

## Ueber die Bedeutung der Hydroxylgruppe (HO) in einigen Giften.

Von

**Dr. Stolnikow** aus St. Petersburg.

(Aus der chemischen Abtheilung des physiologischen Instituts zu Berlin).  
Der Redaktion zugegangen am 10. Januar 1884.

In dem Maasse, als die Kenntniss der chemischen Constitution solcher organischer Verbindungen, deren physiologische Wirkung verhältnissmässig genau bekannt ist, fortschreitet, beginnt auch das allgemeine Interesse der Frage sich zuzuwenden, welche Schlüsse aus der chemischen Constitution auf die Art der physiologischen Wirkung der organischen Körper gezogen werden können. Hierbei ist es von besonderem Interesse zu verfolgen, welche Aenderung der Charakter der Wirkung einer Substanz auf den Organismus erfährt, wenn man in ihr enthaltene Atomgruppen, welche die physiologische Wirkung der Substanz beeinflussen, bestimmten Veränderungen unterwirft.

Dass Beziehungen zwischen chemischer Constitution und physiologischer Wirkung organischer Verbindungen bestehen, lehrt eine nicht geringe Zahl von bekannten Beobachtungen.

So wirkt die Mehrzahl der Körper der Blausäuregruppe (HCN) giftig und in ähnlicher Weise, wie die Blausäure selber, während die Alkylcyanüre (Aethyl-, Amyl-, Methyl-, Butyl-Cyanüre) ganz ungiftig [Pelikan, Rossbach] sind. Durch Einführung der Nitrogruppe ( $\text{NO}_2$ ) in das Benzol, erhält man ein ausserordentlich starkes Gift —  $\text{C}_6\text{H}_5\text{NO}_2$ . Ganz ebenso entstehen die heftigen Gifte, Nitromethan ( $\text{CH}_3\text{NO}_2$ ),

Nitroäthan ( $\text{CH}_3 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{NO}_2$ ) Nitropentan ( $\text{C}_5 \text{H}_{11} \cdot \text{NO}_2$ ) u. s. f. Durch Einführung der Amidogruppe ( $\text{NH}_2$ ) in das Phenol erhält man Paramidophenol ( $\text{C}_6 \text{H}_4 \begin{smallmatrix} \text{OH} \\ \text{NH}_2 \end{smallmatrix}$ ), ein heftiges Gift; ganz ebenso giftig ist Amidobenzol oder Anilin ( $\text{C}_6 \text{H}_5 \text{NH}_2$ ). Die von Baumann<sup>1)</sup> entdeckten Aetherschwefelsäuren des Phenols, Pyrogallols u. s. w., verlieren die ihren Radikalen eigene Giftigkeit, wenn sie in den Körper warmblütiger Thiere gelangen. Im Jahre 1859 stellte Stahlschmidt<sup>2)</sup> nach dem Verfahren How's<sup>3)</sup>, der einige Jahre vor dieser Arbeit durch Einwirkung von Aethyljodür auf Strychnin Aethylstrychnin gewonnen hatte, — Methylstrychnin dar und fand, dass dasselbe lange nicht so giftig ist, wie Strychnin: 0,682 gr. welche einem Kaninchen gereicht worden waren, erwiesen sich als ungiftig. Prof. Schroff<sup>4)</sup> hat gleichfalls die Wirkung des Methylstrychnins auf den Organismus studirt und gelangte auch zum Schlusse, dass dasselbe bei Weitem weniger giftig ist, als Strychnin, und zwar muss man zur schnellen Tödtung eines Kaninchens 0,1 gr., eines Frosches Dosen von 0,004—0,010 gr. dieser Substanz nehmen; hierbei tritt bei letzterem nicht Tetanus auf, wie bei Strychnin, sondern Lähmung bei Persistiren der Herzthätigkeit und der Darmperistaltik.

A. G. Brown und Fraser<sup>5)</sup> haben ganz ebenso eine Reihe von Experimenten über die physiologische Wirkung der durch Einwirkung von Methyljodür auf verschiedene Alkaloide entstehenden Verbindungen angestellt. So haben sie Strychnin, Brucin, Codein, Morphin und Nicotin eingehend

<sup>1)</sup> Baumann: Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. II.

<sup>2)</sup> Pogg., Bd. 108, S. 513.

<sup>3)</sup> Ebendasellst.

<sup>4)</sup> Wochenblatt der Zeitschrift der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien, Nr. 14, 1866.

<sup>5)</sup> A. G. Brown und T. R. Fraser: On the connection between chemical constitution and physiological action, with special reference to the physiological action of the salts of the ammonium bases derived from strychnia, brucia, thebaia, codeia, morphia and nicotia. Journal of anatomy and physiology, 2 Ser. Nr. 11, p. 224.

untersucht und fanden, dass diese Körper, methylirt, weit weniger giftig sind, als ihre Radikale und dabei ähnlich wie Curare wirken, indem sie Paralyse und nicht Tetanus hervorrufen. E. Jolyet und Cahours<sup>1)</sup> fanden übrigens, dass Methyl- und Aethylstrychnin bei Hunden keine Paralyse, sondern Convulsionen hervorrufen, welche allerdings mit grossen Pausen ( $\frac{1}{4}$  Stunde) auftreten, und zwar erst nach 20 egr. Methylstrychnin und 20–40 egr. Aethylstrychnin. In einer anderen Arbeit haben Jolyet und Cahours<sup>2)</sup> die Wirkung des Anilins und Methylanilins, des Aethylanilins und Amylanilins verglichen. Während Anilin bei Fröschen die Irritabilität der nervösen Centra erhöht und klonische Convulsionen hervorrufft, bedingen Methyl-, Aethyl- und Amylanilin innerhalb 18–20 Minuten einen Verlust der Mobilität und Stupor, später Stillstand der Respirationsbewegungen und der Reflexation bei Abschwächung der Irritabilität der Nerven und Erhaltung der Muskeleerregbarkeit und der Herzaction.

Die angeführten Beispiele genügen um zu zeigen, dass man auf dem Wege der Substitution die physiologische Bedeutung bestimmter Atomgruppen in stark wirkenden Substanzen ermitteln kann. Indessen ist es hierbei erforderlich, dass die substituierende Gruppe an sich möglichst indifferent sei. Methyliren und Aethyliren, wie dies Horn, Stahlschmid u. A. gethan haben, geben in vielen Fällen keine scharfe Unterscheidung von der ursprünglichen Substanz, oder man erhält dadurch in anderen Fällen, wie unsere Untersuchungen lehren, eine verstärkte Wirkung der ursprünglichen Verbindung. So ist z. B. das Dimethylresorcin so stark giftig, dass ein Tropfen desselben unter einer Glasglocke genügt, um in 3–5 Minuten 5 Frösche zu tödten.

<sup>1)</sup> E. Jolyet et A. Cahours: Recherches relatives à l'action physiologique des iodures de methylstrychnium et de l'éthylstrychnium. Comptes rendus 1868, T. 11. p. 904.

<sup>2)</sup> E. Jolyet et A. Cahours: Sur l'action physiologique de la methylaniline, de l'éthylaniline, de l'amylianiline comparée à celle de l'aniline. Comptes rendus 1868, T. 1. p. 1131.

Die folgenden Untersuchungen beziehen sich auf eine Anzahl Substanzen, welche als Phenole zu betrachten sind. In diesen kann wie Baumann gezeigt hat, die Hydroxylgruppe leicht durch die für den Organismus indifferente Schwefelsäuregruppe ersetzt werden.

Zur Untersuchung gelangten Morphin und Morphinätherschwefelsäure, Phenol, Resorcin, Phloroglucin und Pyrogallol und ihre Aetherschwefelsäuren. Die Arbeit ist nach dem Vorschlage und ihr chemischer Theil unter Leitung des Prof. Baumann ausgeführt, dem ich an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank ausspreche.

### I. Morphin und Morphinätherschwefelsäure.

Dank den Untersuchungen von (Cl. Bernard<sup>1)</sup>, Hitzig<sup>2)</sup>, Wundt<sup>3)</sup>, Gscheidlen<sup>4)</sup>, Kertsch<sup>5)</sup>, Buchheim<sup>6)</sup>, Rossbach<sup>7)</sup>, Mehnizen<sup>8)</sup>, Harley<sup>9)</sup> und von vielen Anderen ist die physiologische Wirkung des Morphins auf den Organismus ziemlich genau bekannt worden. Und zwar ist es erwiesen worden, dass das Morphin fast ausschliesslich auf das Centralnervensystem wirkt; die, bei der Vergiftung in den anderen Gebieten auftretenden Veränderungen, müssen

<sup>1)</sup> Gazette medicale de Paris, 1864. Bulletin générale de thérapeutique, T. LXXVII, 1869. Leçons sur l'anesthésie et l'asphyxie, Paris 1875. Cl. Bernard kommt in Folge seiner Untersuchungen zum Schlusse, dass bei einem Thiere bei der Vergiftung desselben mit Morphin, die Reflexerregbarkeit «excitabilité» erhöht, während die Schmerzempfindlichkeit «sensibilité» herabgesetzt wird.

<sup>2)</sup> Hitzig (Untersuchungen über das Gehirn, Berlin 1874), nach dem das warmblütige Thier bei der Morphinvergiftung sich so verhält, «als ob ihm das grosse Gehirn abgetragen wäre.

<sup>3)</sup> Untersuchungen zur Mechanik der Nerven und Nervencentren. Versuche über den Morphintetanus bei Fröschen, Bd. II, 1876.

<sup>4)</sup> Ueber die physiologische Wirkung des essigsauren Morphin. Würzburger Arbeit 1869.

<sup>5)</sup> Das Morphin und seine Wirkung u. s. w. Memorabilien 1871.

<sup>6)</sup> Köhler: Materia medica 1069 emp. 1876.

<sup>7)</sup> Rossbach und Nothnagel: Arzneimittellehre 1880.

<sup>8)</sup> Ueber den Einfluss einiger Substanzen auf die Reflexerregbarkeit. Pflüger's Archiv, Bd. VII.

<sup>9)</sup> The old vegetable narcotics. London 1869.

als secundäre Erscheinungen angesehen werden. Ausserdem ist es bekannt, dass man bei der physiologischen Wirkung des Morphins auf das Centralnervensystem zwei Stadien zu unterscheiden hat, nämlich das narkotische und tetanische.

Die genaue Analyse der Morphinwirkung auf das Centralnervensystem, die Reihenfolge und den Grad, in welchem die verschiedenen Theile dieses Systems vom Morphin getroffen werden, hat Witkowski<sup>1)</sup> geliefert. Da eine solche genaue Analyse der Wirkungsweise des Morphins auf den Organismus für uns, — bei der Vergleichen der Wirkungsweise des Morphins und des neuen Körpers, der Morphinätherschwefelsäure, — ganz besonders wichtig ist, so wollen wir auf dieselbe etwas näher eingehen. Reicht man einem Frosche subcutan 5 egr. Morphin, so tritt folgendes Bild der Vergiftung auf:

«Wenn man einige Zeit nach der Vergiftung versuchsweise die Glocke fortnimmt, unter der man den Frosch aufbewahrt hatte, so bemerkt man zunächst, dass er auffällig lange zögert, die dargebotene Gelegenheit zur Flucht zu benutzen; dann sieht man die Dauer dieses Zögerens bei Erneuerung des Versuchs mehr und mehr zunehmen und (nach 10 Minuten bis 1½ Stunden) einen Zeitpunkt kommen, wo das Thier ohne äusseren Anreiz überhaupt nicht mehr fortspringt, dagegen nach einer Reizung die zum Sprunge nöthigen Bewegungen ganz geordnet ausführt. Bald zeigt aber auch die Coordination dieser Bewegungen eine allmählich zunehmende Abweichung von der Norm. Die Sprünge werden ungeschickt, das Thier fällt leicht um, erreicht nicht mehr den beabsichtigten Bewegungszweck, rutscht von einem allmählig geneigten Brettchen hinunter, weil es das Gleichgewicht nicht zu bewahren vermag, lässt in der Ruhe und bei Ortsveränderungen bald das eine und bald das andere Bein längere Zeit ausgestreckt liegen, bis es zuletzt auch durch Reize nicht mehr gelingt überhaupt einen Sprung herbeizuführen. Erst nachdem der Verlust dieser Fähigkeiten

<sup>1)</sup> Witkowski: «Ueber die Morphinwirkung.» Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 1877.

vollendete Thatsache geworden, erleidet auch das bis dahin ganz intacte Vermögen des Thieres eine Einbusse, seine gewöhnliche (Bauch-) Stellung zu behaupten und sie, wenn man sie willkürlich verändert hat, wieder einzunehmen. Wenn man bis zu dieser Zeit den Frosch auf den Rücken gelegt hatte, so erfolgte prompt und geschickt die Rückkehr in die gewöhnliche hockende Stellung, auch noch zu einer Zeit, wo selbst durch Reize kein Sprung mehr herbeizuführen war. Wiederholt man aber jetzt den Versuch des Herumliegens, so sieht man erst spät ungeschickte Herumdrehungsversuche erfolgen und endlich eine Zeit kommen, wo die Rückenlage nicht mehr als genügender Reiz wirkt, d. h. wo das Thier dauernd die ungewohnte Lage beibehält, sie zunächst wohl noch verlässt, wenn man durch Kneipen oder dergleichen die einwirkenden Reize vermehrt, schliesslich aber überhaupt nicht mehr zum Umdrehen zu bringen ist. Nach  $\frac{1}{4}$ —2 Stunden pflegen die Erscheinungen diesen Grad erreicht zu haben. Durch Berührung der Cornea lässt sich um diese Zeit kein Liderschluss mehr erreichen, dagegen erfolgen an den vom Rückenmark aus innervirten Theilen noch auf alle Reize Reflexzuckungen, die aber meistens abnorm schwach ausfallen. Bei sehr kleinen Dosen sind öfters nur die ersten unter den hier geschilderten Veränderungen deutlich; das Thier wird träge, verliert die Lust und den Trieb zur Fortbewegung und zeigt eine leichte Ungeschicklichkeit bei seinen Sprüngen.»

