfung, und dann folgende Erschöpfung aller Theile. Doch erholt sich der Frosch von der Vergiftung mit Meconsäure unter allen Opiumbestandtheilen noch am ersten. Es bedarf doppelt so viel Meconsäure als Morphin, um die Wir-

kung bei dem Thiere zu erregen und zu tödten. Resorbirt wird es noch langsamer.

2) Die Erscheinungen abnormer Empfindung und Bewegung entstehen vorzugsweise durch die Bestandtheile des Opiums, welche durch die Resorption in den Kreislauf aufgenommen und den verschiedenen Nerventeritorien zugeführt sind.

Es trat bei der Wirkung des Morphiums auch etwas später Krampf ein in dem Schenkel, dessen Nerv durchschnitten war, aber trotz allen Kneipens und Stechens an diesem Schenkel wurde kein Reflex erregt, während Kneipen und Stechen an dem unverletzten Schenkel während der Wirkung des Morphiums sogleich Krampf zur Folge hatte. Aehnliches ergab ein Versuch mit Codein und Thebain. Es geht hieraus hervor, dass in der Reihe der Krampferscheinungen dieser Basen ein doppelter Krampf zunächst unterschieden werden muss. Einer, welcher als Reflexkrampf die Folge der ungemein erhöhten Empfindlichkeit ist. Er entsteht fast sobald als die Empfindlichkeit erhöhet ist, oder bald nachher. Jede Reizung der Haut, besonders der Zehen, Vorder- und Hinterfussflächen führt ihn sogleich herbei. Der andere, der so genannte peripherische Muskelkrampf, entsteht durch das in die Blutmenge aufgenommene und jedem einzelnen Theil und Muskel der Peripherie zugeführte Gift. Er besteht an Schenkeln, deren Nerven durchschnitten sind, und ausser der Zeit, in welcher der Reflexkrampf aufgehört oder beträchtlich nachgelassen hat. Dieser peripherische, auf direkte Zuführung der Opiumbasen zu den einzelnen Theilen und Muskeln beruhende Krampf muss aus den einzelnen peripherischen Muskeln selbst hervorgehen, welche eine örtliche Reizung durch die Opiumbasen erleiden. Ob hier der Krampf entsteht, dass die Enden der Nerven, welche sich in den Muskeln verbreiten, gereizt werden, und in Folge dessen den Muskel zur krampfhaften Zusammenziehung veranlassen, lässt sich schwer entscheiden, da man aus einem Muskel wohl nicht alle Nervenenden wird entfernen können und eine Durchschneidung des Hauptnerven, welcher zu den Muskeln geht, wohl den Einfluss des Rückenmarks auf das Glied, zu dem der durchschnittene Nerv gehört, unterbricht, aber das Ertödten des Nerven unterhalb der durchschnittenen Stelle nicht sogleich,

sondern erst im Verlauf mehrerer Stunden, Tage zur Folge hat. Wenn man also den Nerven unmittelbar vor der Einführung des Giftes durchschneidet, so kann das aufgesogene Gift recht gut noch den Nerven reizen und ihn zur Zusammenziehung seines Muskels veranlassen, den er versorgt. Es kann aber auch der Muskel durch das aufgesogene und in ihn aufgenommene Gift zur Zusammenziehung der Muskelfasern veranlasst werden. Aehnlich wie man dieses sieht bei Veratrinvergiftungen, welche sich in Folge zahlreicher Muskelfasern-Zusammenziehungen, welche ein wellenförmiges Spiel bilden, sich allmälig erschöpfen, nachdem der Nerv bereits reizlos geworden ist. Wenn man aber bedenkt, dass der Muskel bei direkter Anwendung des elektrischen Drahtes nicht mehr zuckt, wenigstens gewöhnlich nicht mehr, wenn die Reizbarkeit des Nerven erloschen ist, so kann auch das erstere, nämlich dass der Muskel nicht mehr zuckt, wenn der Nerv reizunfähig geworden ist, der Fall sein.

Ein dritter Krampf tritt in der Peripherie ein, wenn die Centralstellen des Gehirnes und des Rückenmarks durch das aufgesogene Gift gereizt werden. Es scheint, dass diese Erregung des Krampfes, welche sich in so vielen Krankheiten, namentlich in Formen von sich ausbildender Epilepsie nachweisen lässt, dann sich in der Reihe der Vergiftungskrämpfe einstellt, wenn der Krampf in unteren und oberen Gliedmaassen zugleich in den Anfällen eintritt und eine sichtliche Veränderung der Pupille der Thiere stattfindet. Solche spontan eintretende Anfälle treten bei der Morphinumwirkung, wie bei jener des Codeins und Thebains ein. Die Reihe der Zufälle ist häufig durch solche allgemeine Krämpfe ausgezeichnet; indem der ganze Krampfzustand sichtlicher zeitweise hervortritt. Doch lässt sich in der Reihe der Zufälle, welche die Opiumbasen bewirken, der Eintritt dieser Krämpfe weniger deutlich nachweisen, als dieses in den ähnlichen Zufällen bei den Vergiftungen mit Blausäure, Strychnin u. s. w. der Fall ist. Beim Menschen ist der Eintritt eines Krampfes, der unmittelbar vom Gehirn aus angeregt wurde, in Krankheiten sehr oft von mir beobachtet worden, bei Hirnnarben nach Apoplexie, wobei sich ein voll-

ständiger epileptischer Zustand ausbildete, bei Hyperämie des Gehirnes, welche bei Schwangeren Epilepsie veranlasste u. s. w.

Sind alle drei Krampfformen deutlich ausgebildet, neben oder nach einander in Thätigkeit, so erfolgt eine rasche Erschöpfung der Kraft und ein baldiger tödtlicher Ausgang, wenn dieselben nur einige Zeit andauern.

