

~~D. 196552~~

D. 121625

~~8. 11.~~

~~293~~ 291

294

167

D. 121625 Ueber den

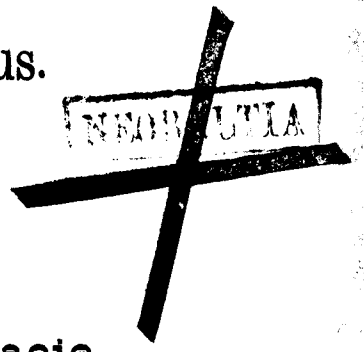
# Verbleib des Morphins

im  
tierischen Organismus.

Tartu Riikliku Ülikooli  
Raamatukogu  
196552

No. 291.  
Eigentum des  
Philister - Vereins  
der Neobaltia.

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines



**Magisters der Pharmacie**

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserlichen Universität  
zu Jurjew

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

**Eduard Marquis.**

No. 24  
Eigentum des  
Philister - Vereins  
der Neobaltia.

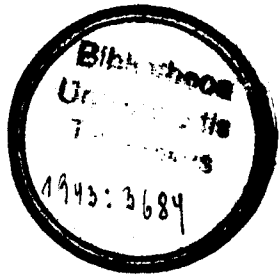
Ordentliche Opponenten:

Priv.-Doc. Mag. N. Kromer. — Prof. Dr. W. v. Tschisch. — Prof. Dr. R. Kobert.

Jurjew (Dorpat).

Druck von H. Laakmann's Buch- und Steindruckerei.  
1896.

См. № 1000  
1896



Печатано съ разрѣшенія медицинскаго факультета ИМПЕРАТОРСКАГО Юрьевскаго Университета.

Юрьевъ, 16 Марта 1896 г.  
№ 337.

Деканъ: А. Игнатовскій.

Meinen lieben Eltern

Beim Scheiden von der alma mater ist es mir eine angenehme Pflicht meinen hochverehrten Lehrern der physiko-mathem. Fakultät für die mir zu Teil gewordene wissenschaftliche Ausbildung meinen Dank abzustatten.

Herrn Prof. Dr. R. Kobert, dem ich das Thema meiner vorliegenden Arbeit verdanke und der in liebenswürdigem Entgegenkommen mich bei derselben mit Rat wesentlich unterstützt hat, sage ich meinen herzlichen Dank; ebenso auch Herrn Prof. Dr. G. Dragendorff unter dem ich als Assistent im pharmaceutischen Institut meine Ausbildung erhalten habe.

## Einleitung.

Das Alkaloid Morphin  $C_{17}H_{21}NO_4$  hat in der Chemie hauptsächlich auf zwei Gebieten zahlreiche, jedoch noch nicht abgeschlossene Arbeiten veranlasst. Erstens ist es das Studium der Abscheidung und Wiedererkennung des Morphins nach Einführen desselben in den Organismus von Menschen und Tieren, zweitens das der Constitution des genannten Alkaloids.

Auf die Bitte um ein Thema zur Dissertation schlug mir Herr Prof. K o b e r t vor die erste oben gestellte Frage: «über den Verbleib des Morphins im Organismus» experimentell näher zu behandeln.

Ich glaube die Angaben der recht bedeutenden Litteratur über die Constitution des Morphins in Folge dessen übergehen zu können, da es dieselben hier anzuführen mich zu weit führen würde, obwohl sie für die Frage des physiologisch-chemischen Verhaltens natürlich nicht ohne Belang sind. Das Morphin, betreffs dessen Vorkommen, Löslichkeitsverhältnisse gegen verschiedene Aufnahme Flüssigkeiten, und dessen andere chemischen Eigenschaften ich auf D r a g e n d o r f f's Erm. d. G. (1895), und betreffs dessen physiologische, therapeutische und toxische Wirkung ich auf K o b e r t's<sup>24)</sup> Pharmakotherapie und Intoxikationen verweisen will, spielt im menschlichen Leben eine grosse Rolle, einerseits als therapeutisches, andererseits als Vergiftungs-Mittel. Wie häufig gerade Morphin als Vergiftungsursache uns entgegentritt, davon giebt T e e g a r t e n<sup>45)</sup> in einem von ihm in Petersburg gehaltenen Vortrag (1887) uns ein anschauliches Bild. Gestützt auf statistische Angaben führt genannter Autor in demselben an, dass wie Arsen unter

den anorganischen Substanzen, so unter den organischen das Morphin die meisten Vergiftungen verursacht hat, sei es als solches, in Form von Opium, oder von dessen Präparaten. Es ist demnach begreiflich, dass die Frage nach dem physiologisch-chemischen Verhalten des Morphins ein Gegenstand vielfacher Forschung war und noch ist, da die einschlägige Litteratur angefangen von Lassaigne (1824) bis zur Jetztzeit uns keine genügende Antwort auf dieselbe giebt. Auch ich bestrebe mich durch Untersuchungen der Lösung dieser Morphinfrage näher zu treten; in wie weit ich das vermochte, möge aus dem Folgenden sich erweisen.

## I. Morphin-Abscheidungsmethoden neuerer Zeit.

Dragendorff's Methode, die Kauzmann<sup>23)</sup> anwendete:

Die feinerkleinerten Objecte werden mit schwefelsäurehaltigem Wasser gut angerührt, 12—24 Stunden bei 60°--80° C. digerirt, colirt, ausgepresst und der Rückstand nochmals auf die angegebene Weise behandelt. Alle vereinigten Auszüge engt man nach möglichstem Abstumpfen der Säure vermittelt Ammoniak auf 1—4 Unzen Flüssigkeit ein. Hierauf wird Alkohol zugesetzt, die Mischung 24 Stunden stehen gelassen, dann wird filtrirt und der Alkohol abdestillirt. Nach Erkalten der zurückbleibenden Flüssigkeit, wobei Fette und andere unlösliche Substanzen abgeschieden und durch ein mit Wasser benetztes Filter filtrirt werden, schüttelt man dieselbe tüchtig (saure Reaction) mit Amylalkohol ( $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$  Vol.), bringt die Flüssigkeit zum Abstehen in den Scheidetrichter und wiederholt das Ausschütteln der abgezogenen wässerigen Flüssigkeit noch zwei Mal mit stets neuen Amylalkoholmengen. Hierauf wird die Flüssigkeit stark erwärmt, mit Ammoniak übersättigt und wiederum mehrmals mit Amylalkohol ausgeschüttelt. Letzere vereinigte Auszüge reinigt man durch Schütteln mit destillirtem Wasser und führt das Alkaloid dann wiederum durch Schütteln jedoch mit viel schwefelsäurehaltigem Wasser in letzteres über. Diese saure Flüssigkeit wird auf ein kleines Vol. eingedampft, mit Amylalkohol ausgeschüttelt, durch Ammoniakzusatz alkalisch gemacht und wieder mehrere Mal mit dem genannten Mittel ausgeschüttelt. Nach Vereinigung letzterer Auszüge folgt eine Filtration derselben durch ein trocknes Fil-

ter, ein Abdestilliren des grössten Theils des Amylalkohols, der Rest wird auf Glasschälchen zur Trockne gebracht. Mit dem Rückstande (Autors Worte) lassen sich sofort Reactionen vornehmen, man kann jedoch vorher noch um ev. unlösliche Stoffe zu entfernen, den Rückstand mit etwas verdünnter Schwefelsäure aufnehmen und erstere abfiltriren. Bei seinen letzten Tier-Vergiftungsversuchen hatte **K a u z m a n n** bei Behandlung der betreffenden Organe die oben beschriebene Überführung des Morphins aus alkalischem Amylalkohol in saures Wasser meist unterlassen; er reinigte dadurch, dass er die Amylalkoholauszüge eindunstete, den Rückstand, um nicht-lösliche Beimengungen zu entfernen, sofort 3—4 mal mit wenig schwefelsäurehaltigem Wasser aufnahm, jedes Mal filtrirte und dann Reactionen anstellte.