Eine ganze Reihe solcher Veränderungen, wie sie bei der Morphinvergiftung des Centralnervensystems auftreten, kann man augenscheinlich den Erscheinungen gleich stellen, welche Goltz experimentell durch theilweise Abtragungen verschiedener Theile der Hirnsubstanz erhielt. Und zwar müssen nach Witkowski diese entsprechenden Veränderungen in folgender Reihenfolge ausgedrückt werden:

#### Schwund der Fähigkeit.

1. Zur spontanen Bewegung — Abtragung des Grosshirns;
2. Zur Bewegungsstatik und -dynamik — Abtragung der Vierhügel;

3. Zum Sprung überhaupt — Abtragung des Kleinhirns;
4. Zur Bewahrung der gewöhnlichen Stellung -- Abtragung der Medulla oblongata.

Sonach concentrirt sich die Wirkung des Morphiums hauptsächlich im Gehirn, und zwar beginnt diese Wirkung vor allem vom Grosshirn aus, wobei nach kleinen Dosen der Effekt hier Halt machen kann; nach grösseren Dosen jedoch wird stufenweise das ganze Gehirn vergiftet.

Auf die Periode der Narkose folgt zuweilen — das tetanische Stadium. Letzteres kann nur nach gewissen Vergiftungsdosen eintreten und charakterisirt sich durch die erhöhte Erregbarkeit des Rückenmarks. Die Reizung des Thieres in dieser Periode ruft eine krampfhaftige Zusammenziehung von ganzen Muskelgruppen hervor, aber hierauf tritt eine Periode der vollständigen Erschöpfung der Rückenmarkserregbarkeit ein; daher vermag der Frosch lediglich nur den ersten Reiz mit einer Attacke zu beantworten, während die darauf folgenden, selbst heftigsten Reize ohne allen Effekt bleiben. Diese Erscheinung ist deutlich ausgeprägt in den Muskelgruppen des Respirationsorgans. So wird die Athmung zuerst unregelmässig und oberflächlich, dann tritt eine deutliche Verlangsamung des Athmens, ja selbst ein, mehr oder weniger lange Zeit anhaltender, vollständiger Stillstand desselben auf. Wenn man in diesem Zeitpunkt, sei es durch Stoss, Kneipen oder einfach durch Aenderung der Lage des Thieres, einen Reiz auf dasselbe ausübt, so tritt ein plötzlicher, heftiger Anfall von Contractur der Respirationsmuskeln ein, worauf aber eine lange Pause folgt, während welcher die Reize für mehr oder weniger lange Zeit bereits ohne Wirkung bleiben, bis das erschöpfte Rückenmark sich von Neuem mit einer gewissen Erregbarkeitskraft zu versehen vermocht hat.

Das Herz, die Gefässe, die peripherischen Nerven bieten, selbst wenn sie verändert werden sollten, nur Veränderungen zweiten Grades dar.

Die warmblütigen Thiere reagiren auf Morphin im Allgemeinen ganz ebenso wie die kaltblütigen, nur mit dem

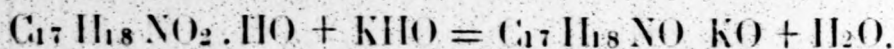
Unterschiede, dass bei ihnen die Periode der Reflexerregbarkeit des Rückenmarks viel schwächer ausgesprochen ist, und umgekehrt die Erscheinungen der Narkose deutlicher hervortreten, d. h. es wird viel klarer die Reaktion des Morphins auf das Gehirn beobachtet.

Also ist die wichtigste, vorzüglichste Wirkung des Morphins auf den Organismus — die Erschütterung des Gehirns. Und die Thatsache, dass nicht allein verschiedene Thiergattungen, sondern auch verschiedene Menschenrassen, verschieden auf Morphin reagiren, wird gewöhnlich in Zusammenhang gebracht mit dem verschiedenen Entwicklungsgrad des Gehirns; und zwar soll die Empfänglichkeit für Morphin wachsen mit der Entwicklungshöhe des Gehirns (Buchheim). Diese Ansicht dürfte jedoch kaum ganz richtig sein. Dann müsste man ja zugeben, dass Frauen und Kinder das am meisten entwickelte Gehirn besitzen. Weiter unten werden wir sehen, dass man bei der Beurtheilung der Intensität der Morphinwirkung, sowohl den Zustand der reagirenden Organe, als auch die Resorptionsapparate im Auge haben muss.

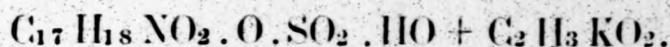
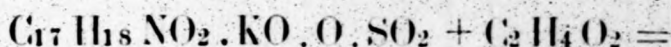
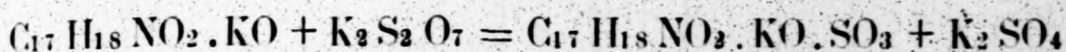
Morphinätherschwefelsäure wird nach folgendem Verfahren dargestellt: Man löst 20 gr. reinen krystallisirten Morphins und 8 gr. Aetzkali in 20—30 cbem. Wasser auf; zur Lösung fügt man allmählig und unter beständigem Schütteln 15 gr. fein gepulvertes Kaliumpyrosulfat. Nach 8 bis 10 Stunden ist die Reaktion beendet. Man verdünnt nun mit 300—400 cbem. Wasser und filtrirt; das Filtrat wird mit Essigsäure schwach angesäuert, wobei aus der Lösung die freie Morphinätherschwefelsäure sich krystallinisch ausscheidet, während essigsäures Morphin und schwefelsaures Kalium gelöst bleiben. Der Niederschlag wird abfiltrirt, gewaschen und aus heissem Wasser umkrystallisirt.

Man erhält so die Morphinschwefelsäure in feinen, langen Nadeln, welche noch gelb gefärbt sind, durch wiederholtes Umkrystallisiren in ganz weissen, silberglänzenden Nadeln.

Die Bildung der Morphinätherschwefelsäure vollzieht sich nach folgenden Formeln:







(Morphinätherschwefelsäure.)

Lässt man diese Aetherschwefelsäurekrystalle über Schwefelsäure stehen, so verwittern sie bald unter Abgabe des Krystallwassers, das in 2—3 Tagen vollkommen entweicht.

Die Analyse der lufttrockenen, Krystallwasser enthaltenden Substanz ergab Werthe, welche zu der Formel:



führen.

	Gefunden:	Berechnet:
C . . . . .	50,2 %	50,87 %
H . . . . .	5,60 «	5,73 «
S . . . . .	7,45 «	7,93 «
Krystallwasser ,	8,61 «	8,98 «

Die Analyse der über Schwefelsäure völlig getrockneten Substanz lieferte folgende Zahlen:

	Gefunden:	$C_{17}H_{18}NO_2 \cdot SO_4H$
S	8,31% — 8,29% — 8,37%	8,74%

Die Morphinschwefelsäure ist sehr schwer löslich in kaltem Wasser, Alkohol und Aether; sie löst sich in etwa 100 Theilen heissem Wasser, und viel leichter in Alkalien. Die wässrige Lösung reagirt schwach sauer, und wird durch Chlorbarium nicht getrübt.

Die Morphinschwefelsäure verliert bei 100° ihr Krystallwasser, und erfährt auch beim Erhitzen auf 160° noch keine weitere Zersetzung. Sie ist somit die beständigste von allen bisher bekannten Aetherschwefelsäuren. Die Bildung von Sulfoäure, welche beim Erhitzen von phenolschwefelsaurem Kalium von Baumann beschrieben worden ist, findet hier nicht statt.

Um die Säure zu zerlegen, muss man sie mit verdünnter Salzsäure längere Zeit auf dem Wasserbade erwärmen. Hierbei zerfällt sie in Morphin und Schwefelsäure. 0,523 gr. krystallisirte Morphinschwefelsäure wurden durch mehrstün-

diges Erwärmen mit 100 ebem. Wasser und 15 gr. Salzsäure vollständig zerlegt.

Das nach der Zersetzung in der Lösung enthaltene Morphin wurde durch Ammoniumcarbonat abgeschieden und getrocknet, seine Menge betrug 0,343 gr., die theoretische Ausbeute an Morphin würde 0,3714 gr. betragen haben. Die Menge der zugleich gebildeten Schwefelsäure (als  $\text{BaSO}_4$  gewogen) betrug 0,122 gr., ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) oder in Procenten ausgedrückt:

	Gefunden :	Berechnet :
$\text{H}_2\text{SO}_4$	23,32%	24,43%

Das aus der Morphinschwefelsäure wieder gewonnene Morphin zeigt alle Eigenschaften und Reaktionen des reinen Alkaloids. Zum Ueberflusse wurde dasselbe nach dem Umkristallisiren analysirt:

	Gefunden:	$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_3 + \text{H}_2\text{O}$
C	66,98%	67,3%
H	7,93 %	7,0 %

Die Spaltungsprodukte der Morphinätherschwefelsäure wurden genau bestimmt, um auf's Bestimmteste nachzuweisen, dass das Morphin selbst bei dem Uebergange in die Aetherschwefelsäure keinerlei innere Umwandlung durch Oxydation oder Condensation erfahren hatte (Oxymorphin, Apomorphin) u. s. w.

Die Reaktionen der Morphinätherschwefelsäure sind mit wenigen Ausnahmen dieselben wie bei Morphin.

Concentrirte Schwefelsäure, zu der etwas molybdänsaures Natron zugesetzt ist, (Fröhde) färbt diesen Körper ganz ebenso wie Morphin.

Eisenchlorid gibt mit Morphinätherschwefelsäure keine blaue Färbung. Hierdurch unterscheidet sich also dieselbe wesentlich vom Morphin, das mit Eisenchlorid eine sehr charakteristische Reaction gibt.

Setzt man zur Morphinätherschwefelsäure einige Tropfen Schwefelsäure zu und erwärmt das Ganze im Wasserbade, so erhält die Mischung eine schön rosarothte Färbung mit einer merklich ausgedrückten violetten Nüancirung. Erwärmt man aber die Mischung der Morphinätherschwefelsäure und

der Schwefelsäure über der Flamme eines Bunsen'schen Brenners, so entsteht eine schöne volle Violettfarbe.

Die Rosafarbe geht beim Stehen der Mischung an der Luft allmählig in Violett über.

Diese Reaktion muss als charakteristisch für Morphinätherschwefelsäure angesehen werden, da Morphin und seine Salze dieselbe nicht zeigen.

Concentrirte Salpetersäure färbt die Morphinschwefelsäure hellroth, welche Farbe ziemlich dauerhaft ist, während das Morphin durch dieselbe eine vollständig blutrothe Farbe bekommt, welche aber bald in Gelb übergeht. Die übrigen Reaktionen der Morphinätherschwefelsäure stimmen mit denen des Morphins selbst überein.

Zur Darstellung der Morphinätherschwefelsäure muss man das rein krystallinische Morphin nehmen; bei Anwendung von weniger reinem Morphin entstehen Nebenprodukte, welche die Ausbeute sehr verringern.

Das Kalipyrosulfat muss allmählig (zu 4—5 gr.) und nicht auf einmal hinzugefügt werden, sonst tritt die Bildung des Bisulfats ( $\text{KHSO}_4$ ) ein, die Reaktion der Mischung wird sauer, und hierbei entstehen Zersetzungsprodukte des Morphins, welche die Gewinnung der Morphinätherschwefelsäure ausserordentlich erschweren; wir erhielten hierbei zweimal Substanzen, welche sehr schwer löslich sind in Wasser, Alkohol und Aether, welche aber zugleich keine Schwefelsäure enthalten.