3) Dem Opium und allen seinen Basen und seiner Säure ist mehr als vielen anderen narcotischen Mitteln, welche vorzugsweise die organischen Gewebe lähmen, eigenthümlich, sehr rasch erschöpfend auf die Nerven in allen Theilen zu wirken. Es zeigt sich dieses darin, dass sogleich nach dem Aufhören der Muskelbewegungen, wie sie der Krampf bedingt, kein electricischer Reiz mehr im Stande ist, durch seine Einwirkung auf die Nerven irgend welche Muskelzuckungen hervorzubringen. Ich fand diese Eigenschaft in gleicher Weise, wie bei der Wirkung des Opiums, so auch bei der seiner Basen und seiner Säuren. In ähnlicher Weise habe ich dieses nur bei der Vergiftung mit Coniin gefunden. Es ist diese Erscheinung der sobald und so vollständig erlöschenden Nerven- und Muskel-Reizbarkeit ein Anhaltspunkt für die in den Opium-Vergiftungen stets wiederkehrende Erscheinung, dass, wenn einmal die Lähmung der Glieder erfolgt ist, was gewöhnlich der Fall ist, wenn der Schlaf eingetreten, eine Wiederbelebung der Bewegung und Empfindung und somit die Lebensrettung selten gelingt, vielleicht gar nicht beobachtet ist, wenigstens ist dieses in Fällen von Opium-Vergiftung bei Menschen nicht beobachtet worden.

4) Man ist nach und nach gewöhnt worden, dem Morphium alle wesentlichen Wirkungen des Opiums beizulegen. Christison, die Gifte, Uebersetzung, Weimar 1829, S. 747 sagt: „Die Wirkung des Morphiums ist so ziemlich die des Opiums, nur energischer“; ferner „Auf den Menschen wirkt das Morphium wie Opium; es erzeugt Schlafsucht“. Doch fand Orfila bei einem Studirenden, der 22 Gr. Morph. acet. verschluckt hatte, vollständigen Trismus. — Allgemein wird Zucken in der Haut als Erscheinung angegeben. Mit Recht sagt dagegen Oesterlen, Handbueh der Arzneimittel-lehre, 7. Ausgabe, 1861. S. 496: Das Morphium wirkt dem Opium ähnlich und erregt, innerlich gebraucht, in grossen Gaben viel

leichter Uebelkeit, Erbrechen, Durchfall, Convulsionen, Streckkrampf wie Blausäure und Strychnin; Schlummersucht und nicht den ruhigen Schlaf, wie Opium.

Es geht aus den obigen Versuchen hervor, dass das Opium viel rascher auf den thierischen Körper als das Morphium (vergleiche die Versuche) wirkt, und die Empfindlichkeit und Reizbarkeit unter dem Gebrauche und der Wirkung des Opiums rascher abnimmt, als unter der des Morphiums. Besonders scheint das Sensorium commune weit mehr von der Wirkung des Opiums als von der des Morphiums ergriffen zu werden. Die Frösche und die Thiere lagen bald ganz stumpf unter dem Gebrauche und der Wirkung des Opiums darnieder, was unter der Wirkung des Morphiums nicht stattfand. Es scheint sogar der ganze Kopftheil mehr bei der Wirkung des Opiums als bei der des Morphiums beeinträchtigt zu werden. Die Abgestumpftheit war bei jenem offenbar grösser, während bei diesem die Empfindlichkeit der Theile während der ganzen Wirkungsdauer vorzugsweise erhöhet sich zeigte. Diese mehr excitirende Eigenschaft, welche das Morphium besitzt, hat sich auch in der Anwendung desselben bei Menschen recht deutlich gezeigt. Es ist eine bekannte Sache, dass eine deutliche Wirkung hervorbringende Gabe des Morphiums leicht Uebelkeit und Erbrechen hervorbringt. Ich habe Kranke sehr reizbarer und aufgeregter Art behandelt, bei denen diese Wirkungen in der Regel aufraten, sobald sie nur eine kleine Gabe Morphium, sei es in Pulver, Auflösung oder Pillen genommen hatten. Auch möchte ich annehmen, dass nach dem Morphium der Schlaf nicht so sicher und rasch eintritt, als nach dem Opium.

Es kommt vor, dass ein Kranke nach dem eingenommenen Opium erbricht, allein das ist sehr selten der Fall, und meistens nur dann, wenn die unangenehme Bitterkeit, die so lange im hinteren Theil des Mundes noch geschmeckt wird, vorzüglich den Rachen reizt.

Die ärztliche Praxis hat bei Gehirnkrankheiten, in denen das Opium angezeigt war, weit mehr von dem Opium als von dem Morphium Gebrauch gemacht. In den verschiedenen Verhandlungen der neueren Zeit über die Anwendung oder Nicht-Anwendung des