**S c h e i b e**<sup>40)</sup> schlägt folgendes Verfahren vor: die zerkleinerten Leichenteile werden mit säurehaltigem Wasser extrahirt, (Harn und andere Flüssigkeiten werden vorher durch Eindampfen concentrirt), die vereinigten Auszüge filtrirt und bis zur Syrupconsistenz eingedampft. Das weitere Verfahren seiner Abscheidung ist bis zur Ausschüttelung des Morphins in den Hauptpunkten dasselbe wie das bei **D r a g e n d o r f f** angegebene. **S c h e i b e** gebraucht zum Ausziehen des Morphins nicht ammon. Amylalkohol, sondern ein Gemisch von 10 Theilen Aether und 1 Teil Alkohol 95°, welches er der wässerigen, vorher eingedunsteten, dann mit verdünnter Säure aufgenommenen und filtrirten Flüssigkeit hinzusetzt, hierauf mit Ammoniak übersättigt und dann das Alkaloid ausschüttelt.

#### a. Methoden für besondere Organe, Sekrete und Exkrete.

Gehirn, Nervenmasse, Leber, auch dickflüssigen Magen- und Darminhalt, ebenfalls Faecalsubstanzen lässt **D r a g e n d o r f f** im Mörser gleichmässig zerkleinern und dann wie Blut (siehe daselbst) behandeln.

**M a r m é**<sup>33)</sup> empfiehlt für Leber, Lungen, Nieren, Gehirn folgendes Verfahren: das betreffende, mit Salzsäure angesäuerte,

fein zerhackte Object wird warm extrahirt, colirt, ausgepresst; die Colaturen werden wie Harn (siehe daselbst) weiter behandelt, jedoch mit dem Unterschiede, dass der von Spiritus befreite saure wässerige Rückstand vor der Filtration mit einer Mischung von gleichen Raumteilen Aether und Chloroform geschüttelt werden muss.

#### 1. Für Blut.

**L a n d s b e r g**<sup>28)</sup> gebraucht um Morphin aus Blut zu isoliren dieselbe Methode, die er beim Harn anwendet (siehe daselbst).

**M a r m é** setzt zu dem zu untersuchenden Blute Glaubersalz hinzu, säuert mit Essigsäure an und kocht auf. Das klare Filtrat wird bis zum Auskrystallisiren des Glaubersalzes verdampft, Spiritus hinzugesetzt, ausgezogen, filtrirt, eingedunstet, und der saure wässerige Rückstand mit Amylalkohol weiter behandelt (siehe Harn).

**D r a g e n d o r f f** säuert das Blut mit  $H_2SO_4$  an; es wird hierauf dasselbe stark geschüttelt, nach 1—2 Stunden mit 4—5 Theilen Alkohol versetzt, 12—24 Stunden das Gemisch macerirt und endlich filtrirt. Das Filtrat wird dann nach seinem oben (pag. 9) angegebenen Gang weiter behandelt. Die Hauptsache, bemerkt Autor, ist hier im Alkohol eine möglichst feine Verteilung der bezüglichen Körperteile (Blut, Hirn etc.) zu erlangen. Auch das Blut giebt nur dann ein sicheres Resultat, wenn es mit Alkohol ein ganz feinkörniges Coagulum gebildet hat, von dem der Weingeist sich leicht abfiltriren lässt.

**T a u b e r**<sup>44)</sup>: das Blut wird auf das Vierfache mit Wasser verdünnt, mit Essigsäure schwach angesäuert und durch Kochen zur Coagulation gebracht. Darauf colirt man, wäscht mit angesäuertem Wasser den Rückstand aus, versetzt das Filtrat mit Bleiessig und wäscht den sich bildenden Niederschlag zuerst mit Wasser, dann 95° Alkohol aus. Das Filtrat wird von Alkohol befreit, mit Schwefelwasserstoff das anwesende Blei entfernt, die Lösung mit ammoniak. Amylalkohol ausgeschüttelt, letzterer verdampft, der Rückstand in wenig Wasser aufgenommen und das Morphin durch feingepulvertes Natronbicarbonat ausgeschieden.

## 2. Für Speichel.

Um aus Speichel oder Magensaft Morphin zu erhalten, versetzt Marmé<sup>33)</sup> dieselben gewöhnlich erst mit dem vielfachen Vol. Spiritus, filtrirt und behandelt weiter wie bei Harn (siehe daselbst).

Rosenthal<sup>39)</sup> dunstet den Speichel ein, erhitzt einige Zeit den Rückstand nach Zusatz von Alkohol und etwas Weinsäure unter Umrühren mit einem Glasstabe, filtrirt den Alkohol und verdunstet denselben. Dann erst folgt er — wie er sagt — dem von Autenrieth (Auffindung der Gifte) vorgeschriebenen Weg, alkalisirt nun den mit Wasser aufgenommenen Verdunstungsrückstand mit Ammoniak und schüttelt öfters mit Chloroform aus.

## 3. Für Faeces.

Marmé<sup>33)</sup>: Zur Untersuchung der Faeces von Tieren und Menschen, sind die Dejectionen im Luftbade rasch zu trocknen; sie werden dann gepulvert, mit salzsäurehaltigem Spiritus warm extrahirt, filtrirt und der Filtrerrückstand ausgewaschen. Es wird der Spiritus hierauf unter Wasserzusatze verdunstet, der wässrige Rückstand nach völliger Abkühlung filtrirt, das saure Filtrat zuerst mit der Mischung aus gleichen Teilen Aether und Chloroform und darnach mit Amylalkohol weiter behandelt (siehe Harn).

Neumann's<sup>34)</sup> Methode ist theils die, welche Tauber zur Abscheidung des Morphins aus Faeces benutzte. Ebendasselbst sind auch einige Ergänzungen Neumann's angeführt.