Ebenso ist es rathsamer, das Erwärmen der Morphinlösung im wässrigen Aetzkali, sowohl vor wie nach dem Zusatz des Kalipyrosulfats, zu unterlassen.

Das Morphin, welches bei der Darstellung der Aetherschwefelsäure unverändert geblieben ist, kann man durch Salmiak abscheiden und von Neuem zur Bereitung der Morphinätherschwefelsäure verwenden.

## II. Vergleichung der Wirkung des Morphins und der Morphinschwefelsäure.

Die beiden Substanzen wurden theils subcutan, theils vom Magen aus den Thieren beigebracht und zwar in äqui-

valenten Mengen im Verhältnisse der Atomgewichte (Morphin = 303 und Morphinschwefelsäure = 401). Einer 1 procentigen Morphinlösung entspricht eine Lösung von 1,323 gr. Morphinschwefelsäure auf 100 chem. Wasser.

Da die Vergiftungserscheinungen des Morphins vollkommen klar an Fröschen zu sehen sind, und da es bei diesen Thieren leichter ist, als bei den warmblütigen, solche aufzusuchen, welche an Gewicht sowohl, wie in jeder anderen Beziehung gleich sind, so haben wir vor Allem zunächst unsere Experimente an Fröschen angestellt. Im Folgenden sind die Beobachtungen bei drei Parallelversuchen genauer angegeben:

### 1. Versuch.

Von zwei grossen, an Gewicht gleichen Fröschen — *rana temporaria* — sind um 11 Uhr Morgens dem einem = 0,0688 gr. in einer 0,5 procentigen Lösung von Morphinätherschwefelsäure, dem anderen etwas weniger als die entsprechende Menge Morphin, und zwar = 0,050 gr. gleichfalls in einer 0,5 procentigen Lösung, in der Form des essigsäuren Salzes, subcutan gereicht worden.

Die Vergiftungserscheinungen gestalteten sich folgendermassen:

Morphin	Morphinätherschwefelsäure.
Um 11 Uhr 10 Minuten. Der Frosch sitzt unbeweglich; auf einen mechanischen Reiz macht er langsame, ungeschickte, unbedeutende Sprünge; auf den Rücken gelegt, vermag er noch, wenn auch nach einer ziemlich starken Anstrengung, sich umzudrehen, um seine gewöhnliche Stellung einzunehmen.	Der Frosch springt, sobald ihm die Möglichkeit dazu gegeben ist, frei herum. Diese Sprünge erscheinen sogar abrupter und ungleichmässiger, als im Normalzustande; nachdem das Thier fünf, sechs solcher Sprünge ausgeführt hat, wird es für einige Zeit ganz ruhig und erscheint während dieser Zeit etwas träge, schläfrig, dann aber beginnt es von Neuem verstärkte Sprünge zu machen u. s. w.

## Morphin.

Um 11 Uhr 35 Minuten.

Nach mechanischen Reizen selbst hinreichend starken (Kneipen mit der Pincette) vermag der Frosch nur eine oberflächliche Bewegung auszuführen, kann aber nicht mehr springen.

Um 12 Uhr.

Der Frosch liegt vollkommen unbeweglich auf dem Rücken und vermag selbst nach heftig. Reizen nicht diese Lage in die gewöhnliche Stellung umzuändern.

Um 12 Uhr 20 Minuten.

Der Frosch liegt unbeweglich auf dem Rücken, Reize rufen leichte, krampfhaft, schnell vorübergehende Zuckungen in den Muskelgruppen der Extremitäten hervor.

Um 12 Uhr 40 Minuten.

Das Thier erwiedert selbst auf heftige Reize (seien sie mechanisch oder thermische) nur mit einer kaum merklichen Zusammenziehung einzelner Muskelgruppen.

Um 1 Uhr.

Das Thier ist todt.

## Morphinätherschwefelsäure.

Die Bewegungen, sowie der Allgemeinzustand sind wie vorher.

Bei gebotener Möglichkeit macht das Thier grosse Sprünge, wie ein normaler Frosch.

Der Frosch springt noch, wie vorher, vollkommen frei; wenn er aber jetzt nach den vollführten Sprüngen ausruht, so sind zu dieser Zeit die Erscheinungen der Narkose augenscheinlich etwas deutlicher ausgeprägt als vorher; das Thier erscheint etwas mehr schläfrig und träge als bei Beginn des Versuches. Uebt man während dieser Zeit einen leichten Reiz auf das Thier aus, so reagirt es auf denselben mit Sprüngen, aber nicht sofort, wie ein normaler Frosch, sondern erst nach Verfluss mehrerer Sekunden.

Bei sich bietender Möglichkeit springt das Thier wie vorher.

Der Frosch verhält sich ganz ebenso wie vorher, d. h. wie ein normaler. Wir haben ihn dann noch im Verlauf von 5 Stunden beobachtet, allein es traten keinerlei

Morphin.	Morphinätherschwefelsäure
	Erscheinungen einer Morphinumvergiftung ein. Am folgenden Tage diente der nämliche Frosch wie ein vollständig normaler, als Objekt für andere Versuche.

## 2. Versuch.

Es sind dem einen Frosche 0,040 gr. Morphins in der Form des salzsauren Morphins, dem anderen 0,0688 gr. Morphinätherschwefelsäure um 9 Uhr des Morgens gereicht worden.

Morphin	Morphinätherschwefelsäure.
<p>Um 9 Uhr 20 Minuten. Die Bewegungen sind langsam, ungeschickt, und erfolgen nur nach einem äusseren Reize; auf dem Rücken vermag der Frosch nicht zu liegen.</p>	<p>Der Frosch springt wie ein vollständig normaler.</p>
<p>Um 9 Uhr 35 Minuten. Der Frosch sitzt vollkommen ruhig; ein mechanischer Reiz ruft nur eine Bewegung, aber keinen Sprung hervor; auf den Rücken gelegt, vermochte er erst nach zwei Minuten seine gewöhnliche Lage einzunehmen.</p>	<p>Das Thier macht schnelle, ungestüme Sprünge; es wurden ihm subcutan noch 0,0688 gr. Morphinätherschwefelsäure gereicht.</p>
<p>Um 10 Uhr 5 Minuten. Das Thier liegt unbeweglich auf dem Rücken; nach einem mechanischen Reiz erfolgen merkliche krampfartige Contractionen.</p>	<p>Der Frosch hüpfte vollkommen frei; nach einigen Sprüngen wird er ruhig und sieht nun während dieser Zeit etwas schläfrig und träge aus; jedoch ruft eine leichte Berührung heft. Sprünge hervor.</p>
<p>Um 10 Uhr 40 Minuten. Das Thier ist vollständig bewegungslos, und liegt auf dem Rücken; die ersten mechanischen Reize lösen leichte tetanische Erscheinungen aus; aber die folgenden selbst heftigsten Reize bleiben ohne Erfolg.</p>	<p>Der Frosch benimmt sich ganz wie vorher.</p>

## Morphin.

Um 11 Uhr 5 Minuten.

Das Thier erwiedert die heftigsten Reize nur mit unmerklichen Zusammenziehungen einzelner Muskelgruppen: es ist beinahe todt.

Um 11 Uhr 20 Minuten.

Das Thier reagirt nicht mehr auf Reize — ist todt.

Um 11 Uhr 40 Minuten.

## Morphinätherschwefelsäure.

Der Frosch hüpfte wie vorher, aber nicht mehr so abrupt; es wurden ihm subcutan noch 0,0688 gr. Morphinätherschwefelsäure gereicht.

Aus eigenem Antrieb hüpfte das Thier ungeru, und die Sprünge sind dabei merklich verlangsamt, mit unbedeutenden Ansätzen; aber schon eine leichte Berührung löste zwei gewaltige, abrupte Sprünge aus, worauf das Thier ruhig wurde. Wiederholte, aufeinander folgende Reize lösen dieselben schnellen, ungestümen Sprünge aus.

Das Thier sprang einmal in vertikaler Richtung weit in die Höhe, worauf es sofort in einen vollen allgemeinen Tetanus verfiel; während dieser Zeit konnte man das Thier in Händen halten und, wie einen Stab herumdrehen; dieser Zustand dauerte etwa 10 Minuten fort, und als sich hierauf das Thier aufreckte, löste die geringste Berührung desselben einen heftigen Allgemeintetanus aus. Eine Stunde nach Ablauf des ersten spontanen Tetanus wiederholte sich der Anfall von selbst auf's Neue und zwar wiederum mit einem Sprung in die Höhe und unter heftigem Quacken; dieser tetanische Anfall dauerte 30 Minuten, worauf das Thier bewegungslos auf dem Rücken dalag, wobei Anfangs schon leichte, dann aber nur heftige Reize immer einen Tetanus hervorriefen.

Morphin.

Morphinätherschwefelsäure.

Um 6 Uhr Abends kam das Thier  
in einem Tetanuszustande an.

## 3. Versuch.

Dem einen der Frösche sind 0,950 gr. essigsauen Morphin, dem anderen auf einmal eine mehr als doppelt so grosse Menge der Morphinätherschwefelsäure, und zwar = 0,1376 gr. eingespritzt worden. Der Anfang des Versuchs war um 9 Uhr Morgens.

Morphin.

Morphinätherschwefelsäure.

Um 9 Uhr 20 Minuten.

Die Erscheinungen der Narkose sind vollständig ausgeprägt; spontane Bewegungen sind nicht vorhanden; Reize erwiedert der Frosch nur mit langsamen, unbedeutenden Promotionen von einer Stelle auf die andere; allein er springt nicht mehr, selbst nach dem heftigsten Kneipen.

Um 9 Uhr 50 Minuten.

Der Frosch liegt bewegungslos auf dem Rücken; einen Reiz erwiedert er mit einem leichten Zucken der Extremität.

Um 10 Uhr 20 Minuten.

Der Frosch reagirt beinahe gar nicht mehr, selbst auf heftige Reize.

Um 10 Uhr 40 Minuten.

Die heftigsten mechanischen Reize, sowie auch chemische Reize rufen nur ein langsames, kurze Zeit anhaltendes Zusammenziehen der Extremität hervor.

Es erfolgen spontane schnelle und ungleiche Sprünge, nach denen der Frosch etwas träge und schläfrig wird, dann aber beginnen dieselben Sprünge ohne äusseren Reiz von Neuem.

Das Thier erscheint träge, schläfrig, sitzt auf einem entblösten Tische ruhig; nach einem Reiz macht es nur kleine Sprünge.

Das Thier ist träge, schläfrig, bewegungslos; auf den Rücken gelegt, nimmt es mit Mühe und nur langsam seine gewöhnliche Stellung wieder ein; auf einen Reiz macht es schwache, ungeschickte Sprünge.

Das Thier liegt bewegungslos auf dem Rücken; eine leichte Berührung ruft deutliche tetanische Erscheinungen hervor; schnell aufeinander wiederholt folgende Reize lösen gleichfalls einen Tetanus aus.



Morphin.	Morphinätherschwefelsäure.
Um 11 Uhr. Das Thier ist todt	Das Thier liegt bewegungslos auf dem Rücken; sowohl mechanische, wie chemische Reize lösen in gleichem Maasse einen Tetanus aus.
Um 11 Uhr 30 Minuten.	Das Thier drehte sich selbst von der Rückenlage um und machte einige hinreichend starke Sprünge; hierauf sitzt es ruhig und erscheint schläfrig. Nach Verlauf von 40 Minuten erfolgte ein spontaner, deutlich ausgesprochener Allgemeintetanus, währenddessen das Thier umkam.

Alle anderen Versuche, welche von uns bei der Vergleichung der Wirkung des Morphins und der Morphinschwefelsäure angestellt worden sind, lieferten ganz ähnliche Bilder, wie die oben beschriebenen. Diejenigen Dosen, bei welchen das Morphin das Thier tödtete, blieben bei der Morphinschwefelsäure ohne jeden Effekt. Augenscheinlich wurden nur die willkürlichen Bewegungen der Thiere abrupter und ungestümer, worauf dann ein etwa einer leichten Narkose gleichkommender Zustand eintrat; das Thier erschien immer, nachdem es fünf, sechs Sprünge vollführt hatte, etwas träge, schläfrig, allein nicht für lange Zeit, denn nach 2—3 Minuten begann das Thier schon von Neuem zu springen, sobald ihm dazu die Möglichkeit gegeben war, u. s. f. Diese leichten Abweichungen von dem Normalzustande konnte man wahrnehmen, und dies nicht immer, sondern nur in der ersten Zeit nach der Vergiftung (nach Ablauf von 1—2 Stunden), dann aber unterschied sich das Thier in Nichts mehr von dem normalen.

Vergrösserte man aber die Dosen der Morphinschwefelsäure auf das 3- bis 5fache, so waren dann die Vergiftungsanfälle, welche sich kundgaben in scharf ausgesprochenen

heftigen Tetanusattacken, sowie in klonischen Krämpfen, — ganz ebenso wie bei der Vergiftung mit Codein oder Strychnin.