Opiums in Irreseinsformen, ist stets mehr die Rede von dem Opium in Substanz oder in allen Bestandtheilen, wie es in den Tincturen oder im Extract. opii aquosum vorhanden ist, als von dem Morphium und ich muss gestehen mit allem Recht: denn es leistet das Opium mehr in diesen Krankheiten als das Morphium. Dagegen hat sich die Praxis gewöhnt in den neuralgischen Zuständen, in den verschiedenen Umstimmungen des Gemeingefüls an der Peripherie unseres Organismus weit mehr von dem Morphium als von dem Opium Gebrauch zu machen. Die obigen Versuche lehren, dass diese Praxis vollständig berechtigt ist. Die hervorragende ge-steigerte Empfindlichkeit, die allgemeinen Krämpfe in langer Dauer zeigen, dass das Morphium auf die peripherischen Theile eine vor-wiegende, umstimmende Thätigkeit besitzt; freilich erscheint dieselbe mehr aufregend und erhöhend für die letztere als beim Opium, dem bald in seiner Wirkung eine gewisse Abgestumpftheit folgt. Die beiden Stoffe, das Narcotinum und die Meconsäure, welche eine sehr beträchtliche, und das erstere eine vorwiegende abstum-pfende Wirkung besitzt, sind es wohl vorzugsweise, welchen das Opium die vom Morphium so verschiedene Wirkung verdankt. — Die raschere Wirkung des Opiums vor dem des Morphiums kann man nur herleiten von der Wirkung aller Bestandtheile, welche das Opium enthält zu gleicher Zeit, und von der schnelleren Löslich-keit dieser Bestandtheile, wenn sie zusammen sind, als einzeln für sich. Wenigstens wird vom Opium viel rascher resorbirt, als vom Morphium, Codein und Thebain, denn das Zustandekommen der Wirkung aller dieser Stoffe auf den Organismus bedarf einer viel längeren Zeit der Berührung der organischen Flächen, als das Zustandekommen der Wirkung des Opiums.

5) Nach der Praxis unserer Tage sollte man annehmen, dass das Morphium der alleinige wirksame und das Opium ganz er-setzende Bestandtheil des Opiums sei. Die obigen Versuche ergeben, dass das Codein ebenso wirksam ist als das Morphium, und dass das Thebain ihm nahe kommt, die übrigen Bestandtheile wirken zwar anders, haben aber doch eine sehr bestimmte narcotische Wirksamkeit. Es kann sogar die Wirkung des Narcotins und der Meconsäure durch das Morphium nicht ersetzt werden. Es ist

auch, ohne den experimentellen Nachweis über die Wirkung der verschiedenen Bestandtheile, wie er oben gegeben ist, gekannt zu haben, schon von praktischer Seite der Nachweis versucht worden, dass die übrigen Bestandtheile des Opiums theils so wirksam wie das Opium seien, theils eine ganz besondere Wirksamkeit hätten. Bernhardi (Hecker's Arzneimittellehre, herausgegeben von Bernhardi, Bd. I. S. 519, hat schon die hiehergehörigen Erfahrungen von Orfila, Bally und anderen beigebracht, in denen er auch anzuerkennen scheint, dass alle Bestandtheile des Opiums wirksam, und manche in verschiedener Richtung wirksam sind und fährt dann fort: „Nach Bally ist es, das Morphium, bloss in kleinen Gaben, z. B. zu $\frac{1}{8}$ Gr., einschläfernd; in grösseren erregt es Uebelkeit, Erbrechen, stört die Verdauung, hinterlässt fast immer Verstopfung, wofern sein Gebrauch nicht fortgesetzt wird; denn in diesem Falle entsteht zuweilen Diarrhoe; es veranlasst gewöhnlich bei Mannspersonen eine mehr oder weniger vollständige Ischurie, und bei anderen Geschlechtern Flecken in der Haut. Auf das Gehirn kann es so nachtheilig wie Opium wirken, Schlaflosigkeit, Schwindel, Kopfweh, furchtbare Träume hervorbringen. Seine Wirkungen scheinen sich von denen des Opiums hauptsächlich dadurch zu unterscheiden, dass es, die Hautausschläge ausgenommen, weder Hitze noch Auftriebung der Haut, noch Schweiss, noch verstärkten Herzschlag, noch vermehrten Andrang des Blutes nach der Peripherie bewirkt. Eben dieser Mangel an Schweiss scheint aber zur Folge zu haben, dass ein so leichter Durchfall entsteht. Wegen dieser Eigenschaften möchte das Morphium auch gegen Wechselseiter nicht so viel leisten als Opium.“

Nach den mitgetheilten Versuchen sollte man das Morphium mehr für ein die Gehirn- und Nerven-Ernährung hebendes Mittel halten, dagegen das Narcotin mehr als ein die Empfindung und Bewegung rasch herabsetzendes. In jenen Fällen, in denen die Anzeige für diese Wirkung dringend wäre, sollte man für solche Präparate sorgen, in denen die Narcotine vorherrschend wäre. Bis jetzt besitzen wir der Art nur eines, welches die sogenannten schwarzen Tropfen (black drops) sind, die man in Nordamerika und England gebraucht. Nach Porter werden sie bereitet:

Rep. Opii puri uncias quatuor,
 Acid. citric. crystallisat. uncias duas,
 tere in mortario lapideo, sensim addendo, aquae
 destillatae fervidae uncias sedecim.
 Macera per viginti quatuor horas et colla. Die
 Gabe ist wie bei Opium.