Tauber<sup>44)</sup>: die Faeces werden lufttrocken gemacht, fein zerrieben und mit salzsäurehaltigem destillirtem Wasser auf dem Dampfbade digerirt. Die unlöslichen Rückstände z. B. Fett, Verunreinigungen, Haare, Sand etc. werden abfiltrirt, das Filtrat fast bis zur Trockne eingedampft, mit Alkohol aufgenommen, und nach längerem Stehen filtrirt. Behufs Entfärbung setzt man Bleiessig hinzu, filtrirt, wäscht mit Wasser, dann mit Alkohol den Niederschlag aus, und entbleit mit Schwefelwasserstoff. Man dunstet das Filtrat ein, nimmt den Rückstand mit Wasser auf,

setzt Natrium bicarbonicum hinzu und wägt den hier erhaltenen Niederschlag. Tauber glaubte in letzterem fast nur Morphin gefunden zu haben. Neumann<sup>34)</sup>, der dessen Methode controlirte, erhielt ebenfalls einen Niederschlag, Morphin fand sich jedoch nicht vor. Neumann erhielt jedoch im alkalisch reagirenden Filtrat des mit Natrium bicarbonicum gefällten Niederschlages nach Ansäuern mit Salzsäure, dreimaligem Ausschütteln mit Amylalkohol hierauf mit Essigaether und Zusatz von überschüssiger Natronlauge in dem nun verdunsteten Rückstande nur qualitativ nachweisbare Morphinmengen.

Landsberg<sup>28)</sup> benutzte zur Morphinabscheidung aus den Faeces den Weg, welchen er für den Harn angegeben hat.

## 4. Für Harn.

Dragendorff schüttelt mehrmals die Harnmengen erst aus saurer Lösung (Schwefelsäure), dann aus alkalischer (Ammoniak) mit Amylalkohol aus. Letztere Auszüge werden weiterer (pag. 9) schon angegebener Behandlung unterzogen.

Der Dragendorff'schen Methode schlossen sich Kautzmann und Schneider<sup>42)</sup> an. Bornträger<sup>5)</sup> und Vogt<sup>47)</sup> benutzten den Otto-Dragendorff'schen Weg. Stolnikow<sup>48)</sup> benutzte gleichfalls Dragendorff's Gang, jedoch wählte er statt der Schwefelsäure die Salzsäure und digerirte die damit angesäuerte Harnmenge mehrere Stunden lang. Wormley<sup>49)</sup> engte den auch mit Salzsäure angesäuerten Harn auf ein kleines Volum ein, folgte aber dann dem Dragendorff'schen Weg.

Landsberg<sup>28)</sup> säuert den Harn mit Essigsäure an, ebenso Wislicenus<sup>48)</sup> und Eliassow<sup>14)</sup>; Burkart<sup>9)</sup> gebraucht zum Ansäuern Schwefelsäure, Marmé und Donath<sup>12)</sup>, auch Tauber und Neumann die Salzsäure; alle diese Autoren dampfen den Harn bis etwa Syrupconsistenz ein, ausser Marmé, der denselben vorsichtig auf  $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{20}$  Vol. und Donath, der auf ca.  $\frac{1}{10}$  Vol. einengen.

Den Verdampfungsrückstand zieht Landsberg mit starkem Alkohol aus. Nach Verjagen desselben wird der Rückstand in

Wasser gelöst und wieder angesäuert. Diese Lösung wird mit heissem Amylalkohol geschüttelt und weiter nach dem *Dragendorff'schen* Weg behandelt.

*Burkart* übergiesst den nicht bis zur Trockne abgedampften und erkalteten Harn mit 50–60 ccm absoluten Alkohols, lässt das Gemisch 2–3 Stunden unter mehrfachen Umrühren stehen, filtrirt, und behandelt den Filtrerrückstand nochmals mit absolutem Alkohol. Die beiden Filtrate werden bis zur Syrupconsistenz eingedampft, der abgekühlte Rückstand mit schwach angesäuertem (Schwefelsäure) Wasser extrahirt und nach 12 Stunden filtrirt. Man schüttelt bei 60°–80° C. so lange mit Amylalkohol, bis derselbe nichts mehr aufnimmt. Hierauf wird das Alkaloid nach Zusatz von Ammoniak und Erhitzen der Flüssigkeit auf 60°–80° C. in Amylalkohol übergeführt.

*Marmé* versetzt den erkalteten dünnflüssigen Harn nach und nach, um harziges Zusammenballen zu vermeiden, mit kleinen Quantitäten Spiritus von 0,83 Sp. G. und zwar so lange, bis bei weiterem Zusatz keine Trübung mehr erfolgt; dann wird filtrirt, das Filtrat vorsichtig eingedunstet, vom Spiritus völlig befreit, nötigenfalls mit etwas Wasser versetzt und wieder filtrirt; hierauf wird mit auf 80°–90° C. erhitztem Amylalkohol aus saurer, dann aus mit Ammoniak alkalisch gemachter Lösung geschüttelt. Die letzteren Amylalkoholauszüge werden durch ein trocknes Fliter filtrirt; da diese nach *Marmé* bei ihrem Eindunsten sich grün oder blau färbten, so führt er das Morphin aus denselben durch Schütteln in säurehaltiges Wasser über und aus diesem wieder in angegebener Weise in Amylalkohol. Beim Eindunsten desselben muss der Rückstand — sagt er — farblos sein und unreine Rückstände sollen nach Möglichkeit vermieden werden.

*Wislicenus* nimmt den Rückstand mehrmals mit absolutem Alkohol auf (harziger Rückstand), verdunstet die Auszüge, setzt etwas Wasser zu und schüttelt in essigsaurer Lösung, dann ammoniakalischer bei ca. 70° C. 2–3 Mal mit Amylalkohol aus. Letztere Auszüge verdunstet er und gebraucht den braunen, — wie er bemerkt — zurückbleibenden Rückstand zum Anstellen von Farbenreactionen und zum Ueberführen in Krystallformen.

*Donath*: der eingeengte Harn wird mit *Mayers Rgs.* (Kaliumquecksilberjodid) versetzt, der gefällte Niederschlag mit Schwefelwasserstoff zerlegt, dann filtrirt, eingedampft und mit heissem Alkohol in ammoniakalischer Lösung ev. vorhandenes Oxydimorphin ausgeschieden. Das Morphin enthaltende Filtrat dunstet man ein, löst mit wenig heissem salzsäurehaltigem Wasser den Rückstand und macht die erhaltene Lösung durch Ammoniak schwach alkalisch. Nach einigem Stehen wird das ausgefällte Morphin abfiltrirt, getrocknet und gewogen.

*Eliassow* verfährt nach der angegebenen *Wislicenus'schen* Methode, zum Schluss gebraucht er nur zum Ausziehen des Morphins statt des ammoniak. Amylalkohols den Essigaether, ebenso schüttelt er nach saurer Amylalkoholbehandlung noch drei Mal mit saurem Essigaether aus.

*Tauber*: der Rückstand wird in Alkohol aufgenommen, filtrirt, eingedunstet, mit Wasser versetzt, Bleiessig hinzugesetzt und wie bei *Faeces* weiter behandelt. Beim Auswaschen des durch Natrium bicarbonicum erhaltenen Niederschlages wurde von *Tauber* eine *Correctur* angeordnet, wobei für jeden ccm. Waschlüssigkeit 1 Milligrm. Morphin hinzugerechnet werden sollte.