Der Tetanus tritt sowohl spontan, als nach Reizen auf, hält ziemlich lange an, und nach Ablauf desselben braucht es nur einer leichten Berührung der Haut des Thieres, um ihn von Neuem hervorzurufen u. s. f. Er wird leicht hervorgerufen, sowohl durch mechanische, etwas schwerer durch chemische Reize. In dem Zustande des Tetanus gehen die Thiere unter, allein dies ist nicht immer der Fall.

Die Erscheinungen der Narkose bei diesen grossen Dosen sind nicht immer und nicht scharf ausgeprägt; in der Mehrzahl der Fälle verfällt das Thier, indem es zuerst die Fähigkeit willkürlicher Bewegungen beibehält, nach einigen grossen Sprüngen in einen deutlich ausgesprochenen Allgemeintetanus, nach dessen Ablauf es erst träge, schläfrig und unbeweglich wird. Wenn dem Tetanus ein Zustand der Narkose vorhergeht, so ist derselbe lange nicht so tief, wie bei der Morphinvergiftung; obgleich das Thier träge, schläfrig, ruhig wird (es springt nicht, wenn ihm die Möglichkeit dazu gegeben ist), so vollführt es doch noch immer nach Reizen Sprünge oder Abwehrbewegungen; auf den Rücken gelegt, vermag es, wenn auch zuweilen nur mit grosser Mühe, die gewöhnliche Stellung wieder einzunehmen.

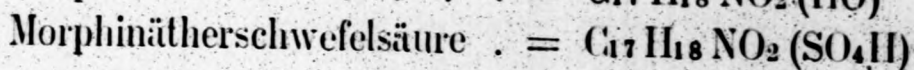
Der Tetanus ist somit eine charakteristische Wirkung der Morphinschwefelsäure.

Als wir bereits diese Frage bearbeiteten, erschien eine Arbeit von Schröder<sup>1)</sup> über Morphin. Schröder theilt die Alkaloide der Opiumgruppe hinsichtlich ihrer physiologischen Wirkung in zwei Gruppen, nämlich in die Morphingruppe, welche sich durch das in den Vordergrund Treten der Narkose charakterisirt und zu welcher ausser Morphin, noch Oxydimorphin gehört, — und in die Codeingruppe, in der das tetanische Stadium der Wirkungsweise den Charakter aufdrückt, und die Narkose ganz in den Hintergrund tritt; zur letzteren gehören Papaverin, Codein, Narcotin, Thebain.

<sup>1)</sup> W. von Schröder: Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1883.

Auf Grund der oben geschilderten Untersuchungen muss die Morphinätherschwefelsäure zur Codeingruppe gezählt werden, ja sie muss sogar in Anbetracht der Schärfe des durch sie hervorgerufenen Tetanus als Repräsentant dieser Gruppe angesehen werden, wenn auch um bei einem Frosch einen Tetanus hervorzurufen, im Vergleich zu Thebain verhältnissmässig grosse Dosen derselben gegeben werden müssen.

Morphinätherschwefelsäure ist aber Morphin minus einer Hydroxylgruppe + dem Rest der Schwefelsäure.

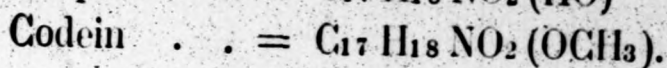
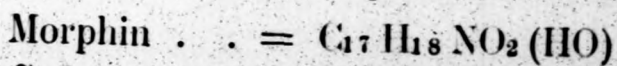


Die Bedeutung der einen Hydroxylgruppe in dem Morphin kann somit folgendermassen formulirt werden:

1. Mit ihr ist jene wesentliche Eigenschaft des Morphins verknüpft, welche dasselbe von allen anderen Alkaloiden der Opiumgruppe unterscheidet, — nämlich seine narkotisirende Fähigkeit, seine Fähigkeit vorzüglich und hauptsächlich auf die Nervencentren des Hirns zu reagiren.
2. Mit ihr ist die Giftigkeit des Morphins verbunden.

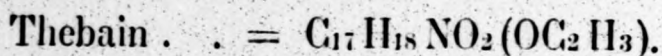
Aber warum — könnte man erwiedern — ist beispielsweise Codein oder Thebain, welche bezüglich der Hydroxylgruppe sich ähnlich zum Morphin verhalten wie die Morphin-schwefelsäure, viel giftiger als letztere und Thebain seinerseits giftiger als Codein?

In der letzten Zeit hat Grimaux<sup>1)</sup> durch seine bemerkenswerthen Untersuchungen viel Licht auf die chemische Constitution der Alkaloide der Opiumgruppe verbreitet. Indem Grimaux auf Morphinatrium Jodmethyl hat wirken lassen, erhielt er auf synthetischem Wege Codein und nannte es Methyläthermorphin, welchem folgende Constitution zukommt:

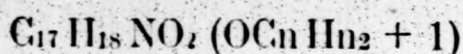


<sup>1)</sup> Comptes rendus, Bd. 92 und 93.

Eigentlich that Grimaux nur dasselbe, was bereits im Jahre 1868 Fräser, und noch früher Trocher gethan haben; allein in seinen Händen erhielt diese Reaktion eine ganz andere Richtung. Das Thebain betrachtet Grimaux als Morphinvinyläther, der indessen noch nicht aus dem Morphin erhalten worden ist:

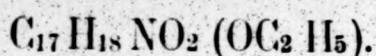


Es bietet sich somit die Möglichkeit dar, aus Morphin eine ganze Reihe anderer Alkaloide durch Substitution eines H-Atoms der Hydroxylgruppe durch ein Alkoholradikal zu erhalten. Die Zusammensetzung dieser Alkaloide entspricht der Formel:



und diese sind als Morphinäther anzusehen, welche Grimaux «Codeine» nennt.

In der That gelang es Grimaux, das H der Hydroxylgruppe des Morphins durch die Aethylgruppe zu ersetzen, den so erhaltenen neuen Körper nennt er Codäthylin:



Die physiologische Wirkung dieser Körper charakterisirt sich dadurch, dass sie alle das Rückenmark beeinflussen und krampferregende, wie lähmende Wirkungen haben bei unbedeutender Narkose oder selbst beim vollständigen Fehlen einer solchen; — hierbei wächst die Fähigkeit derselben Krämpfe zu erregen, sowie ihre Giftigkeit zugleich mit der Grösse n. So ruft das Codäthylin nach den Untersuchungen von Rochfontaine<sup>1)</sup> bei Fröschen einen heftigen Tetanus hervor, wie das Strychnin, und schon 0,007 – 0,012 gr. tödten den Frosch während des Tetanus; für Meerschweinchen ist die letale Dosis 50 mgr., für Kaninchen 0,11 gr. Also ist Codäthylin bei Weitem giftiger und viel krampferregender als das Codein.

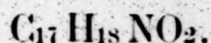
Hiernach wird es klar, dass obgleich Codein und Thebain sich in Bezug auf die Hydroxylgruppe des Morphins gleich

<sup>1)</sup> Journal für Anatomie und Physiologie, Bd. V.

verhalten, diese Gruppe bei ihnen doch durch eine andere substituirt ist, welche nicht indifferent ist.

In der Morphinätherschwefelsäure ist aber die Hydroxylgruppe des Morphins mit einer indifferenten Gruppe vertauscht. Dadurch erklärt es sich, warum sie viel weniger giftig ist als Codein.

Ferner war es in Anbetracht der Indifferenz der Alkoholradikale in den «Codeinen» unmöglich zu entscheiden, welchem Umstande letztere ihre charakteristische physiologische Wirkung verdanken, ob den Alkoholradikalen oder ihrem gemeinsamen Radikal:



In der Morphinätherschwefelsäure haben wir eigentlich nur dieses Radikal der «Codeine» und desswegen muss die Fähigkeit, Krämpfe auszulösen und hauptsächlich auf das Rückenmark zu wirken, dem «Codeinradikale» selbst zugeschrieben werden. Die in den Codeinen enthaltenen Alkoholradikale bedingen, wie es scheint, einen grösseren oder geringeren Grad der Giftigkeit, je nach der Zahl der in ihnen enthaltenen Kohlenstoffatome.

Allein wir kehren zu unserer Parallele zwischen Morphin und Morphinschwefelsäure zurück.

Wie bekannt, wird durch Morphin der allgemeine Blutdruck erniedrigt, der Herzschlag und die Athmung verlangsamt (Cl. Bernard<sup>1</sup>), Gscheidlen<sup>2</sup>), Heidenhain<sup>3</sup>), Witkowsky<sup>4</sup>) u. A.)

Folgende Versuche zeigen nun, wie in dieser Richtung hin die Morphinschwefelsäure wirkt.

<sup>1</sup>) Leçons sur l'anesthésie et sur l'asphyxie 1875, Paris.

<sup>2</sup>) Ueber die physiologische Wirkung des essigsauern Morphins Würzburg. Arbeit. 1869.

<sup>3</sup>) Pflüger's Archiv, Bd. IV.

<sup>4</sup>) Ueber die Morphinwirkung, 1877.

## Kaninchen von 1560 gr. Körpergewicht.

Zeit.	Blutdruck nach mmtr. Hg	Puls- frequenz in 20''	Athmungs- frequenz in 20''	Bemerkungen.
2 h. 35 m.	118	70	15	—
45 "	112—120	72	16	—
55 "	110—120	68	14	—
57 "	—	—	—	Injection 0,030 gr. Morphin- ätherschwefelsäure in v. jugularis.
3 h. 10 m.	114—124	72	14	—
20 "	118—126	76	16	—
3 h. 50 "	112—124	72	12	—
4 h. 00 "	116—120	70	15	—
4 h. 2 "	—	—	—	Injection 0,100 gr. Morphin- ätherschwefelsäure in v. jugularis.
12 "	120—130	76	18	—
22 "	122—128	74	16	—
32 "	118—126	72	16	—
33 "	—	—	—	Injection 0,200 gr. Morphin- ätherschwefelsäure in v. jugularis.
40 "	120—130	70	15	—
50 "	120—132	74	18	—
5 h. 2 "	118—132	69	16	—
12 "	114—130	62	13	—
22 "	120—128	63	14	—
32 "	112—120	66	14	—
42 "	112—118	62	12	—
43 "	—	—	—	—
	—	—	—	—
	—	—	—	—
6 h. 30 m.	—	—	—	—
35 "	110—120	72	16	—
36 "	—	—	—	Injection 0,090 gr. Morphin- ätherschwefelsäure in v. jugularis.
40 "	112—120	62	12	—
50 "	118—122	60	14	—
7 h. 0 m.	100—108	60	12	—
7 h. 15 "	92—110	62	14	—

## Hund von 6800 gr. Körpergewicht.

Zeit.	Blutdruck nach mmtr. Hg	Puls- frequenz in 20''	Atmungs- frequenz in 20''	Bemerkungen.
2 h. 15 m	120	44	12	—
25 «	119—130	40	10	—
26 «	—	—	—	Injection 0,200 gr. Morphin- ätherschwefelsäure in v. jugularis.
30 «	110—128	36	12	—
35 «	112—122	42	14	—
40 «	110—126	44	14	—
42 «	—	—	—	Injection 0,100 gr. Morphin- ätherschwefelsäure in v. jugularis.
50 «	112—128	40	10	—
55 «	120—126	48	12	—
3 h. 5 m.	120—134	40	10	—
15 «	120—132	38	10	—
25 «	118—130	34	12	—
26 «	—	—	—	Injection 0,200 gr. Morphin- ätherschwefelsäure in v. jugularis.
30 «	124—134	30	12	—
40 «	126—130	30	12	—
50 «	128—136	30	12	—
4 h. 1 m.	126—130	38	10	—
2 «	—	—	—	Injection 0,100 gr. Morphin- ätherschwefelsäure in v. jugularis.
12 «	130—136	30	14	—
22 «	120—130	32	12	—
32 «	118—132	34	15	—
42 «	116—124	32	12	—
5 h. 2 m.	112—126	42	12	—

Hieraus ist ersichtlich, dass die Morphinätherschwefelsäure ohne jeden Einfluss bleibt in Bezug auf den allgemeinen Blutdruck, den Rythmus der Herzthätigkeit und den Athmungsakt. In grossen Dosen, welche 4 mal und noch mehr die Dosen des Morphins übersteigen, bei denen letzteres schon eine bedeutende Erniedrigung des Blutdrucks hervor-

ruft, ruft die Morphinätherschwefelsäure sogar noch eine unerhebliche Erhöhung desselben hervor.

Folglich nähert sich auch in dieser Hinsicht die Morphinätherschwefelsäure dem Codein, welches bei warmblütigen Thieren auf Blutdruck, Puls und Athmung ohne deutlichen Einfluss bleibt (Schröder).