In den Formen von einfacher Reizbarkeitserhöhung des Gehirnes, und auch in jenen, welche mit Venenerweiterung und venöser Beschaffenheit des Blutes in Verbindung steht, ist es häufig genug der Fall, dass das Morphium seine diese Reizbarkeit vermindernde Wirkung versagt. Besonders zeigt es sich sehr unbeständig in den von solchen Hirnzuständen bedingten Fällen von Schlaflosigkeit. Das Opium dagegen hat in ihnen eine viel sichere Wirksamkeit, und wird mit viel grösserem Erfolg gebraucht. Der Grund liegt darin, dass das Narcotin in ihm wirksam ist, welches bei der Anwendung des einfachen Morphiums fehlt. Es sollte daher in solchen Fällen, in denen es auf eine Herabsetzung der Empfindlichkeit mehr ankommt, das Narcotin vorzugsweise angewendet, oder doch dem Opium ein Vorzug vor dem Morphium gegeben werden. Das Morphium hat dagegen seine besondere Anwendung bei Nervenleiden mit Muskelkraft-Abnahme, wie im Zitterkrampf der Alten, in den convulsivischen Zufällen, welche im Verlauf der Hypochondrie und des Fiebers vorkommen, und nur in einzelnen Muskeln oder Muskelgruppen eintreten. Mag end die wandte den Rest des Opiums, welcher übrig bleibt, wenn das Morphium entfernt ist, an und fand diesen Rest wenig wirksam. Es scheint, dass Mag end die nur eine Opiumsorte diesen Versuchen unterwarf. Es kann in der That der Fall sein, dass einzelne Opiumsorten, welche vorzugsweise Morphium enthalten, nur in geringerer Menge die übrigen Bestandtheile besitzen. Während das Opium 10 pCt. Morphium enthält, kann es vielleicht 1 pCt. Codein oder Thebain, oder ganz ohne die letzteren Substanzen vorhanden sein. Würde man einem solchen Opium das Morphium entziehen, so würde es allerdings in seiner Wirkung sehr schwach sein. Es gibt aber noch andere Sorten, welche eine bei weitem grössere Menge von Codein, Thebain, Narcotin u. s. w. enthalten. Diese

würden nach Entfernung des Morphiums noch eine bestimmte Wirkung gewähren. Bei solchem Verhalten der Sache kann aus den Magendie'schen Versuchen keineswegs gefolgert werden, dass das Opium überhaupt ohne das Morphin wenig wirksam, und die übrigen Bestandtheile des Opiums ausser dem Morphin keine oder nur eine geringe Wirksamkeit besässen. Man muss sich jetzt bemühen, da man weiß, dass nicht alle Bestandtheile des Opiums dieselbe Wirksamkeit besitzen, ihrer Anwendung in Krankheiten einer speziellen Beobachtung zu unterwerfen. Vielleicht ergeben sich daraus die Fälle, in denen man die eine oder die andere Basis oder Säure, oder ihre Zusammensetzung in einer bestimmten Indication anzuwenden befähigt werden wird. — Nach Bernhardi a. a. O. S. 523 soll das Opiumextract ohne Narcotin in seiner Kraft dem wässerigen Opiumextract gleich kommen, in manchen Fällen vor diesem den Vorzug verdienenden.

6) Je nachdem ein gehaltreiches oder gehaltarmes Opium zur Bereitung der Tincturen dieses angewendet werden, ist auch die Tinctur von verschiedenem Gehalt und Wirksamkeit. Es kann auch ein schwächeres Präparat sich bilden, wenn der Weingeist zu viel Wasser enthält, der zur Tincturbildung benutzt wird, indem dieses nicht so viel wirksame Bestandtheile löst als jener. — Eine auffallendes Ergebniss bot sich mir dar in folgender Erscheinung. Der hiesige pharmacologische Apparat bewahrt eine Opiumtinctur, welche vor mehr als 14 Jahren bereitet ward, an einem ziemlich warmen Orte. Die Tinctur ist ganz schwarz und dicklich geworden. Sie ist noch einmal so kräftig, als die frisch bereitete, gelblich-braune Tinctur. Es kann dieses begründet sein darin, dass ein gehaltreicheres Opium als gewöhnlich zur Darstellung jener Tinctur verwendet ward, was sich freilich nicht mehr untersuchen lässt. Es kann aber auch in einem anderen Grunde bedingt sein, nämlich in der Zersetzung des Alkohols. Es bildet sich in diesem, wie man bei der Aufbewahrung anatomischer Präparate längst erfahren hat, Essigsäure. Es ist bekannt, dass die mit Essigsäure oder Citronensäure dargestellten Präparate des Opiums wirksamer sind.

7) Es ist ein langjähriger und auch jetzt noch nicht entschie-

dener Streit geführt über die Beantwortung der Frage, ob das Opium die thierische Thätigkeit anrege, oder beruhige, herabdrücke. Sieht man von den Verhandlungen ab, welche in den ärztlichen Schriften vorliegen, unter denen Brown's Wahlspruch: Opium mehrcile non sedat, am weitesten bekannt ist, so ist in der ärztlichen praktischen Thätigkeit die Ansicht am meisten vorherrschend, dass das Opium ein beruhigendes Mittel sei. Bei nervösen Aufregungen pflegt der Arzt am häufigsten, und oft auch zuerst an das Opium zu denken. Es ergiebt sich aus den obigen Versuchen nicht minder als aus der reinen Krankenbeobachtung, dass das Opium an sich nicht minder, als die einzelnen seiner Bestandtheile zuerst reizen, in dem Sinne wie man physiologische Reizung deutet (es regt die Bewegungsthätigkeit bis zum Krampf an), und dann folgt eine Abnahme der Bewegungsthätigkeit bis zur Lähmung, eine Betäubung, Beruhigung, eine Abstumpfung des Gemeingefüls und der Muskelreizbarkeit. Beim Opium als Gesammtmasse geht der Zustand der Reizung bald vorüber, Aufregung und Krampf sind nur kurze Zeit sichtbar, dann folgt sehr bald die Abstumpfung. Alle obigen Versuche mit dem Opium ergaben dieses ohne Ausnahme. Man wird daher von dem Opium nicht anders, als von einem Mittel reden können, welches anfänglich aufrege und dann beruhige. Die Aufregung erfolgt sichtlich, wenn man grosse Gaben giebt, die Abstumpfung und Beruhigung, so weit sie krankhaften Ursprungs ist, ist deutlich auch dann wahrnehmbar, wenn man nur kleine Gaben reicht.

Beständig dauert die Abstumpfung länger als die Aufregung, die bei Darreichung des reinen Opiums in sehr kurzer Zeit vorübergeht, $\frac{1}{2}$ —1 Stunde dauert und dann die mehrstündige Abstumpfung zur Folge hat.