*Neumann* benutzte zu seinen Bestimmungen den von *Tauber* angegebenen Abscheidungsweg. Zum Schluss säuert er das vom Natrium-bicarbonicum-Niederschlag erhaltene Filtrat an, reinigt mit Amylalkohol, macht mit Natronlauge alkalisch und schüttelt das Alkaloid mit Essigaether aus.

*Notta und Lugan*<sup>36)</sup> setzten zu Harn Bleiessig hinzu filtriren den Niederschlag, entfernen im Filtrate das Blei mit Schwefelsäure (1:10), filtriren nochmals, fügen überschüssiges Ammoniak hinzu und schütteln mit heissem Amylalkohol aus. Hierauf führen sie das Alkaloid durch Schütteln in schwefelsäurehaltiges Wasser über und aus diesem nach Ammoniakzusatz wieder in neuen Amylalkohol.

Zum Schluss sei hier nur noch eine in jüngster Zeit von *Kippenberger*<sup>38)</sup> empfohlene Methode erwähnt, die für die Isolirung mancher Alkaloide aus fettreichen Organen und tierischen Körperteilen bestimmt ist. Die Methode gründet sich darauf, dass



Autor die betreffenden alkaloidhaltigen Objecte mit einer reichlich Gerbsäure enthaltenden Glycerinlösung 2 Tage lang bei 40° C. extrahirt, dann von festen Substanzen abpresst, durch Erhitzen auf ca. 50° C. vom Blutfibrin und eventuell gelösten Albumin befreit, sodann nach Erkalten filtrirt, behufs Entfettung zweimal mit Petroläther ausschüttelt, letzteren durch Erwärmen entfernt und das betreffende Alkaloid nun zunächst aus saurer, dann aus alkalischer (Kaliumbicarbonat) Lösung mit Chloroform ausschüttelt. Es folgt eine Ausschüttelung mit alkoholhaltigem Chloroform aus alkalischer Lösung und endlich eine solche mit aetherhaltigem Chloroform unter ev. Zusatz von Kochsalz; die Lösung reagirt entweder sauer oder alkalisch. Aus einem Gemenge von 0,1 grm. Morphin mit Leichenteilen, konnte K i p p e n b e r g e r bei einem Versuche 0,0932 grm. Morphin isoliren; fast 7 Miligram. Morphin gingen somit verloren.

Bei meinen Arbeiten habe ich letztere Methode weiter nicht berücksichtigen können.

#### b. Einige Bemerkungen über die Abscheidungs- methoden.

Um eine erfolgreiche und schnell ermöglichte Isolirung des Morphins zu bewerkstelligen, suchte auch ich mir einen Weg zusammenzustellen. Es sei bemerkt, dass bei diesbezüglichen Versuchen die besten Resultate im Wesentlichen mir der Dragendorff'sche Isolirungsgang geliefert hat. Meine auf diesem Gebiete gesammelten Erfahrungen veranlassten wie schon mehrere Autoren vor mir (z. B. hinsichtlich des Ansäuerungs- und Ausschwenkungsmittels), auch mich Aenderungen des genannten Weges vorzunehmen, welche ich gleichzeitig mit einigen Bemerkungen über einzelne Manipulationen und Agentien vorzugsweise der neueren Methoden wiedergeben will. Die älteren Methoden dagegen seien nur gelegentlich kurz berührt, da ja Dragendorff deren wesentlichste Mängel in der Erm. d. G. 1895 schon zur Genüge erörtert hat.

Was das Ansäuerungsmittel betrifft, habe ich unter den bisher in Anwendung gekommenen Säuren: Oxalsäure, Weinsäure,

Schwefelsäure, Essigsäure, Salzsäure, die letztgenannte bei meinen Untersuchungen — ausser bei Speichel, Magen und dessen Inhalt (siehe später) — als geeignetste befunden, da sie hauptsächlich die Eigenschaften der Flüchtigkeit beim Erhitzen, vereint mit der grossen Beständigkeit ihrer Verbindung mit Morphin als Salz aufweist. Die Stas'sche Methode und deren vielfache Combinationen, die noch gegenwärtig angewandt werden und sich darauf stützen, Alkaloide resp. Morphin aus angesäuerten, feinzerteilten tierischen Organen sofort mit Alkohol auszuziehen, dürfen nicht als ebenso geeignet anzusehen sein, wie die Abscheidungswege, welche das Ausziehen des betreffenden Alkaloides erst mit säurehaltigem Wasser vorschreiben. Letztere Methoden vermögen durch Einwirkung der Säure mit dem Wasser auf die Organteilchen ein leichteres Aufschliessen derselben und in Folge dessen ein recht vollständiges Ausziehen des Alkaloides zu bewerkstelligen, während angesäuertes Alkohol die organischen Substanzen coagulirt, einen Teil des Alkaloides ins Coagulum einschließt, so dass dieser auch durch mannigfache Operationen nicht so vollständig wiedergewonnen werden kann.

Das Aufschliessen mit säurehaltigem Wasser geschieht am zweckmässigsten unter etwa fünf Minuten lang andauerndem Erhitzen des Untersuchungsgemisches auf dem Dampfbade. Es folgt eine Neutralisation der Säure mit Ammoniak, hierauf ein Coliren vermittelt Flannels. Diese drei Manipulationen bilden meinen zahlreichen Beobachtungen nach einen überaus wichtigen Umstand bei der Isolirung des Morphins und zwar — ich betone es — aus frischen Organen. Liegen solche vor, so findet nach vorschriftsmässigem Erhitzen beim Abstumpfen der Säure eine Ausschcheidung einer grossen Menge organischer Substanzen statt, die durch die Säure ursprünglich in Lösung gegangen waren. Ein Coliren durch Flanell entfernt rasch und leicht die ausgeschiedenen Producte. Ein relativ grosser Teil des eingedampften Colaturenrückstandes wird durch den nun hinzugesetzten absoluten Alkohol noch ausgefällt, und man erhält bei dem von mir weiterhin angegebenen Abscheidungsverfahren einen Alkaloidrückstand, der nicht nur zum qualitativen Nachweis, son-

dem auch zur quantitativen Bestimmung sehr gut verwertet werden kann.

Dieses beschriebene Verfahren würde nicht nur für Morphin, sondern auch für andere Alkaloide und nicht so oft bei forensischen Vergiftungsfällen als vielmehr bei Tierversuchungsversuchen die erwähnten Dienste leisten, da ja im letzteren Fall uns stets frische Organe zu Gebote stehen können.