2 gr. Morphin, in der Gestalt eines Salzes, sind selbst für sehr grosse Hunde eine letale Dosis. So sind einem grossen Hunde 2 gr. Morphin in der Gestalt des essigsäuren Salzes und zwar nicht auf einmal, sondern bruchweise, in 4 Malen dreistündlich gereicht worden. Nach der ersten Dosis verfiel das Thier in einen soporosen Zustand und wurde am folgenden Tage todt gefunden. Ein ähnliches Resultat hatte ein zweiter Versuch, bei dem 2 gr. essigsäures Morphin gegeben wurden.

Lange nicht so giftig ist die Morphinätherschwefelsäure für Hunde.

Ein kleinerer Hund als die beiden vorhergehenden, hat durch den Magen 2 gr. Morphinätherschwefelsäure erhalten. Weder am Verabreichungstage, noch in den darauf folgenden Tagen, konnte man irgend welche Abweichungen von der Norm bemerken; der Hund frass mit eben solchem Appetit wie vorher, und hatte ein vollkommen normales, gesundes Aussehen.

Demselben Hunde sind nun darauf 4,9 gr. der Morphinätherschwefelsäure gereicht worden, und auch bei dieser Dosis vermochten wir keine Vergiftungserscheinungen zu beobachten; nur am ersten Tage nach der Verabreichung erschien der Hund etwas schläfrig, gleichwohl frass und trank er mit Appetit u. s. f.

Folglich ist auch für warmblütige Thiere die Morphinätherschwefelsäure, im Vergleich zu Morphin, ein schwaches Gift; ja sie ist sogar noch viel schwächer als Codein, denn aus den zahlreichen Versuchen Berthe's<sup>1)</sup> folgt, dass für einen Hund von mittlerer Grösse 2 gr. Codein eine unbedingt letale Dosis sind. Das Morphin betreffend, sind Dosen

<sup>1)</sup> Berthe: *Moniteur des Hôpitaux*, T. IV, 1856.



von 1,0—1,25 gr. für Hunde, nach den Untersuchungen Kersch's<sup>1)</sup>, tödtliche Dosen.

Ich hatte Gelegenheit auch beim Menschen einige Beobachtungen über die Wirkung der Morphinschwefelsäure zu machen; auch hierbei zeigte es sich, dass dieselbe keinerlei narkotische Wirkung besitzt. Bei Personen, welche durch 0,010 gr. von Morphinum muriatic. vollkommen beruhigt wurden, blieben 10—12 mal grössere Dosen von Morphinschwefelsäure ohne jeden Einfluss und ohne jede Wirkung.

### III Veränderungen des Morphins im Organismus.

Gelang es, die Veränderungen des Morphins und der Morphinschwefelsäure im Organismus zu ermitteln, so wurden damit voraussichtlich neue Gesichtspunkte für die Beurtheilung ihrer verschiedenen Wirkungen gegeben. Daher haben wir uns, obwohl auf den ersten Blick diese Untersuchungen unserer Aufgabe nicht zu entsprechen scheinen, nichtsdestoweniger mit ihnen beschäftigt; sie versprachen umsomehr Interesse, als die vorliegenden Angaben über das Schicksal des Morphins im Organismus voll von Widersprüchen sind.

Orfila<sup>2)</sup> konnte, indem er eine grosse Quantität Morphins in das Blut eines Hundes brachte, Morphin im Harn constatiren (im Blute dagegen nicht).

Barnel<sup>3)</sup> fand im Harn eines Menschen, welcher 45,0 gr. Laudanum eingenommen hatte, eine grosse Quantität Morphin.

Lefort<sup>4)</sup> fand gleichfalls Morphin im Harn; er bediente sich des jodsauren Kalis, um die Anwesenheit des Morphins zu zeigen.

Bouchardat<sup>5)</sup> schloss auf die Anwesenheit des Morphins im Harn von Menschen aus der Reaktion mit Jod-Jodkalium.

Gscheidlen<sup>6)</sup> spritzte Kaninchen in die Vena jugularis Morphin ein, und Hilger fand es gleich darauf im Harne.

1) Kersch: Das Morphin u. seine Wirkungen. Memorabilien 1871.

2) Orfila: Allgemeine Toxikologie. Leipzig 1834.

3) Barnel: Revue medic., T. 1, 1827.

4) Lefort: Journal de chimie, T. XI, 1861.

5) Bouchardat: Bulletin de Therapie, 1861.

6) Gscheidlen: Oben citirte Arbeit.

Dragendorff und Kauzmann<sup>1)</sup> fanden immer mit grosser Deutlichkeit Morphin im Harn wieder, nachdem sie es subcutan oder per os Katzen, Hunden und Menschen gereicht haben.

Lewinstein<sup>2)</sup> vermochte in seinen Versuchen an Thieren, sowie auch an Menschen, immer Morphin im Harn zu finden.

Allein diesen Angaben steht eine grosse Zahl entgegengesetzter Beobachtungen gegenüber.

Lassaigue<sup>3)</sup>, der schon im Jahre 1824 grosse Quantitäten Morphins direkt in die Vena jugularis von Pferden gebracht hatte, vermochte im Blute nur Spuren von Morphin zu constatiren.

Christian<sup>4)</sup> sagt in den 30er Jahren in seiner Abhandlung über die Gifte, dass das Morphin sich im Organismus schnell zersetzt, weil man die Anwesenheit desselben weder in den thierischen Flüssigkeiten, noch Organen nachweisen kann.

Kreyssig<sup>5)</sup> vermochte in einem Falle von Vergiftung mit essigsauerm Morphin, nicht einmal Spuren von Morphin im Harn zu entdecken, während er aus dem Erbrochenen Morphinkristalle erhielt, welche eine deutliche Reaktion mit Eisen lieferten.

Erdmann<sup>6)</sup> konnte in einem seiner Versuche an Kaninchen nur Spuren von Morphin im Harn nachweisen, in einem anderen waren im Harn nicht einmal Spuren vorhanden, während im Blut sich nur Spuren von Morphin zeigten. Erdmann gelangt gleichfalls zum Schlusse, dass das Morphin im Organismus sich zersetzt.

Nach Taylor<sup>7)</sup> zersetzt sich das Morphin gleichfalls oder verändert seine Eigenschaften im Organismus.

1) Beiträge für den gerichtlich-chemischen Nachweis des Morphins und Narcotins in thierischen Flüssigkeiten und Secreten. Inaug.-Dissert. Dorpat 1868.

2) Lewinstein: Die Morphiumsucht, S. 188.

3) Annales de chimie et de physique. T. XXV, 1824.

4) Abhandlungen über die Gifte. Weimar 1831.

5) Fall von Vergiftung durch Morphin acet. Inaugural-Dissertation. Leipzig 1856.

6) Annalen der Chemie und Pharmacie. Bd. 122, 1862.

7) Die Gifte Köln 1862, Bd. I.

Cloëtta<sup>1)</sup> vermochte nicht ein einziges Mal Morphin aus dem Harn eines Kranken zu erhalten, welcher täglich 0,86—0,42 gr. essigsauen Morphins bekam, und kommt zum Schlusse, dass das Morphin im Organismus unter dem Einflusse von Fermenten zersetzt wird.

Büchner<sup>2)</sup> konnte bei einem Fall von Vergiftung mit Morphin letzteres nur im Magen nachweisen; in allen anderen Organen und Flüssigkeiten dagegen waren nicht einmal Spuren davon gefunden worden.

Jacques<sup>3)</sup> führt einen Fall an, wo ein Kranker im Verlauf von fünf Jahren täglich 1,3 gr. Morphins einnahm; ausserdem wurden ihm alle zwei Tage 2,0 gr. Morphin subcutan injicirt. Einige Male sind nun genaue Analysen des Harns nach der Methode von Dragendorf gemacht worden, allein nicht ein einziges Mal waren Spuren von Morphin nachweisbar.

Landsberg<sup>4)</sup> konnte, indem er Morphin durch subcutane Injectionen verabfolgte und auch direkt in die Vena jugularis brachte, unter neun Versuchen, nur in einem einzigen Spuren von Morphin aus dem Harn gewinnen.

Marme<sup>5)</sup> ist der Ansicht, dass Morphin sich in Gestalt von Oxydimorphin ausscheide.

Diese entgegengesetzten Resultate könnte man am natürlichsten durch die Verschiedenheit der Methoden erklären, welche zur Entdeckung des Morphins im Harn angewandt worden sind. Allein die Methoden der verschiedenen Autoren waren, mit wenigen Ausnahmen, im Wesentlichen dieselben; hierbei sind allerdings ausgeschlossen solche Methoden, welche etwa der von Bouchardat ähnlich sind, welcher das Morphin im Harn nach der Bildung eines braunen Niederschlages beim Zusatz einer Lösung von Jod in Jodkalium (1 Theil Jod, 2 Theile Jodkalium, 50 Theile Wasser, das allgemeine Reagens auf alle Alkaloide) bestimmte, oder der

1) Virchow's Archiv, 1866. Bd. XXXV.

2) Neues Repertorium für Pharmacie, 1867 m. XVI.

3) Essai sur la localisation des alcaloides dans le foi. Bruxelles 1880.

4) Untersuchungen über das Schicksal des Morphins im lebenden Organismus. Pflüger's Archiv 1880.

5) Marme: Centralblatt für klinische Medicin 1883, Januar, Nr. 15.

von Lefort, welcher das Morphin mit der Jodsäurereaktion nachwies, oder der von Lassaigne, welcher das zu untersuchende Substrat mit Essigsäure zunächst ansäuerte, aus demselben darauf das Morphin vermittelst Alkohol auszog und, nachdem letzterer verdampft wurde, den Rest in Wasser gelöst, mit essigsauerm Blei zur Entfernung der verschiedenen Beimengungen behandelte; das eingedampfte durchsichtige Filtrat enthielt Morphin in der Form auseinanderstrahlender Prismen mit bitterem Geschmack, — und einige andere!

Die sonst befolgten Methoden aber stellen, obgleich sie auch unter verschiedenen Namen angegeben sind, in Wirklichkeit doch nur ein und denselben Weg dar, und zwar beruht dieser auf dem Prinzip, das freie Morphin vermittelst heissen Amylalkohols zu extrahiren, welches dann in verschiedener Weise weiter gereinigt wird.

Fügt man zu 100 cem. Harns 10 mgr. Morphins hinzu und lässt die Mischung im Verlaufe von 2-3 Stunden auf einem Wasserbade kochen (wir gehen von der Voraussetzung aus, dass nach Ablauf dieser Zeit alle möglich denkbaren chemischen Veränderungen und Verbindungen des Morphins mit den im Harn enthaltenen Körpern bereits stattgefunden haben), so lässt sich dann aus einer solchen Mischung nach den Methoden von Dragendorff, Erdmann und Husemann das Morphin erhalten.

Auch im Speichel lassen sich sehr kleine Mengen von Morphin leicht nachweisen. Zum Belege möchte ich einen klinischen Fall anführen, den ich im Jahre 1879 in der Klinik des Herrn Prof. Botkin beobachtet habe, und den ich bisher aus Mangel an Zeit nicht genügend beschrieben habe. Der Kranke, ein Student der Medicin, litt an heftigem Speichelfluss in Folge von Entzündung der rechten Submaxillardrüse und der ringsherum liegenden Lymphdrüsen. Damals hatte ich nun unter anderen Körpern und Alkaloiden das Verhalten des Morphins im Speichel untersucht. Der Kranke erhielt per rectum  $\frac{1}{6}$  gr. salzsauren Morphins und im Speichel, der von der Verabreichung an während 24 Stunden gesammelt und einer Analyse unterworfen worden war, (damals be-

diente ich mich bei einer Portion des Speichels des Verfahrens von Uslar und Erdmann und bei der anderen des Dragendorff'schen Verfahrens) konnte ich mich in beiden Fällen durch die Reagentien von Fröhde, Husemann, mit Ferrum sesquichloratum, sowie mit phosphorwolframsaurem und phosphormolybdänsaurem Natron, von dem Vorhandensein des Morphins in vollem Maasse überzeugen.

Auf Grund alles eben Gesagten glauben wir, dass man wohl kaum die verschiedenen Resultate, welche die zahlreichen Autoren erhalten haben, durch die vielfältigen Variationen der Bestimmungsmethode des Morphins im Harn erklären könne.