Die Opiumbasen: Morphium, Codein, Narcein und Thebain sind vorherrschend aufregend, die erhöhte Empfindlichkeit, die Krämpfe dauerten in den mitgetheilten Versuchen stunden- und tagelang, dagegen war in den Versuchen, welche die Wirkung des Narcotins und der Meconsäure enthüllt haben, sichtlich, dass die Aufregung, soweit sie in Krämpfen und erhöhter Empfindlichkeit bemerkbar war, sehr rasch, im Verhältniss zu den obigen Basen in sehr kurzer

Zeit vorüberging, und die Abstumpfung, Betäubung, Lähmung sehr bald eintrat.

Bemerkenswerth ist namentlich die Narcotine in Bezug auf die Abstumpfung, welche sie erregt. Das Thebain, als die Base, welche die heftigsten und am längsten andauernden Krämpfe erregt, bildet in seiner Wirkung den vollständigsten Gegensatz zu dieser Wirkung der Narcotine.

Es enthält das Opium zwei in der Wirkung, wenn auch in derselben Art sich äussernde, doch in einiger Modification sich zeigende, verschiedene Bestandtheile. Die einen regen vorzüglich auf, die anderen vermindern die Empfindlichkeit und die Bewegungsthätigkeit, stumpfen ab und beruhigen vorzugsweise. Da nun das Opium nicht immer gleiche Bestandtheile enthält, sondern in dem Opium des einen Jahres und der einen Gegend mehr Morphium, Codein, Thebain u. s. w., enthalten sind, in den anderen mehr Narcotine, Meconsäure u. s. w., ja die Basen alle in höchst abweichender Menge in dem Opium verschiedener Gegend und Jahre vorhanden sind, so ergiebt sich schon hieraus, dass eine gleiche Menge Opium nicht immer eine gleiche Wirkung haben kann. — Es wird in der Zukunft nothwendig werden, Präparate zu bereiten, welche in bestimmten Mengen die einzelnen Basen und Säure enthalten, um so Mittel zu erlangen, von denen man eine bestimmte chemische und organische Wirkung zu erwarten berechtigt ist. Unsere jetzigen Präparate, mit Ausnahme der Opiumbasen und ihrer Salze, wie sie in der preussischen Pharmacopoe und wohl in denen aller anderen Länder enthalten sind, gewähren keine genaue sichere Wirkung in dem oben angegebenen Sinne.

8) Um zu wissen, ob man ein sicher wirkendes und genügend kräftiges Opiumpräparat hat, ist es ausreichend, das jedesmalige Opiummittel an einem Frosche zu versuchen. Jegliche Wirkung, welche von den Basen oder der Säure dieser Arznei abhängig ist, wird sich genügend kund geben in den organischen Reactionen, wie sie oben angegeben sind. Die Stärke und Heftigkeit, in der die einzelne Reaction sichtbar wird, in Krämpfen, Abstumpfung und Betäubung wird der Maassstab sein zur Beurtheilung des Ge-

halts des Opiums an Basen und Säuren, somit der Kräftigkeit des Mittels selbst.

Man könnte einwenden, dass die Wirkung des Opiums auf Frösche vielleicht nicht dieselbe sei auf höhere, warmblütige Thiere und auf den Menschen. Es liegt bis jetzt keine Thatsache vor, welche lehrt, dass ein Mittel, welches in Fröschen die Nerventhätigkeit ändert, eben dieses nicht auch bei warmblütigen Thieren thue. — Die oben aufgeführten Beobachtungen von Orfila, Magendie und Anderen lehren unwiderleglich, dass das Opium ganz ähnlich bei warmblütigen Thieren und bei Menschen wirke, als dieses bei Fröschen der Fall ist.

Es ist somit nicht zu bezweifeln, dass das Opium in seiner Anwendung auf Frösche und in der darauf stets folgenden Reaction ein vorzügliches Testmittel seiner Wirksamkeit gewähre.

Aus ihnen, den Untersuchungen an Fröschen geht hervor, dass kein Bestandtheil des Opiums, keine als selbstständig anerkannte Base und Säure ohne bestimmte Wirkung auf die organische Thätigkeit ist. — Die Anwendung auf Frösche wird vom gesammten Opium ergeben, ob es reicher an den vorzugsweise krampferregenden Basen ist, oder ob an ihm die betäubenden und die lähmenden Bestandtheile vorwiegender vorhanden sind. — Es kann daher als Testmittel dienen, ob das Opium oder seine Basen wirksam sind oder nicht.

9) In den mit Opium sowohl, als mit seinen einzelnen Basen vergifteten Fröschen war in allen Theilen die Ausdehnung und Blutüberfüllung der Gefässe sichtlich. Die Arteria cruralis und ihre Zweige, das Herz selbst waren mit vielem dunkelen Blut angefüllt und stark ausgedehnt. Das Rückenmark, wie das Gehirn erschienen wegen der zahlreichen kleinen weiten Blutgefässe roth sowohl äußerlich als in ihrem Innern, durch ihre ganze Substanz. Es ist mir diese Erscheinung bedeutsam als Wirkung des Opiums und seiner Theile.