Anders dagegen verhält es sich mit angesäuerten Organen, die auch frisch, aber längere Zeit der Wärmezufuhr ausgesetzt werden. Ein länger als ca. 5 Minuten andauerndes Erhitzen auf dem Dampfbade oder ein Digeriren oder Maceriren der angesäuerten Untersuchungsobjecte, das nach den anderen Methoden oft mehrere Stunden, meist 12—24 St. fortdauert, ist nach von mir angestellten Versuchen nicht nur überflüssig und zeitraubend, sondern erschwert mitunter sehr wesentlich die Isolirung des betreffenden Alkaloides. Es bilden sich in diesem Fall mit steigender Erhitzungsdauer eine um so grössere Zahl organischer Producte, die durch die Säure gelöst, nicht aber jetzt mehr durch Neutralisation mit Ammoniak zur Abscheidung gelangen, ferner auch nicht durch Alkohol (bei recht langem Erhitzen) gefällt werden, sondern mehr oder weniger wie Alkaloide reagiren, d. h. in Alkohol löslich und zum Teil von Ausschwenkungsmitteln, wie z. B. saurem und ammoniak. Amylalkohol, weniger von Essigäther aufgenommen werden, mit Alkaloidreagentien wie Kaliumquecksilberjodid, Phosphormolybdänsäure, Phosphorwolframsäure Fällungen verursachen, ebenfalls zum geringen Teil mit Ammoniak und Natrium bicarbonicum, und hierdurch namentlich bei quantitativer Bestimmung des Morphins zu Fehlerquellen Veranlassung geben können und oft schon gegeben haben (cf. Tauber pag. 39). Aeusserst hinderlich werden die besagten Fällungen, wenn es sich darum handelt, das Morphin nach Reinigen der Untersuchungsflüssigkeit schliesslich mit Essigäther auszuziehen. Es bilden sich in der Bürette bei längerem Stehen zwei Schichten, eine untere Wasser- und eine darüber stehende coagulierte Essigätherschicht. Es ist hier nötig zuerst die untere Flüssigkeit abzulassen und zu dem nach-

bleibenden Coagulum am besten noch Essigäther und dann Calciumoxyd hinzuzusetzen. Letzteres nimmt hierbei Wasser auf und setzt sich als dickliche Masse zu Boden, während der Essigäther nun klar geworden sehr bequem durch Abgiessen von der oberen Mündung der Bürette aus mit Filtration (siehe später) auf ein Uhrglas gebracht werden kann.

Ein sehr ähnliches Verhalten, wie das eben geschilderte (länger als 5 Minuten erhitzt) zeigen auch Produkte, die bei zunehmender Fäulnis von Organen in desto grösserer Masse sich bilden. Ich habe Beobachtungen gemacht, dass Organe unzerkleinert oder zerkleinert, ohne oder mit Säurezusatz beim Stehen bei ca. 15° C. im Verlauf eines Tages schon eine Anzahl Produkte entstehen lassen, die gegen Alkohol, Ausschwenkungsfüssigkeiten, Alkaloidreagentien, Natrium bicarbonicum sich analog den oben beschriebenen Substanzen verhalten. Dass in diesem Fall zum geringen Teil sogenannte Fäulnisalkaloide sich gebildet haben, ist wahrscheinlich, dass aber die durch längeres Erhitzen von frischen Organen bei Säureanwesenheit entstandenen Producte als solche angesehen werden könnten, möchte ich in Abrede stellen, denn ihre Bildung lässt schon gegen diese Annahme sprechen. Man könnte sie mehr den Albumosen und peptonartigen Körpern unterordnen, deren letzterer ev. Vorkommen und Verwechslung mit Alkaloiden schon Dragendorff Erwähnung thut (Erm. d. Gifte).

Meine weiteren jetzt zu beschreibenden Trennungsmethoden beziehen sich nur auf frische und kurze Zeit (ca. 5 Minuten) erhitzte Organe. Der Trennungsweg für faulende Objecte, der sehr ähnlich sich verhält, ist am Ende dieses Abschnittes angegeben.

Nach Neutralisation der Säure nun mit Ammoniak wird, wie schon erwähnt, die Flüssigkeit durch Flanell colirt. Kauzmann giebt allerdings an, dass er seine Säure (Schwefelsäure) neutralisirte; da Kauzmann jedoch seine angesäuerte Flüssigkeit ca. 12 bis 24 Stunden bei einer Temperatur von 60°—80° C. digerirt hatte, konnte das Abstumpfen der Schwefelsäure nur dieses erreichen, dass nämlich beim Eindampfen der Flüssigkeit die Schwefelsäure nicht auf das Alkaloid zersetzend einwirke.

Die neutral reagirenden Colaturen werden nun mit Ausnahme der von Leber (siehe p. 27) fast bis zur Trockne eingedampft und das Alkaloid mit absolutem Alkohol ausgezogen. Die Alkoholmengen werden hierauf im Gegensatz zu den andern Methoden, die ein Stehen derselben bis selbst 24 Stunden (Kauzmann) vorschreiben, sofort durch ein Papierfilter filtrirt; das Filtrat wird bei ca. 50° bis zur Trockne eingedunstet, der Rückstand zweimal mit reichlichen Wassermengen angerührt und letztere jedes Mal für sich wieder auf dem Dampfbade verdampft.

Das Coliren ist allerdings in vielen Methoden vorgeschrieben, welches Mittel jedoch dazu gebraucht werden soll, lässt sich meistens aus der Litteratur nicht ersehen; die Erdmann-Uslar'sche Methode schreibt Leinwand vor. Ich bediente mich mit bestem Erfolg des Flannels; Leinwand und Seidenzeug erwiesen sich wegen der leicht eintretenden Verstopfung der Poren durch Fette und schleimige Substanzen besonders faulender Organe als unbrauchbar. Absoluten Alkohol habe ich deshalb angewandt, weil er mehr Verunreinigungen entfernt, als wasserhaltiger. Eine Filtration der aus tierischen Organen erhaltenen Auszüge durch Filtrirpapier ist zweckmässig erst dann vorzunehmen, wenn dieselben von Schleim-, Fett- oder denen ähnlichen Substanzen schon befreit sind. Im entgegengesetzten Fall tritt leicht Verstopfung der Poren ein, die Filtration wird unterbrochen, oder das Auswaschen des Alkaloides ist kein genügendes und wir erleiden mit einem Zeitverlust auch einen Alkaloidverlust. Nicht unerwähnt möchte ich lassen, dass an diesem Übelstande mehr oder weniger alle bisherigen Ausschwenkungsmethoden leiden; sie schreiben hier und dort eine Filtration durch Filtrirpapier vor, wo keine aus den angeführten Gründen vorgenommen werden dürfte. Einen möglichst alkoholfreien Rückstand versuchte ich aus dem Grunde zu erzielen, damit keine Möglichkeit geboten würde, dass Alkohol bei dem weiteren Gang sich mit Amylalkohol vereinige (Alkaloidverlust). In älterer Zeit versuchte man den Alkohol dadurch zu verjagen, dass man durch die bis zur Syrupconsistenz eingeengte alkoholische Flüssigkeit einen Luftstrom (Stas) leitete; die neueren Methoden lassen letztere

ohne jegliche weitere Manipulation sofort mit saurem Amylalkohol ausschwenken.