Sieht man sich die Litteraturangaben darüber genauer an, so haben selbst die, welche schon Morphin im Harn vorfanden, dasselbe nur in den geringsten Quantitäten erhalten. Sie konnten nämlich seine Anwesenheit nur mittelst gewisser Reaktionen nachweisen, wie z. B. mittelst der Fröhde'schen, welche 0,00005 gr. Morphins anzeigt; der Husemann'schen, welche gleichfalls 0,00005 gr. Morphins, oder mittelst Salpetersäure, die 0,0001 gr. Morphins angibt. Kautzmann, der durch die scharfe Ausgesprochenheit und Bestimmtheit<sup>1)</sup> seiner Resultate an der Spitze der Verfechter der Morphinabscheidung durch den Harn steht, erhielt in Wirklichkeit «nur deutliche Spuren von Morphin», wie er sich selbst in einem seiner Versuche ausdrückt; und dabei konnte er sich von dem Vorhandensein des Morphins in diesen Spuren doch nur mittelst der oben bezeichneten Farbenreaktionen überzeugen! Allein Morphin in reinen Krystallen zu erhalten, damit man auf dem Wege der Gewichtsanalyse darüber urtheilen könnte, wie viel? welcher Prozentsatz des eingefürten Morphins im Harn wieder ausgeschieden werde, wie dies im klinischen Laboratorium des Prof. Manassein für Phenol geschehen ist, — solche Untersuchungen anzustellen, ist augenscheinlich unmöglich. 5½ gr. Morph. sulf. hat in verschiedenen grossen Gaben (im Verlauf von sieben Tagen)

<sup>1)</sup> Andere, wie beispielsweise Lewinstein, beschränken sich in ihren Versuchen nur auf die Worte: «vorhanden», «nicht vorhanden» auf der Morphinrubrik.

ein Hund erhalten, — und Kauzmann konnte «nur spärliche unter dem Mikroskop erkennbare Krystalle» des Morphins gewinnen. Und diese waren, wie er selbst an einer anderen Stelle beschreibt, «einem bestimmten Typus nicht unterzuordnen, weil ihre Form unregelmässig und mannigfaltig war.»

Da man aus den gesammten Litteraturangaben allenfalls den Schluss ziehen kann, das das Morphin nicht regelmässig in Spuren in den Harn übertritt, schien es mir von besonderem Interesse zu untersuchen, ob vielleicht das Morphin in Gestalt von gepaarten Verbindungen, wie es jetzt von so vielen aromatischen Stoffen nachgewiesen worden ist, in den Harn übertritt. Hierbei hatte ich in erster Linie die Bildung von Morphinschwefelsäure im Auge, welche wie oben geschildert, künstlich leicht zu erhalten ist, wie die Aetherschwefelsäuren, welche auch im Organismus gebildet werden.

1. Versuch. Ein starker Hund erhielt mit dem Futter 2 gr. salzsaures Morphin. Nach  $\frac{1}{2}$  Stunde erfolgte wiederholtes Erbrechen. Der aufgesammelte Harn wurde in zwei gleiche Theile getheilt, von welchen der eine direkt nach Dragendorff's Methode auf Morphin verarbeitet wurde, während der andere zuerst einige Stunden auf dem Wasserbade mit Salzsäure digerirt und dann in gleicher Weise auf Morphin untersucht wurde.

In beiden Fällen gelang es aus den Extrakten die Morphinreaktionen zu erhalten und zwar stärker und reichlicher aus dem zuvor mit Salzsäure behandelten Harn als in der direkt verarbeiteten Portion desselben; allein Morphinkrystalle konnten in keinem Falle erzielt werden.

2. Versuch. Einem Hunde wurden subcutan 2 gr. essigsauren Morphins injicirt; am folgenden Tag war derselbe bereits todt; aus der Harnblase sind nun 320 cbcm. Harn gewonnen worden. Das Morphin wurde auch hier, wie im 1. Versuche, in zwei Portionen bestimmt. Die eine Portion wurde Anfangs im Verlauf von sechs Stunden mit Salzsäure im Wasserbade gekocht und die andere, nachdem sie mit Essigsäure angesäuert und abgedampft war, mit Alkohol, wie es Dragendorff rath, behandelt.

Sodann war der Gang der Analyse in beiden Portionen ganz ebenso, wie im 1. Versuche. In der einen, wie in der anderen Portion ist Morphin durch die oben bezeichneten Farbenreaktionen constatirt worden, und zwar wiederum deutlicher in der Portion mit der Salzsäure; Morphinkrystalle zu erhalten, gelang nicht.

3. Versuch. Am 1. Juni erhielt ein Hund 2 gr. Morphins, (welches mit Essigsäure angesäuert war) subcutan in mehreren Dosen; nach der ersten Dosis verfiel der Hund in einen Zustand der Niedergeschlagenheit; Erbrechen war nicht erfolgt; den 2. Juni lieferte der Hund keinen Urin, den 3. ebensowenig; den 4. Juni sind 800 chem. alkalischen Urins ohne Eiweiss erhalten worden.

Die Morphinbestimmung wurde auch hier, wie vorher in zwei Portionen vollzogen. In beiden Portionen konnte man mit vollkommener Deutlichkeit mittelst der Reaktionen von Fröhde und Husemann die Gegenwart von Morphin nachweisen. Ferrum sesquichloratum lieferte in beiden ersten Versuchen eine nur schwach-grünliche Färbung, während es in diesen Portionen eine wirkliche, intensiv grüne Farbe ergab, welche übrigens gleichwohl schnell verschwand. In der Portion, welche mit Salzsäure gekocht war, erschienen die Reaktionen, ebenso wie vorher, viel deutlicher als in dem direkt verarbeiteten Harn. Allein Morphinkrystalle darzustellen, erwies sich auch in diesem Versuche als unmöglich.

Den 5. Juni sind 730 chem. Urin gesammelt worden, aber in diesem Urin war es nicht mehr möglich, selbst die geringsten Spuren von Morphin nachzuweisen.

Auf Grund dieser Versuche gelangen wir zum Schluss, dass das Morphin in geringen Quantitäten vom Harn abgeschieden werde, dass man aber diese Abscheidung nur mittelst der Farbenreaktionen constatiren könne; dasselbe in Krystallen zu erhalten, ist uns nie gelungen.

Die mitgetheilten Versuche sprechen zugleich dafür, dass auch keine wesentliche Menge des Morphins als Aetherschwefelsäure in den Harn übergeht.

Die Amylalkohol-extrakte der Portionen des Harns,

welche nicht mit Salzsäure gekocht waren, nahmen bei dem Abdampfen eine scharf gesättigte, intensive Violett-färbung an, und dies war in allen Versuchen der Fall. Diese Färbung wird z. Th. bedingt durch indoxylschwefelsaures Salz, welche in den mit Salzsäure gekochten Portionen nicht vorhanden war, weil sie bei diesem Kochen schliesslich zerstört wurde. Wir notiren diese Beobachtung, weil sie vielleicht ein Verfahren anzeigt, vermittels Amylalkohol Indoxylätherschwefelsäure aus dem Harn zu extrahiren.

#### IV. Das Verhalten der Morphinätherschwefelsäure im Organismus.

Fügt man zu alkalischem Harn Morphinätherschwefelsäure hinzu, lässt ihn einige Zeit im Wasserbade kochen und säuert denselben nach dem Erkalten mit Essigsäure an, so scheidet sich die Morphinätherschwefelsäure wieder ab. So haben wir 0,117 gr. Morphinätherschwefelsäure in 200 ebem. Harn aufgelöst; die Mischung wurde vier Stunden lang im Wasserbade erwärmt und nach dem Erkalten schwach angesäuert; am folgenden Tag wurde der Niederschlag der Morphinätherschwefelsäure gesammelt, mit kaltem Wasser bis zum Verschwinden der sauren Reaktion gewaschen und aus heissem Wasser umkrystallisirt. Die gesammelten, ausgetrockneten und gewogenen Krystalle (nach ihrem Aussehen, wie nach allen ihren Reaktionen — Morphinätherschwefelsäure) ergaben einen Verlust von nur 0,007 gr., d. h. anstatt der zugefügten 0,117 gr. sind 0,110 gr., aus dem Wasser umkrystallisirter, Morphinätherschwefelsäure wieder erhalten worden, was 94% ausmacht.

1. Ein Hund erhielt 2 gr. Morphinätherschwefelsäure, am folgenden Tage sind 600 ebem. Urin erhalten worden (1. Portion), am 3. Tage 720 ebem. (2. Portion), am 4. Tag 575 ebem., am 5. Tage 830 ebem.; diese letzten beiden Portionen sind zusammen vereinigt worden, (3. Portion). In keiner dieser Portionen waren die geringsten Spuren von Morphin; die Analysen wurden in der früher genannten Weise ausgeführt.



2. Ein anderer Hund erhielt 4,9 gr. Morphinätherschwefelsäure in einem kleinen Stück Fleisch; vorher hatte der Hund während vier Tagen gehungert. Urin lieferte der Hund erst am 4. Tage 1075 cbcm.; am folgenden Tage 780 cbcm. Der grössere Theil des aufgesammelten Harns (1500 cbcm.) wurde auf 250 cbcm. eingedampft und nach dem Erkalten mit Essigsäure angesäuert; es entstand aber auch nach einigem Stehen kein Niederschlag von Morphinätherschwefelsäure.

Bei der weiteren Untersuchung auf Morphin wurden nicht einmal Spuren von Morphinreaktionen erhalten.

Ein kleinerer Theil des Harns (ca. 300 cbcm.) wurde nach vorausgegangener Erwärmung mit verdünnter Salzsäure auf Morphin verarbeitet, aber auch hierbei wurde keine Spur des Alkaloids gefunden.

Auch der Harn vom 6. und 8. Tag, welche zusammen vereinigt waren, enthielt gleichfalls weder Morphin noch Morphinschwefelsäure.

Demnach sind in diesem Versuche ungeachtet dessen, dass dem Organismus in Gestalt von Morphinätherschwefelsäure 3,702 gr. reinen Morphins auf einmal zugeführt worden sind, im Harn keine Spuren von demselben gefunden worden.

Durch denselben ist weiter festgestellt, dass das Morphin selbst nicht in Form von Morphinschwefelsäure im Harn ausgeschieden wird. Um auch die Möglichkeit zu prüfen, ob vielleicht andere phenolartige Verbindungen aus dem Morphin entstehen, welche als Aetherschwefelsäuren in den Harn übertreten, wurden die nun folgenden Versuche angestellt.

#### V. Die Ausscheidung der Schwefel- und Aetherschwefelsäure im Harn nach der Aufnahme von Morphin und Morphinätherschwefelsäure.

Die Bestimmungen dieser Säuren wurden nach dem Verfahren von Baumann<sup>1)</sup> ausgeführt.

<sup>1)</sup> Hoppe-Seyler's Handbuch der Analyse.

Da aus den Untersuchungen Baumann's folgt, dass das Verhältniss zwischen der Schwefelsäure (A) und der Aetherschwefelsäure (B) selbst im normalen Zustande bei den verschiedenen Thieren, je nach den Nahrungsbedingungen und dem Darmzustande, ein sehr schwankendes ist, so wurden die Thiere in diesen Versuchen möglichst gleichmässig mit Fleisch gefüttert oder hungerten, was übrigens nur in einem Versuch der Fall war; ferner fand die Bestimmung dieser Säuren einige Tage vor dem Versuch und nach demselben statt.

## 1. Versuch.

Ein Hund wird längere Zeit nur mit Fleisch gefüttert.

	Ungefähre Harnmenge in cbcm.	A.	B.	A : B
		Ba SO <sub>4</sub> aus den Sulfaten.	Ba SO <sub>4</sub> aus den Aether- schwefel- säuren.	
		Auf die Tagesmenge des Harns berechnet.		
		gr.	gr.	
1. Tag.	375	3,565	0,299	11,9
2. "	1040	6,040	0,604	10,0
3. "	850	5,457	0,493	11,0
4. "	kein Harn	—	—	—
2 gr. Morphin in den Magen.				
5. Tag.	1100	9,130	1,474	6,2
6. "	680	4,080	0,462	8,82
7. "	750	4,230	0,360	10,7
8. "	930	5,208	0,465	11,2
Es werden 2 gr. Morphinschwefel- säure gereicht.				
9. Tag.	600	5,928	0,732	8,0
10. "	720	3,312	0,3456	9,6
11. "	830	5,312	0,5146	10,3
Es werden 2 gr. essigs. Morphin subcutan in mehreren Dosen gegeben.				
12. Tag.	800	4,880	0,752	6,5
13. "	730	6,2488	0,876	7,1
14. "	600	2,712	0,336	7,9
15. "	810	4,1634	0,4708	8,9
16. "	1000	5,400	0,660	8,2

## 2. Versuch an einem mit Fleisch gefütterten Hunde.

	Harnmenge in chem.	A.	B.	A : B
		Ba SO <sub>4</sub> aus den Sulfaten.	Ba SO <sub>4</sub> aus den Aether- schwefel- säuren.	
		Auf die Tagesmenge des Harns berechnet.		
		gr.	gr.	
1. Tag.	920	5,084	0,248	9,7
2. «	900	4,500	0,414	10,8
3. «	700	4,200	0,420	10,0
Das Thier erhält 2 gr. Morphin subcutan, nach einer halben Stunde erfolgt Erbrechen: an anderen Tage ist das Thier todt.				
Aus der Blase wurden er- halten . . . . .				
	50	0,255	0,035	7,3

## 3. Versuch.

Ein kräftiger Hund, welcher vorher mit Fleisch gefüttert  
war, hungert.