Man kann die starken Reflexbewegungen in der Wirkung der meisten Basen des Opiums wie dieses selbst nicht verkennen. Es ist bekannt nach Brown-Sequard's Beobachtungen, dass solche

Reflexreizungen gar nicht selten in den Gefässen Reflexlähmungen hervorbringen, oder doch zur Folge haben. So scheinen die Gefässausdehnungen, welche bei der Opium-Vergiftung und Wirkung gesehen werden, in Folge der Einwirkung dieses Mittels auf die vasomotorischen Nerven zu erfolgen: und zwar durch die Verbreitung des Opiums in alle Gewebe und auch in die Gefässwände der Nerven. Da das Herz unter allen Muskeln am wenigsten in der Opiumwirkung mitleidet, sich noch lange fast regelmässig fortbewegt, wenn die peripherischen Muskeln schon gelähmt sind, so kann man begreifen, dass auch das letzte Blut in den Arterien fortbewegt wird, und in den Capillaren jener Theile sich anhäuft, auf welche das Opium am meisten, fast spezifisch einwirkt. Orfila, Lehrbuch der Toxicologie, Thl. I. S. 224, hat nachgewiesen, dass das Morphium, möge es als solches, oder als Opium eingeführt sein, in alle Gewebe eindringt und in ihnen abgelagert wird, und an den Reactionen in den Flüssigkeiten, welche man aus den Geweben durch Infusion erhält, erkennbar ist. Es ist hiebei gleich, ob das Opium und seine Basen durch den Magen oder durch Wunden eingeführt sind. Es durchdringt gleichmässig alle Gewebe, wie die Wirkung dieselbe ist. Ob es reichlicher in das Gehirn abgelagert wird, bleibt noch näher zu untersuchen.

10) In den Untersuchungen von Orfila (Giftenlehre, Thl. I. S. 363) und Kunkel (ebendaselbst wiedergegeben) wird über die Wirkung des Opiums und Morphiums mitgetheilt, dass es vorzugsweise die hinteren Gliedmaassen schwäche. Die Wirkung des Codein soll sogar darin von der der vorbenannten verschieden sein, dass es eine solche schwächende Wirkung für die hinteren Gliedmaassen nicht habe. Diese Versuche waren vorzugsweise bei Hunden ausgeführt. — In den von mir angestellten Versuchen bei Fröschen zeigte sich zwar ein Leiden der hinteren Gliedmaassen vorzugsweise in Krampf und erhöhter Empfindlichkeit, allein diese Erscheinungen waren früher in der Umgebung des Kopfes, und bei einigen Opiumbasen auch in den vorderen Gliedern ausgebildet als in den hinteren, welche dann während der ersten Zeit des Verlaufes der Vergiftung und Wirkung vorherrschend blieben, in dem letzten Zeitabschnitt litten die hinteren Gliedmaassen eben so viel

wie die vorderen. Das vorwiegende Ergriffensein der Kopftheile und der vorderen Gliedmaassen ist mir eine ebenso merkwürdige Erscheinung gewesen, als die Veränderung der Empfindung, gesteigert und vermindert, nach der Wirkung dieses Mittels. Ebenso wie man die Empfindungsabstumpfung in allen Krankheiten bei Menschen in den Gaben, welche man bei diesen giebt, vorwiegend beobachtet, somit die Abänderung der Empfindlichkeit und der Empfindung das Wesentlichste ist, so ist auch in den Versuchen diese Erscheinung gewiss die vorwiegende. Ich kann nicht anders, als annehmen, dass diese Erscheinung direkt mit der Abänderung des Bewusstseins und seines körperlichen Trägers in direktem Zusammenhang stehe. Da die graue Substanz des Gehirnes wie des Rückenmarks hiebei zunächst in Betracht kommt, so muss auch wohl auf diese die Wirkung des Opiums vorzugsweise gerichtet sein, und in ihrem Bereiche zur Erscheinung gelangen, ähnlich der Alkoholwirkung, welche in der grauen Hirnsubstanz die Fettbildung so steigern kann, dass dieselbe eine graugelbe Farbe annimmt, wie dieses im Gehirn eines Säufers von mir (Deutsche Klinik, 1850) nachgewiesen ward.

11) Beim Opium, wie bei anderen narcotischen Mitteln erhebt sich, da sie unverkennbare Nervenreize sind, wie die Nerven-Ernährung und Thätigkeit belebenden Mittel, in Bezug auf die Analeptica, die Frage, wodurch sie sich von diesen unterscheiden. Dass sie giftig sind, begründet noch keinen Unterschied, da ja auch mehrere Analeptica, wie der Campher — in grösseren Gaben eine tödtliche Wirkung zur Folge haben können. Beide wirken in kleineren Gaben belebend auf die Ernährung des Gehirnes und der Nerven, allein bei den Analepticis ist diese Wirkung andauernd, und wird durch Wiederholung derselben gesteigert und hat zuletzt eine normale Ernährung der Nerven zur Folge. Bei den Narcoticis folgt der Steigerung der Nerventhätigkeit keine gleichmässige Ernährung derselben, sondern eine Abnahme der Empfindlichkeit, so dass diese bei grossen Gaben zuletzt gänzlich erlischt. Bei fast allen Versuchen mit dem Opium und seinen Basen habe ich gefunden, dass der galvanische Reiz auf den Nerv zur Erregung der Muskelthätigkeit in gleichem Verhältniss an Kraft verlor, als die Narcose fort-

schritt, und erfolgte der Tod nach den Opiumgaben und seiner Basen, so reagirte der Nerv gar nicht mehr auf den galvanischen Reiz, so bald die Bewegung und das Athmen aufgehört hatten, was sonst bei dem Frosche nicht der Fall ist, dessen ausgeschnittene Theile bekanntlich noch zucken, wenn der Nerv des Theiles galvanisch gereizt wird. Dieses Erlöschen der Nervenreizbarkeit gegen den galvanischen Reiz ist eine der wesentlichsten Erscheinungen in der Narcose; durch narcotische Mittel bewirkt. Beim Opium ist sie vor allen vorhanden und fast ebenso entwickelt, als ich dieses bei der Wirkung des Coniin schon vor einigen Jahren auffand, und in der „deutschen Klinik“ mitgetheilt habe. Es scheint hierin die durch die Narcotica bewirkte Lebensveränderung vorzugsweise bedingt zu sein, und muss zu neuen Versuchen in der Richtung auffordern, um zu erfahren, in wie fern die Willensfähigkeit durch eben diese Mittel eine Veränderung erleidet. Solche zu messen, ist nach der von Helmholtz gemachten Entdeckung über die Verschiedenheit des elektrischen und des Nerven - Strömes möglich.