Nach möglichst vollständigem Entfernen des Alkohols aus allen den zu untersuchenden Rückständen, hielt ich am vorteilhaftesten dieselben nach Aufnahme mit Wasser und einem Tropfen Salzsäure in einem Reagensglase auf je 3–4 ccm. Flüssigkeit, Leber bis 6 ccm. incl. Waschwasser zu bringen. — Für dieses, ebenso für die folgenden Capitel möchte ich bemerken, dass zu den von mir angestellten Untersuchungen an tierischen Organen ich fast ausschliesslich Katzen verwandt habe. — Es folgt hierauf, ohne dass der von mir in Wasser aufgenommene Rückstand im Gegensatz zu den andern Methoden filtrirt wird, ein dreimaliges Ausschwenken mit Amylalkohol, zweimal kalt, das dritte Mal heiss. Der Amylalkohol entfernt dabei die in der Flüssigkeit ungelöst gebliebenen, wie die Mehrzahl der gelösten Verunreinigungen. Der wässerigen Flüssigkeit noch anhaftende Amylalkoholspuren werden darauf durch ein einmaliges Ausschwenken mit Essigaether beseitigt. Letzterer befreit dabei dieselbe zugleich von organischen Substanzen, die in geringer Menge sonst in ammoniak. Essigaether mit Morphin zusammen übergehen würden. Nach Abheben auch dieses Reinigungsmittels wird die Säure der Untersuchungsflüssigkeit durch Ammoniak möglichst neutralisirt, Essigaether hinzugesetzt, auf ca. 70° C. erhitzt, heisse concentrirte Natronbicarbonat-Lösung hinzugesetzt — nicht Ammoniak oder Natronlauge, da Morphin in deren Überschuss sich löst — und durch ein sofortiges, nicht zu heftiges Hin- und Herschwenken der Flüssigkeiten im Reagensglase das Morphin in den Essigaether übergeführt.

Was nun die für Morphin bekannten Aufnahmefflüssigkeiten betrifft, so kann ich mich wie auch schon andere Autoren vor mir (z. B. Eliassow), nur für Essigaetheranwendung aussprechen, da letzteres Ausschwenkungsmittel meinen Versuchen nach, nicht nur eine für den Nachweis genügende Menge Morphin aufnimmt, sondern auch für Krystallerzeugung sehr geeignete Isolirungsrückstände erzielen lässt.

Chloroform ist hauptsächlich wegen seines zu langsam vor sich gehenden Aufnahmevermögens von Morphin, schon von Kauzmann, Dragendorff und andern Autoren als nicht geeignet befunden worden. Ich schliesse mich deren Ansicht an; besonders dürfte Chloroform da nicht zur Anwendung kommen, wo es sich in einem zu untersuchenden Organe um geringe (weniger als ein Milligrm.) Morphinmengen handelt.

Was [den Amylalkohol anlangt, so dient er ja als ein anerkanntes überaus schätzbares Mittel mannigfache organische Substanzen (darunter Ptomaine) aus Flüssigkeiten tierischer Organe in grossem Masse in sich aufzunehmen. Er zeigt jedoch eine so grosse Neigung zu den genannten Substanzen, dass nach wiederholtem Ausschwenken mit stets neuen Amylalkoholmengen immer noch solche von ihm aufgenommen werden. Dieses beweist der nach dem Verdunsten des Amylalkohols auf dem Uhrglase verbleibende harzige Rückstand, welcher auch nach stundenlangem Erhitzen bei 100° nicht viel reiner wird. Es ist erklärlich, dass hierbei die Empfindlichkeit in der Farbenreaction auf Morphin, ebenfalls letzteres in Krystalle überzuführen, sehr herabgesetzt wird. Der genannte nichtflüchtige harzige Rückstand stammt offenbar zum Teil vom Amylalkohol selbst, der unter Mitwirkung von Luft und der in ihm enthaltenen oben bemerkten Substanzen beim Verdunsten einen Modificationsprocess erleidet. Dragendorff<sup>18)</sup> macht schon auf diesen Vorgang aufmerksam. Als mindere Übelstände des Amylalkohols seien nur noch dessen hoher Siedepunkt (ca. 132°) und die beim Verdunsten die Respirationsorgane angreifenden Dämpfe erwähnt.

Eines neuen Aufnahmemittels für Morphin ist von Dragendorff Erwähnung gethan: es ist das Amylacetat. Ich hatte Gelegenheit mit demselben einzelne Versuche an Morphin enthaltenden Organflüssigkeiten anzustellen, muss jedoch namentlich zwei Umstände hervorheben, die gegen die Anwendung dieses Mittels bei der Abscheidung des Morphins sprechen dürften. Es ist erstens der sehr hohe Siedepunkt des Amylacetats, zweitens der auch hier, wenn auch etwas geringer als beim Amylalkohol auftretende harzige Rückstand.

Hierbei anschliessend, möchte ich noch einige für einzelne Untersuchungsobjekte nicht erwähnte Manipulationen folgen lassen.

Bei Leber hielt ich es für notwendig zum Ausziehen des Morphins eine zweimalige Behandlung mit Alkoholmengen vorzunehmen (cf. p. 27).

Hinsichtlich der Speicheluntersuchung schliesse ich mich insofern Rosenthal<sup>19)</sup> an, als er die recht hinderlichen Mucinsubstanzen mit Weinsäure und absolutem Alkohol aufschliesst. Im weiteren Trennungsgang wählte ich jedoch statt des von ihm angewandten Chloroforms und Ammoniaks aus oben schon erörterten Gründen Essigaether und Natronbicarbonat.

Da Morphin im Blute meinen Beobachtungen nach (auch Jussewitsch) speciell in der Serummenge sich vorfand, welcher Umstand für andere Alkaloide durch Untersuchungen von Seiten verschiedener Autoren schon festgestellt ist, so stellte ich das den vergifteten Katzen entzogene Blut zum Abstehen der Serum- von der Hämoglobinschicht in einem Glaszylinder auf 24 Stunden in einen kühlen Raum; — bei meinen quantit. Bestimmungen habe ich die ganze Blutmenge, und zwar sofort in Behandlung genommen. — Ich trennte hierauf mittelst Pipette Serum von Hämoglobin und setzte ersteres unter beständigem Rühren mit einem Glasstabe sehr allmähig einer 15 fach vom Serum (20-fach vom Blut) betragenden siedenden Wassermenge zu, die während des ganzen Processes bei 100° erhalten werden muss. Nach Zufügen der ganzen Serummenge bewirkt ca. 1 Tropfen Essigsäure (das Blut reagirt alkalisch) in der Regel schon Coagulation der Eiweisskörper; Zusatz von etwas Chlornatrium oder auch Natronsulfatlösung (cf. Marmé) beschleunigt oft das Eintreten derselben. Die vom Coagulum abstehende Flüssigkeit wird colirt und nach meinem Gang weiter behandelt.