	Harnmenge in chem.	A.	B.	A : B
		Ba SO <sub>4</sub> aus den Sulfaten.	Ba SO <sub>4</sub> aus den Aether- schwefel- säuren.	
		Auf die Tagesmenge des Harns berechnet.		
		gr.	gr.	
1. Tag.	930	4,930	0,454	9,44
2. und 3. Tag.	kein Harn	—	—	—
4. Tag.	750	3,165	0,225	14
5. «	400	1,600	0,124	12,9
Das Thier erhält 4,9 gr. Morphin- schwefelsäure in einem halben Pfund Fleisch.				
6.—8. Tag.	kein Harn	—	—	—
9. Tag.	1075	4,234	0,722	5,8
10. «	600	1,900	0,199	9,33
Das Thier wird von da ab mit Milch und Fleisch gefüttert.				
12. Tag.	800	2,720	0,272	10

Nach der Einführung von Morphin und Morphinschwefelsäure in den Organismus steigt also die Quantität der Aetherschwefelsäuren im Verhältniss zu der Schwefelsäure in den Sulfaten im Harn unverkennbar. Ganz besonders ist dieses deutlich in dem letzten Versuche, wo in Folge des Hungerns die Verhältnissziffer A : B allmählig steigt (9,44, 11,0, 12,9) nach Einführung der Morphinschwefelsäure aber plötzlich bedeutend erniedrigt wird (A : B 5,8).

Die Annahme, dass im letzten Falle die Steigerung davon herrührte, dass die Morphinätherschwefelsäure mit Fleisch zusammen gereicht worden war, ist schon deshalb ausgeschlossen, weil das Gewicht des letzteren nicht mehr als  $\frac{1}{2}$  Pfund betrug, und weil ferner, — als das Thier in den darauffolgenden Tagen zu hungern aufhörte und seine gewöhnliche Fleischportion (2 Pfund Fleisch) wieder erhielt — die relative Quantität der Aetherschwefelsäuren eine viel geringere war, (11. und 12. Tag A : B = 9,33, 10,0).

Eine Ausscheidung von Morphin in dem Harn in der Gestalt von Morphinätherschwefelsäure findet, wie aus den oben angeführten Versuchen zu ersehen ist, nicht statt; wir haben nicht einmal die geringsten Spuren der Morphinätherschwefelsäure im Harn erhalten können; folglich wird die Vermehrung der Aetherschwefelsäuren nicht direkt durch das Morphin, sondern durch andere Körper hervorgerufen, welche wahrscheinlich Umwandlungsprodukte des Morphins darstellen. Dadurch ist es erklärlich, dass das Morphin in den Harn nur in unbedeutenden Spuren übergeht.

Zieht man die Untersuchungen von Baumann in Betracht, welche lehrten, dass fast alle Phenole in dem Organismus zu Aetherschwefelsäuren umgewandelt werden und ferner, dass Morphin ein phenolartiger Körper ist, — so ist das beschriebene Verhalten des Morphins im Organismus leicht zu deuten. Dieses ist also in einer gewissen Beziehung ähnlich dem des Tyrosins, welches im Organismus vollständig umgewandelt wird, dabei in wechselnden Mengen Produkte

liefert, welche als Aetherschwefelsäuren in den Harn über-  
treten (Brieger<sup>1</sup>), Blendermann<sup>2</sup>), Schotten<sup>3</sup>).

Welcher Art die in den Harn übergehenden Umwand-  
lungsprodukte des Morphins seien, diese Frage haben wir  
nicht weiter verfolgt, da sie sich nicht auf den uns vor-  
liegenden Gegenstand der Untersuchung bezieht.

Ueberblickt man die über das Verhalten von Morphin  
und Morphinschwefelsäure im Organismus gewonnenen Er-  
fahrungen, so ergibt sich zunächst das auffallende Faktum,  
dass das Morphin, wenn auch in geringen Mengen, regel-  
mässig in den Harn übergeht, während selbst nach grossen  
Dosen von Morphinschwefelsäure weder diese, noch auch  
Morphin in Spuren im Harn auftritt. Dass die Morphinschwefelsäure selbst zur Resorption gelangt und in eine oder  
mehrere noch unbekannte Aetherschwefelsäuren im Organismus  
umgewandelt worden ist, geht aus der beträchtlichen Steigerung  
der Aetherschwefelsäureausscheidung mit grosser Wahr-  
scheinlichkeit hervor. Diese Thatsache ist an sich auffällig, weil in  
einer grösseren Zahl von Fällen die Aetherschwefelsäure-  
verbindungen (vergl. Schotten, l. c.) beständiger sind als die  
ursprünglichen Körper.

#### VI. Vergleichung der Wirkung des Phenols und des phenolschwefelsauren Kaliums.

Dank den Arbeiten von Hoppe-Seyler<sup>4</sup>), Huse-  
mann<sup>5</sup>), Salkowski<sup>6</sup>), Arthur Christiani<sup>7</sup>) u. A. ist  
die toxische Wirkung des Phenols auf den thierischen Orga-  
nismus ziemlich genau bekannt. Wird Carbonsäure in den  
Organismus, sei es durch die Haut oder durch den Magen  
eingeführt, so wird dieselbe schnell resorbirt und hat eine  
Vergiftung des Thieres zur Folge. Diese spricht sich darin

1) Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. II, S. 228.

2) Ebendasselbst, Bd. VI, S. 234.

3) Ebendasselbst, Bd. VII, S. 23.

4) Pflüger's Archiv, Bd. V, S. 470.

5) Deutsche Klinik 1870 und 1871.

6) Pflüger's Archiv, Bd. V, S. 335.

7) Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. II, S. 273.

aus, dass das Thier die Fähigkeit verliert, spontane Bewegungen auszuführen, in einen soporösen Zustand verfällt; aber zur selben Zeit wird die Reflexerregbarkeit des Rückenmarks erhöht, eine Reizung der Haut löst heftige, krampfartige Contracturen und selbst Tetanus aus. Uebrigens ändert sich bald dieser Zustand, indem die Erregbarkeit herabgesetzt und schliesslich das Rückenmark paralytisch wird (vor dem Tode); die Contraktionen des Herzens werden schwach; die Erregbarkeit der Muskeln und Nerven sinkt; das Blut wird flüssig und blauroth; der Blutdruck steigt anfangs, dann aber fällt er; die kleinen Arterien werden dilatirt; die Athmung wird unregelmässig und oberflächlich.

Die Vergiftungserscheinungen repräsentiren bei allen Thieren ein und dasselbe Bild; die tödtliche Dosis für Frösche ist = 0,2 bis 0,3 dgr. — Kaninchen = 0,3 bis 0,5 gr. — Katzen = 0,5 gr. — Hunde = 2,5 gr. — erwachsene Menschen = 10 bis 20 gr. (Ummethun<sup>1</sup>).

Die Phenylätherschwefelsäure, welche synthetisch von Baumann<sup>2</sup>) dargestellt worden ist, besitzt innerlich gereicht, gar keine (Baumann) oder höchstens eine sehr schwache giftige Wirkung. Daher können grosse Mengen von Carbonsäure vom Organismus ertragen werden, wenn dieselben allmählig und in kleinen Dosen gereicht werden, wie dies die Untersuchungen Baumann's und Herter's<sup>3</sup>) gezeigt haben.

Baumann und Herter stellten ihre Versuche an warmblütigen Thieren an, die Aetherschwefelsäure der Phenole wirkt aber auf Frösche anders, als auf warmblütige Thiere, wie dies aus folgenden Versuchen ersichtlich ist.

Da Phenol ( $C_6H_5HO$ ) ein Atomgewicht von = 94 hat und phenolätherschwefelsaures Kali ( $C_6H_5.OKSO_3$ ) = 212, so haben wir folglich auf 1 gr. Phenol 2,255 gr. phenylätherschwefelsaures Kali genommen.

1) Nothnagel und Rossbach: Arzneimittellehre 1880, S. 424.

2) Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. II, S. 335.

3) Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. II.

Phenol.	Phenolätherschwefelsaures Kali.
Um 11 Uhr Morgens wurden 0,040 gr. Phenol einem Frosche subcutan gereicht.	Um 11 Uhr Morgens sind einem Frosche subcutan 0,090 gr. phenolätherschwefelsauren Kalis gereicht worden.
Nach 10 Minuten bewegt sich der Frosch noch ganz gut und beantwortet die Reflexe, wenn auch die Bewegungen im Vergleich mit dem Normalen verlangsamt sind.	Nach 10 Minuten bewegt und verhält sich der Frosch ganz wie ein gesunder.
Nach 30 Minuten. Der Frosch kann nur mit Mühe, auf den Rücken gelegt, seine normale Stellung wieder einnehmen; die willkürlichen Bewegungen sind ausgesprochen verlangsamt; zeitweise treten spontane Krämpfe einzelner Muskelgruppen auf; bei einem mechan. Reize kommen immer diese spontanen Krämpfe sehr deutlich zum Vorschein.	Die willkürlichen Bewegungen sind etwas verlangsamt; auf d. Rücken gelegt, nimmt der Frosch leicht und schnell seine normale Stellung wieder ein.
Nach 1 Stunde. Der Frosch liegt unbeweglich auf dem Rücken, und mechanische Reize vermögen nicht mehr Reflexerscheinungen auszulösen.	Das Thier verhält sich wie ein normales.
Nach 2 Stunden. Das Thier ist todt.	Der Frosch verhält sich wie ein gesunder.

Einem Frosche sind subcutan 0,060 gr. in einer 2-procentigen Phenollösung gereicht worden, dieser Lösung wurde eine entsprechende Quantität Kalisulfat zugesetzt, d. h. eine solche Quantität Kali, wie sie in der, dem anderen Frosche gereichten Portion phenolätherschwefelsauren Kalis enthalten ist: dem anderen Frosche sind 0,135 gr. phenolätherschwefelsauren Kalis gereicht worden.

## Phenol.

## Phenolätherschwefelsaures Kali.

Nach 15 Minuten.

Der Frosch befindet sich in einem soporösen Zustand; ist beinahe todt; er reagirt nicht auf die heftigsten mechanischen Reize.

Nach 30 Minuten.

Das Thier ist todt.

Der Frosch bewegt sich ganz gut, und reagirt vollkommen auf Reflexe.

Die Bewegungen sind bedeutend verlangsamt, das Thier dreht sich jedoch noch selbst vom Rücken um; mechanische Reize lösen reflectorische Zusammenziehungen der Muskeln aus, doch etwas schwächer als im Normalzustand.

Nach 50 Minuten.

Der Frosch liegt bewegungslos auf dem Rücken und kann selbst nach den heftigsten Reizen nicht die normale Stellung einnehmen.

Nach 2 Stunden.

Der Frosch liegt bewegungslos auf dem Rücken, aber reagirt schwach auf heftige Reize mit Zusammenziehung einzelner Muskelgruppen.

Nach 3 Stunden.

Das Thier hat sich selbst vom Rücken umgedreht und einige kleine Sprünge ausgeführt, darauf sitzt es unbeweglich auf ein und derselben Stelle u. reagirt schwach auf mechanische Reize.

Nach 5 Stunden.

Auf den Rücken gelegt, kann sich das Thier selbst nicht umdrehen, und reagirt schwach auf Reflexe.

Nach 6 Stunden.

Der Frosch reagirt stärker als vorher auf Reflexe und dreht sich, wenn auch mit Mühe, nach mechanischen Reizen vom Rücken um.



Phenol.	Phenylätherschwefelsaures Kali.
	<p>Nach 7 Stunden  Auf den Rücken gelegt, vermag der Frosch selbst seine normale Haltung wieder einzunehmen und schien sich zu erholen. Am folgenden Tage war er todt.</p>

Solche Versuche, welche in grosser Anzahl an Fröschen angestellt worden sind, haben nun ergeben, dass die Phenylätherschwefelsäure gleichwohl für Frösche giftig ist, wenn auch in viel geringerem Grade als das Phenol; die Giftwirkung äussert sich darin, dass der Frosch ruhig wird und nicht die dargebotene Gelegenheit benutzt, um spontane Bewegungen auszuführen oder dieselben sind, wenn er sie ausführt, etwas langsam und ungeschickt; zuweilen wurde gleich nach Darreichung des Giftes Paralyse der hinteren Extremitäten beobachtet; aber dann richtet sich das Thier wieder auf und wird normal; das ist der leichte Grad der Vergiftung. Nach grossen Dosen verliert der Frosch vollkommen die Fähigkeit sich zu bewegen; auf den Rücken gelegt, verharret er unbeweglich in dieser Lage, selbst nach heftigen mechanischen oder chemischen Reizen. Allein nach etwa 2—3 Stunden fängt das Thier wieder an sich aufzurichten und kehrt zur Norm zurück. Noch grössere Dosen rufen den Tod des Thieres hervor.