In der Anwendung des Opiums und des Morphiums bei Kranken werden nur solche Gaben verabreicht, welche nach kurzer Erregung eine Abstumpfung der Empfindlichkeit zur Folge haben, wo dann wieder eine Zeit eintritt, in der sich die Kranken, von der Opium-Wirkung befreit, sich selbst überlassen, wieder erholen, und dieses um so mehr, als die meistens früher gesteigerte Empfindlichkeit durch den Opiumgebrauch herabgesetzt wird, und somit ein Haupthinderniss für die Rückkehr der Ernährung zum Normalen besiegt ist. — Wäre dagegen die Nachwirkung des Opiums oder seiner Basis ununterbrochen andauernd, so würde jene die Nervenreizbarkeit lähmende Wirkung mehr hervortreten, und sich wirklich in der Ernährung der einzelnen Nervengebiete geltend machen. Eine Zeitlang ging ich solchen Versuchen nach, in denen die Thiere andauernd unter der Wirkung des Opiums bleibend gehalten werden sollten. Sie wurden wegen mancherlei anderer dringender Verhältnisse unterbrochen. Ich habe diese Versuche später unter dem Namen „Narcotische Fütterung“ zusammengestellt, und es ergab sich aus ihnen, dass eine beträchtliche Gewichtsabnahme des Kör-

pers, eine Abmagerung erfolgte. Ein solcher Versuch, in dem längere Zeit abwechselnd Opium und Morphium gegeben, sonst aber für eine hinreichende und entsprechende Nahrung gesorgt ward, ist oben mitgetheilt. Eine solche narcotische Fütterung wird sich in derselben Richtung geltend machen, wie dieses vom Alkohol bekannt ist. Der häufig eintretende Blödsinn nach dem unter den Indianern Gewohnheitsgenuss von Gunjap - Opium, oder einer Mischung von Opium und Churrus (Hanfharz) lehrt, dass das Gehirn auch in ähnlicher Weise in seiner Ernährung verändert wird, als dieses vom gewohnten übermässigen Alkoholgenuss hinreichend bekannt ist.

12) Es ist eine in allen von mir angestellten Versuchen wiederkehrende Erscheinung, dass das Herz sich nach vollendeter Opiumwirkung und selbst nach vollständiger, ausgebildeter Muskellähmung und gänzlich erloschener Reizbarkeit der Nerven an der Peripherie, noch ganz wie normal fortbewegt, somit ganz gewiss nicht in jene Lähmung hineingegangen ist, welche sich über die Peripherie des Körpers, über die Muskeln der willkürlichen Bewegung verbreitet hat. Das Herz wird somit von der Opiumwirkung wenig oder gar nicht afficirt. Dieses ist um so mehr zu bewundern, als auch der Herzmuskel von dem im Blute gelösten Opium durchtränkt ist, da dieses sich im Verlauf der mehrere Stunden dauernden Opiumvergiftung durch alle Gewebe verbreitet hat. Damit stimmt ganz überein, die schon von Orfila mitgetheilte Thatsache, dass ein in Opiumlösung getauchtes Herz noch mehrere Stunden sich fortbewegt. — Es ist diese Thatsache für die Beurtheilung der Wirkung des Opiums in Geistes- und Gemüthskrankheiten nicht ohne Werth. Bei Gemüthskranken, wie im Anfange der Geisteskrankheit, ist eine Angst, welche von der Herzgegend auszugehen scheint, und den Kranken in die grösste Unruhe versetzt, eine allgemein bekannte Erscheinung, welche bald auf das Herz, bald auf das Gehirn, je nach Verschiedenheit der Auffassung von der Entstehung der Angst zurückgeführt wird. Das Opium erleichtert, ja beseitigt vorübergehend diese Angst. Da dieses Mittel die Reizbarkeit und Bewegung des Herzens nicht sichtlich verändert, ganz gewiss aber die Empfindlichkeit des Gehirnes umstimmt, so scheint auch die Ab-

nahme oder das Verschwinden jener Angst in Geistes- und Gemüthskrankheiten von der Einwirkung des Opiums auf das Gehirn herzurufen. Damit stimmt überein, dass sich in solchen Fällen von Gemüthsleiden auch noch andere Hirnzufälle vorfinden, und mit der Zeit das Gehirnleiden deutlicher hervortritt.