Um am zweckmässigsten meiner Meinung nach das Morphin aus Harn zu isoliren, schwenke man ihn nach schwachem Ansäuern, zuerst ohne ihn einzuengen, zweimal mit Amylalkohol aus und dunste vorsichtig dann den Harn unter wiederholten Amylalkoholausschwenkungen (cf. Marmé) bei ca. 50° C. auf  $\frac{1}{10}$  des ursprünglichen Vol. ein. Es folgen Essigaether-, Natronbicarbonat-

Zusatz etc. Der Verdunstungsrückstand weist noch Harnsäure und Harnstoffkrystalle auf. Um einen Rückstand jedoch zu erhalten, der auch zur quantitativen Bestimmung gut verwertet werden kann, hielt ich es für unbedingt notwendig noch einmal den Process des Ausschwenkens vorzunehmen. Der Rückstand wird zu dem Zweck mit angesäuertem Wasser auf 2—5 ccm. Flüssigkeit (je nach vorhandener Morphinmenge) gebracht und im Reagensglase zuerst mit Amylalkohol zweimal ausgeschwenkt, dann neutralisirt etc.

Für frische Organe, die länger als ca. 5 Minuten bei Anwesenheit von Säure erhitzt werden, auch für nicht mehr frische Organe, gestaltet sich der Abscheidungsweg etwas anders als der vorher beschriebene. Eine Neutralisation der angesäuerten Organflüssigkeit mit Ammoniak nützt oft gar nichts, besonders wenn der Fäulnisprocess recht vorgeschritten ist, oder andererseits, wenn frisch angesäuerte Organe einer lang andauernden Wärme ausgesetzt sind; nur sehr geringe Mengen organischer Substanzen werden in diesem Falle ausgeschieden. Nach Eindampfen der Untersuchungsflüssigkeit bis zur dicklichen Consistenz, bewirkt der Zusatz von absolutem Alkohol gleichfalls nur geringe (mitunter keine) Ausfällung von anwesenden Beimengungen. Die Alkoholauszüge werden dann nicht durch Filtrirpapier, sondern durch entfettete Watte filtrirt. Die Filtrate werden bis fast zur Trockne verdunstet, häufig bis zur Syrupconsistenz, und der hierbei erzielte Rückstand (ausser bei Speichel) noch einmal mit absolutem Alkohol unter Verreiben mit einem Glasstabe behandelt und wieder durch entfettete Watte filtrirt. Das Verdunsten und Entfernen des Alkohols geschieht wie beim vorher beschriebenen Verfahren. Der Verdunstungsrückstand wird mit 5—10 ccm., Leber selbst mit 15 ccm. Wasser aufgenommen (mitunter noch mehr). Abgesehen von dem oben (pag. 18.) erörterten gelatinösen Coagulum, welches hier oft beobachtet werden kann, gestaltet sich die weitere Abscheidung des Morphins der pag. 21. beschriebenen analog. Da geringe Verunreinigungen im Morphinverdunstungsrückstande genannter Organe stets vorkommen, so kann derselbe nicht gut zur quantitativen

Bestimmung speciell für die mit Mayers Rgs. verwertet werden (cf. p. 18), wohl aber zu Farbenreactionen und Krystallformen.

In diesem und den folgenden Capiteln gebrauche ich statt das Morphin «auszuschütteln» für meinen Gang das Wort «auszuschwenken.» Letzterer Ausdruck kommt mir zweckentsprechender vor. Ein Ausschütteln befördert nur eine leicht sehr unangenehm werdende gelatinöse Coagulation, während ein nicht zu heftiges Hin- und Herschwenken nach Möglichkeit solche vermeidet; die Aufnahmefähigkeit für Alkaloide resp. Morphin wird hierdurch keineswegs vermindert.

Ich wende mich nun zu meinem systematisch angegebenen Gang.

### C. Gang der Untersuchung für frische Organe.

A. Das möglichst fein zerstoßene und zerriebene Untersuchungsobject wird mit ca. 300—400 ccm. destillirtem Wasser angerührt; dem Gemisch setzt man ca. 7 Tropfen offic. Salzsäure (Acid. hydrochlor. dilut. sp. Gew. 1,061) hinzu und erhitzt dasselbe unter Umrühren in einer Porcellanschale auf dem Dampfbade bis höchstens 5 Minuten. Die Säure wird hierauf mit Ammoniakflüssigkeit möglichst abgestumpft, wobei sich ein Bodensatz von der nun fast farblos darüber stehenden Flüssigkeit abscheidet. Letztere wird durch vorher angefeuchteten Flanell colirt, der Rückstand auf demselben 2 Mal mit heissem Wasser ausgewaschen, abgepresst und die vereinigten Colaturen dampft man nun bei 100° fast bis zur Trockne ein.

B. Den schwach feuchten, hierbei erzielten Rückstand übergießt man mit genügender Menge absoluten Alkohols und verreibt die sich dabei ausscheidenden organischen Substanzen mit einem flach zugehenden Glasstab zu einem feinen gleichmäßigen Schlamm. Es folgt eine Filtration der Auszüge vermittelst eines vorher mit Alkohol getränkten Papierfilters, ein Verdunsten des Alkohols bei ca. 50° und zweimalige Aufnahme des Rückstandes in Wasser, wobei jedes Mal letzteres unter stetem Rühren auf dem Dampfbade wieder verdampft wird. Der Rückstand — an dieser Stelle muss das g e p a r t e Morphin zerlegt wer-

den (siehe sp.) — wird nun in Wasser aufgenommen, mit einem Tropfen Salzsäure angesäuert und incl. Waschwasser, aber ohne vorhergegangene Filtration auf 3—5 ccm. Flüssigkeit ins Reagensglas gebracht (Leber auf ca. 6 ccm). Hierauf schwenkt man die Flüssigkeit zweimal mit dem gleichem Volum Amylalkohol erst kalt, ein drittes Mal heiss aus (zuerst  $\frac{1}{4}$  Minute, dann eine, zuletzt 5 Minuten). Nach Abheben des sich jedes Mal gut in der Scheideburette absethenden Amylalkohols werden die noch der wässerigen Flüssigkeit anhaftenden Amylalkoholmengen durch einmaliges warmes Ausschwenken (ca. 1 Minute) vermittelst Essigaethers entfernt. Die wässerige Flüssigkeit wird dann mit Ammoniak neutralisirt, mit Essigaether, wenigstens drei Mal so viel als Flüssigkeit vorhanden, überschichtet, dieses Gemisch auf ca.  $70^{\circ}$  erhitzt, hierauf heisse concentrirte Natronbicarbonat Lösung hinzugesetzt und sofort durch ein nicht zu heftiges Hin- und Herschwenken des Reagensglases (ca. 10 Minuten) das Morphin in den Essigaether übergeführt. Ein dreibis viermaliges Wiederholen des Ausschwenkens mit stets neuen Essigaethermengen zieht das Alkaloid recht vollständig aus. Um den einzudunstenden Essigaether wasserfrei zu erhalten, entfernte ich mittelst Öffnen des Krahnens der kurzen breiten Scheideburette erst die wässerige Flüssigkeit und filtrirte dann die Essigaetherauszüge nach vorsichtigem Abgiessen von der oberen Mündung der Burette aus, durch ein kleines Filter auf ein Uhrglas, und dunstete sie bei ca.  $70^{\circ}$  C. ein.