Demnach wirkt die Phenylätherschwefelsäure auf Frösche anders, als auf warmblütige Thiere, und verhält sich in dieser Hinsicht sehr ähnlich dem Benzol, welches von den höheren Thieren in grossen Quantitäten (Perrin) ohne Nachtheil aufgenommen werden kann, für die niederen Thiere (z. B. Insekten, Trichinen) aber ein heftiges Gift ist; nach Christiani<sup>1)</sup> zeigten drei Frösche, welche in  $\frac{1}{2}$  Liter Wasser, dem 5 Tropfen Benzols zugesetzt waren, gesetzt wurden, nach 10 Minuten erhöhte Reflexerregbarkeit und bald darauf paralytische Erscheinungen.

<sup>1)</sup> Christiani: Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. II.

## VII. Pyrogallol, Phloroglucin und pyrogallolmonätherschwefelsaures Kali.

Die Giftigkeit des Pyrogallols steht im Zusammenhange mit seiner Fähigkeit, in hohem Masse Sauerstoff zu absorbieren. In den Organismus gebracht, wirkt dasselbe daher schnell und scharf ausgesprochen zerstörend auf die Blutkörperchen; aus diesem Grunde tritt einerseits Methämoglobinurie auf, andererseits wird die Erneuerung des Blutes unmöglich gemacht. Der Tod tritt schnell nach Erbrechen, blutigem Stuhlgang und Urin, bei starkem Sinken der Körpertemperatur, bei allgemeiner Betäubung und Gefühllosigkeit ein. Bei dem äusseren, wie inneren Gebrauche dieses Mittels sind die Vergiftungserscheinungen dieselben.

Phloroglucin  $C_6H_3(OH)_3$  ist gleichfalls 3fach hydroxyliertes Benzol und der Unterschied zwischen beiden besteht nur darin, dass die relative Stellung der Hydroxylgruppen im Benzol eine andere ist als beim Pyrogallol.

Welcher Unterschied in der physiologischen Wirkungsweise zwischen Phloroglucin und Pyrogallol einerseits, und Monätherschwefelsäure des Pyrogallols andererseits besteht, zeigt folgendes Beispiel:

Zwei an Gewicht gleichen Fröschen sind subcutan injicirt worden, dem einen 3 ccm. einer 2 procentigen Pyrogallollösung, dem andern gleichfalls 3 ccm. der Lösung einer äquivalenten Menge von pyrogallolmonätherschwefelsaurem Kali (Pyrogallol  $C_6H_3(OH)_3 = 126$ , pyrogallolmonätherschwefelsaures Kali  $C_6H_3(OH)_2OKSO_3 = 244$ ); der Pyrogallollösung wurde auch eine entsprechende Quantität schwefelsauren Kalis zugesetzt.

Pyrogallol.	Monopyrogallolätherschwefelsaures Kali.
Nach 10 Minuten. Der Frosch vermag sich nicht vom Rücken umzudrehen, um seine normale Haltung wieder ein-	Der Frosch führt willkür. Sprünge aus, wenn dieselben auch langsam und ungeschickt sind: auf

Pyrogallol.	Monopyrogallolätherschwefelsaures Kali.
<p>zunehmen; die krampfhaften Zuckungen der einzelnen Muskelgruppen sind deutlich ausgesprochen.</p>	<p>den Rücken gelegt, nimmt er sofort seine gewöhnliche Haltung wieder ein; er reagirt gut auf Reize.</p>
<p>Nach 15 Minuten.</p>	
<p>Die heftigsten Reize bleiben unbeantwortet; das Thier liegt auf dem Rücken.</p>	<p>Die willkürlichen Bewegungen sind noch wie vorher erhalten, das Thier reagirt auf Reize.</p>
<p>Nach 30 Minuten.</p>	
<p>Das Thier liegt unbeweglich auf dem Rücken; es erwiedert die heftigsten Reize nur mit kurzen, fibrillären Muskelzuckungen.</p>	<p>Der Frosch reagirt auf Reize, ganz wie ein gesunder; die willkürlichen Bewegungen gehen jetzt besser von Statten als in der ersten Zeit nach der Vergiftung.</p>
<p>Nach 50 Minuten.</p>	
<p>Das Thier ist todt.</p>	<p>Das Thier führt ziemlich grosse, schnelle Sprünge aus, es bleibt nicht auf dem Rücken liegen; die Reflexe sind vollkommen erhalten.</p>
	<p>Nach 5 Stunden verhielt sich das Thier noch ganz ebenso.</p>
<p>Bei einem 2. Versuche erhält das eine Thier 0,040 gr. Phloroglucins, ein anderes 0,120 gr. pyrogallolmonätherschwefelsauren Kalis.</p>	

Phloroglucin.	Pyrogallolmonätherschwefelsaures Kali.
<p>Nach 30 Minuten.</p>	
<p>Der Frosch liegt vollkommen unbeweglich auf dem Rücken; zeitweise treten krampf. Zuckungen auf; auf das heftigste Kneifen reagirt er nicht und vermag sich nicht vom Rücken umzudrehen.</p>	<p>Der Frosch führt langsame, ungeschickte, willkürliche Bewegungen aus; er reagirt auf Reize.</p>
<p>Nach 1 Stunde.</p>	
<p>Das Thier ist todt.</p>	<p>Der Frosch dreht sich nur mühsam vom Rücken um, um seine normale Stellung wieder einzunehmen, reagirt gut auf Reize.</p>

Phloroglucin.	Pyrogallolmonätherschwefelsaures Kali.
---------------	--

Nach 3 Stunden.

Der Frosch liegt auf dem Rücken, aber dreht sich noch selbst nach heftigen Reizen um und macht langsame, unbedeutende Sprünge.

Nach 6 Stunden

Die spontanen Bewegungen sind erhalten, wenn sie auch äusserst träge erscheinen; das Thier reagirt ganz gut auf Reize.

Aus solchen oft wiederholten Versuchen geht hervor, dass pyrogallolmonätherschwefelsaures Kali weniger giftig für Frösche ist, als Phloroglucin oder Pyrogallol. Allein pyrogallolätherschwefelsaures Kali ist giftiger, als phenolätherschwefelsaures Kali; während Dosen von pyrogallolätherschwefelsauren Kali deutlich die Fähigkeit herabsetzen spontane coordinirte Bewegungen auszuführen, sowie den Körper im Gleichgewicht zu erhalten, und ferner die Reflexe erniedrigen, rufen ganz ebensolche Dosen der Phenolätherschwefelsäure bei Thieren keine erhebliche Abweichung von der Norm hervor.

#### VIII. Resorcin und resorcindiätherschwefelsaures Kalium.

Resorcindiätherschwefelsaures Kali =  $C_6H_4 \begin{matrix} O-SO_2-OK \\ O-SO_2-OK \end{matrix}$   
 hat ein Atomgewicht = 346, und Resorcin =  $C_6H_4(OH)_2$  = 110; dementsprechend sind auch die Lösungen bereitet worden; ausserdem ist, da im diätherschwefelsauren Kali in 1 gr. der Substanz = 0,283 gr. Kali enthalten sind, der Resorcinlösung eine entsprechende Menge schwefelsaures Kalium zugesetzt worden. Folgendes ist einer der Versuche:

Einem Frosche sind von einer 1procentigen Resorcinlösung (zusammen mit schwefelsaurem Kali) 2 ebem., einem anderen Frosche gleichfalls 2 ebem. einer entsprechenden Resorcindiätherschwefelsäurelösung injicirt worden.

## Resorcin.

## Resorcin-diätherschwefelsäure.

Nach 5 Minuten.

Das Thier befindet sich in soporösem Zustande, liegt vollkommen unbeweglich auf dem Rücken und erwiedert die heftigsten Reize nicht einmal mit den geringsten Bewegungen.

Nach 15 Minuten.

Das Thier starb.

Die willkürlichen Bewegungen sind bedeut. verlangsamt, aber gleichwohl vermag der Frosch noch zu springen, wenn ein mechanischer Reiz ausgeführt worden ist.

Das Thier kann nicht auf dem Rücken gehalten werden und führt willkürliche Sprünge aus.

Nach 1 Stunde macht das Thier spontane Bewegungen; die Reflexe sind erhalten, wenn auch etwas schwächer als normal.

Nach 2 Stunden verhält sich das Thier noch ganz ebenso. Es sind nun noch 3 cem, einer Lösung von Resorcin-diätherschwefelsäure injicirt worden. Gleich nach der Einspritzung macht der Frosch ungewöhnlich schnelle Sprünge.

Nach 10 Minuten liegt das Thier, — nachdem es bereits das Vermögen spontaner Bewegungen verloren hat, — unbeweglich auf dem Rücken; es reagirt sehr schwach auf die allerstärksten Reize.

Nach 2 Stunden dasselbe.

Am folgenden Tage wurde das Thier noch lebend vorgelunden.

Aus ähnlichen Versuchen haben wir die Ueberzeugung gewonnen, dass schon 1 cem. der oben beschriebenen Resorcinlösung mit schwefelsaurem Kali schnell das Thier tödtet, indem dieselbe gleich nach der Einspritzung unter die Haut eine allgemeine Paralyse hervorruft, während die Wirkung des resorcin-diätherschwefelsauren Kaliums sich auf das in demselben enthaltene Kali gründet: Controlthiere, welche

nur mit reinem schwefelsaurem Kali vergiftet worden waren, lieferten dasselbe Bild, wie die Thiere, welche mit resorcin-diätherschwefelsaurem Kalium vergiftet worden sind.

Aehnliche vergleichende Versuche haben wir mit dem Phenol, Resorcin und Phloroglucin angestellt. Unter diesen Körpern erwies sich Phloroglucin als der giftigste und Phenol, wie dies aus dem weiter unten angeführten Beispiele ersichtlich ist, weniger giftig.

Dreien grossen Fröschen sind subcutan 30 mgr., dem einen Phenol, dem zweiten Resorcin und dem dritten Phloroglucin eingespritzt worden.

Phloroglucin.	Resorcin.	Phenol.
Nach 10 Minuten. Die willkürlichen Bewegungen sind erschwert, doch vermag der Frosch nicht auf dem Rücken zu liegen; nach einem mechanisch. Reiz führt er kleine, ungeschickte Sprünge aus.	Der Frosch macht scharf krampfhaftige Bewegungen und liegt unbeweglich auf dem Rücken.	Das Thier liegt bewegungslos auf d. Rücken und vermag nur nach heftigen mechanischen Reizen seine normale Haltung einzunehmen; Sprünge kann es jedoch nicht mehr ausführen.
Nach 20 Minuten. Der Frosch liegt vollständig unbewegl. auf dem Rücken; die heftigsten Reize werden nicht beantwortet; das Thier ist fast todt.	Der Frosch liegt unbeweglich auf d. Rücken; Reize rufen Tetanus hervor.	Dasselbe wie vorher.
Nach 50 Minuten. Das Thier ist todt.	Der Frosch liegt auf dem Rücken; die Reflexerregbarkeit ist vollständig erhalten.	Der Frosch bleibt nicht auf dem Rücken liegen; bei vorhandener Gelegenheit führt er Sprünge aus.
Nach 4 Stunden.	Der Frosch befindet sich im Zustande der Prostration und reagirt nicht auf die heftigsten Reize.	Die Fähigkeit willkürlicher Bewegungen ist bei dem Frosche, wie bei einem vollständig gesunden, erhalten.

Phenol übt gleich nach seiner subcutanen Verabreichung eine stärkere Wirkung aus, als Phloroglucin; denn in Folge von Phenol verliert der Frosch sofort seine Fähigkeit, willkürliche Bewegungen auszuführen, während Phloroglucin viel später zu wirken anfängt.

Dagegen aber ändert sich später das Bild vollkommen: während das Thier sich von Phenol erholte, wurde es von gleichen Dosen Phloroglucin und zwar bei Weitem schneller als vom Resorcin getödtet.

Wirft man jetzt einen allgemeinen Blick auf alle oben angeführten Versuche mit Morphin und Morphinätherschwefelsäure, mit Phenol und Phenolätherschwefelsäure, mit Pyrogallol und Pyrogallolätherschwefelsäure, mit Resorcin und Resorcindiätherschwefelsäure, so muss man zum Schlusse gelangen, dass die Giftigkeit dieser Körper eng verknüpft ist mit den in ihnen enthaltenen Hydroxylgruppen; denn vertauscht man letztere mit der indifferenten Schwefelsäuregruppe, so erhält man Gifte, welche bei Weitem schwächer sind und, wie dies beim Morphin und der Morphinätherschwefelsäure der Fall war, ihre frühere Natur ganz und gar verändern.