13) Was die Anwendung der verschiedenen Opiumarten anbelangt, so liegt darüber in der ärztlichen Praxis bis jetzt nichts belehrendes vor. Bei der Ungleichheit des Gehaltes der Opiumarten an wirksamen Bestandtheilen, kann aber der ausübende Arzt einer Belehrung hierüber nicht entbehren, da es feststeht, dass Narcotin und Meconin vorherrschend beruhigend für Bewegung und Empfindung wirken, während Morphium, Codein, Thebain, Narcein, Porphyroxin erst beruhigend wirken, nachdem sie längere Zeit hindurch vorher Aufregung bewirkt haben. In der Praxis ist diese letztere oft sehr nachtheilig. Man giebt einem Kranken am Abende eine Gabe Opium, damit er während der Nacht schlafe, aber statt des Schlafes erfolgt ein heiteres, angenehmes Wachen oder Träumen, und erst am Morgen oder am anderen Tage erfolgt die schlafwirkende Kraft. — Der Irre, dem man Schlaf verschaffen und Wahnbilder aller Art durch das Opium benehmen will, schläft nicht und Wahnbilder, begleitet von Hallucinationen, treten nur noch intensiver auf. Es liegt dieses oft in der Eigenthümlichkeit der Krankheit, welche die Einwirkung des Mittels verlangsamt, und die eigentliche Wirkung desselben zur Aufregung lenkt, aber es darf auch nicht übersehen werden, dass dieses in den verschiedenen Bestandtheilen des Opiums, die in verschiedener Menge darin gehäuft sind, bedingt sein kann. Steht es doch fest, dass das ägyptische Opium 3,47 Narcotin enthalten kann, während das smyrnäische nur 1,30 davon enthält.

Affium.

In manchen Opiumarten, welche im Inlande gewonnen werden, steht eine noch stärkere Abweichung darin fest. Biltz (Hecker's Arzneimittellehre, 4. Ausgabe, Thl. I. S. 480) fand im

orientalischen Opium	Erfurter Opium	Erfurter	Erfurter
	von blauem	von blauem	von weissem
	Mohn	Mohn	Mohn
	1830	1829	1829
Morphium	9,25	20,00	16,50
Narcotin	7,50	6,95	9,50
Meconsäure (unreine)	13,75	18,00	15,00
			15,30

Ein Opium, wie das Erfurter 1829 aus dem weissen Mohn gewonnen, muss wegen der geringen Menge an Morphium und der grossen Menge an Narcotin und Meconsäure nothwendig eine andere Wirkung haben, als das orientalische Opium. Und dieses, wie das smyrnäische, welches über 15 pCt. Morphium besitzen kann und vielleicht eine entsprechende Menge der übrigen reizenden Basen, muss eine andere Wirkung haben, als jenes erfurter aus dem weissen Mohn im Jahre 1829. Doch müssen fortgesetzte Versuche und Untersuchungen mit verschiedenen Opiumsorten und reinen Basen und Säuren hierüber noch näheres Licht verbreiten.

Aubergier (Guibert, *Histoire naturelle et médicale des nouveaux médicaments*, Bruxelles 1860, p. 396) hat der Akademie der Medizin in Paris orientalisches Opium vorgelegt, welches weder rein noch reich genug in wirksamen Bestandtheilen war, und schlägt vor, das inländische Opium an die Stelle desselben zu setzen, und um es von dem orientalischen Opium zu unterscheiden, mit dem Namen Affium zu belegen, welches sich sehr wirksam und reich an wirksamen Bestandtheilen in Frankreich aus dem rothen Mohn gewinnen lasse. Er gewann es durch Einschneiden der rothen Mohnköpfe und erhielt ein Opium von gelbgrüner Farbe. Er sammelte den ungetrockneten Saft in einem Glase nebst dem Milchsaft, der ausfloss. Diese Einschnitte und das Sammeln des ausgeflossenen Saftes wurden mehrere Male wiederholt. Dann wurde die ganze Masse der Sonne ausgesetzt, bis sie eine feste Consistenz angenommen hatte, so dass man sie theilen konnte in Stücke von 500 Grammes. Diese Stücke wurden wieder der Luft und der Sonne ausgesetzt, bis sie das Papier nicht mehr ölfleckig machten. Dieses Opium enthielt den zehnten Theil seines Gewichts an Morphium. Zwei Milligramme von dieser Masse bewirkten nach den Angaben Rayer's und Grisolle's Schlaf.

Ueber seine Wirksamkeit behalte ich mir vor, nach reichlicheren Versuchen, als jetzt mir vorliegen, genauere Mittheilungen zu machen.

Altes Opium; alte Opiumtinctur.

In dem pharmacologischen Apparat der Universität ist ein Opium und eine Opiumtinctur (einfache) vorhanden, welche so alt sind, als das Erscheinen der vierten Ausgabe unserer Landes-Pharmacopoe. Das Opium ist ungemein hart und sieht dunkeler aus, als frisches smyrnäisches Opium. Es fand sich in allen Versuchen nicht allein wirksam, sondern die gleiche Gabe erregte viel stärkere, intensiv-heftigere Zufälle, als dieses bei dem frischen der Fall war.

Die Opiumtinctur sah nicht dunkelbraun, sondern dunkelschwarz aus, so dass sie Aehnlichkeit mit den schwarzen Tropfen hatte. Bei der Prüfung röthete sie Laemuspapier, woraus hervorgeht, dass ein Theil des Alkohols sich in Essigsäure umgewandelt hat, und dadurch den schwarzen Tropfen, die Citronensäure enthalten, noch ähnlicher ward. Ich stellte jetzt verschiedene therapeutische Versuche mit dieser alten Tinctur an, sie zugleich mit einer frisch bereiteten vergleichend. Aus diesen ergab sich, dass nach der Anwendung des alten Präparats viel eher Beruhigung und Schlaf eintrat, als dieses bei dem Gebrauch der frischeren der Fall war.

Umwandlungen des Alkohols in Essigsäure kommen vor, wo er in Verbindung mit organischen Substanzen ist. Bekanntlich bildet sich in den Gläsern, welche anatomische Präparate in Spiritus aufbewahren, Essigsäure, die sich mit Kalk verbindet, und so essigsauren Kalk darstellt, der so häufig krystallisiert an den Präparaten in grosser Menge gefunden wird.

Opium enthält ebenfalls organische Bestandtheile, welche den Alkohol zur fortgesetzten Gährung und Säureumwandlung zu verlassen im Stande sind.