Die Schleimhäute werden von dem oberen Dünndarm, unteren Dünndarm, Dickdarm und Magen mittelst eines nicht zu scharfen Messers getrennt, mit warmem Wasser gut noch abgespült, und einzeln mit ihrem Spülwasser der Untersuchung nach A. unterzogen. Magenschleimhaut mit Spülwasser wird dabei mit Weinsäure, die anderen mit Salzsäure angesäuert.

Gehirn, Rückenmark, Lungen, Milz, Nieren zerstört und verreibt man im Glas- oder Porcellanmörser, am besten mit einem Holzpestill zu einem gleichmässigen, feinen, halbflüssigen Brei und folgt dann dem Abscheidungsgang nach A.

Die Leber wird nach Zerstampfen und feinem Verreiben mit Wasser auf ca. 1 Liter Flüssigkeit gebracht, mit ca. 15 Tropfen Salzsäure angesäuert, 10 Minuten lang erhitzt, mit Ammoniak neutralisirt, colirt, eingedampft jedoch nur bis zum dünnen Syrup, und mit absolutem Alkohol versetzt. Hierauf wird durch entfettete Watte der Alkohol filtrirt, mit neuen Alkoholmengen nachgewaschen, das Filtrat verdunstet, der Verdunstungsrückstand noch einmal mit absolutem Alkohol aufgenommen und hierauf weiter nach B behandelt.

Um aus Speichel das Morphin zu gewinnen, dunstet man ihn erst ein, digerirt den Rückstand mit weinsäurehaltigem absoluten Alkohol und folgt dem Gang von B. ab.

Was das Blut betrifft, so wird die ganze Blutmenge, oder nur Serum allein sehr allmähig und unter Umrühren zu einer 20 Mal grösseren Wassermenge, als das zu untersuchende Object ausmacht, zugesetzt. Das Wasser muss stets Siedetemperatur haben. Hierauf wird ca. 1 Tropfen Essigsäure hinzugesetzt; erfolgt hiernach keine vollständige Coagulation der Eiweisskörper, so füge man etwas Chlornatrium- oder Natronsulfatlösung bei. Die über dem Coagulum absethende, fast wasserhelle, klare Flüssigkeit wird durch Flanell colirt, der Rückstand ausgepresst. Die Colaturen dampft man gemeinsam fast bis zur Trockne ein und verfährt weiter nach B.

Den sehr schwach angesäuerten Harn schwenkt man mit  $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{4}$  Teil Amylalkohol zweimal aus; nach Abheben des letzteren dunstet man den Harn bei ca.  $50^{\circ}$  auf das halbe Vol. ein. Es folgt dann wieder ein ca. zweimaliges Ausschwenken, wieder ein Eindampfen und zwar auf  $\frac{1}{10}$  (bis  $\frac{1}{15}$ , wenn grosse Harnmengen vorhanden) seines ursprünglichen Volums. Man schwenkt jetzt ca. 3 Mal aus (zwei Mal kalt und das dritte Mal heiss), entfernt den Amylalkoholrest mit Essigaether und gebraucht um das Morphin überzuführen, 4—5 Mal stets neue Essigaethermengen (in alkal. Lös.). Nach Verdunsten letzteren Lösungsmittels, wird der Rückstand in 2—5 ccm. Wasser und einem Tropfen Salzsäure aufgenommen, wieder zweimal mit Amylalkohol ausgeschwenkt und weiter nach meinem Gang behandelt.

Es sei an dieser Stelle noch bemerkt, dass die Zerlegung des gepaarten Morphins im Harn (cf. pag. 61/62) am zweckmässigsten erst nach dessen vollständiger Isolirung mit ammoniak. Essigaether geschieht.

## II. Zwei neue Reagentien.

Eine grosse Zahl von Agentien ist bekannt, die die Identificirung des Morphins mittelst entstehender Farben bewerkstelligen. Von allen denen will ich nur zweier, und zwar der empfindlichsten und gebräuchlichsten Reagentien Erwähnung thun: des Froehde'schen (concentr.  $H_2SO_4$  mit molybdänsaurem Salz gemischt) und des Husemann'schen Rgs. (Erhitzen mit concentr.  $H_2SO_4$  und Zusatz von  $HNO_3$ ); die anderen Reagentien betreffend, verweise ich auf Dragendorff's Erm. d. G. 1895.

Mir glückte es zwei weitere Reagentien zu entdecken, die ebenfalls sehr empfindliche Farbenreaktionen mit Morphin und auch mit anderen Körpern geben. Das eine will ich Formalin Rgs. nennen. Es besteht aus Formaldehyd (36—40 %) — im Handel als Formalin vorkommend — gemischt mit concentr.  $H_2SO_4$ . Das Verhältniss ist: Formalintropfen: ccm conc.  $H_2SO_4$  = 2 : 3. (Chem. reines Formaldehyd und zwar 40 % — 36 % gemischt mit conc.  $H_2SO_4$  reagirt analog). Dieses Rgs. erzeugt mit Morphin eine rotviolette Farbenreaction.

Ich hatte im Mai 1895 schon Gelegenheit Herrn Professor K o b e r t Reactionen mit diesem Formalin-Rgs. auf Morphin, verschiedene Opiumalkaloide und andere organische Substanzen vorzuführen, und wies damals schon darauf hin, dass die meisten aromatischen Aldehyde wohl mehr oder weniger als farbenerzeugende Agentien zum Charakterisiren hier speciell des Morphins dienen könnten. Ich hatte Formaldehyd deshalb gewählt, weil dieses vor allen Aldehyden am stärksten reducirend wirkt. Um die Zuverlässigkeit meines Formalin-Rgs. zu erproben, in wie weit es bei anderen organischen Körpern Farbenreactionen hervorruft und ob die speciell für Morphin charakteristische rotviolette Farbe nicht vielleicht anderen Körpern ebenfalls gemeinsam-ist, hatte ich im Hinblick

darauf Alkaloide und andere organische Körper (circa 300) untersucht, und bin dabei zu der Ueberzeugung gelangt, dass die rotviolette Farbenreaction eine für Morphin und Codein charakteristische ist. Aehnlich dem Morphin in der genannten Farbenreaction verhalten sich von den von mir zur Untersuchung gelangten Körpern Paucin, Papaverin, Brenzcatechin, Anilin. Doch lassen sich die beiden letzteren von Morphin dadurch unterscheiden, dass sie mit kalter concentrirter  $H_2SO_4$  allein versetzt, auch schon eine Farbenreaction entstehen lassen, während Morphin eine solche nicht giebt; Papaverin ferner nimmt allmählig eine Bordeauxfarbe an. Als ein weiteres Mittel die genannten Körper von einander zu unterscheiden, dürfte die Ausschwenkungsflüssigkeit dienen. Isolirungsproducte, welche ich aus den Organen beliebiger unvergifteter Tiere mittelst verschiedener Methoden erhielt, gaben mit meinem Formalin-Rgs. überhaupt keine Farbenreactionen. Dieses Rgs. wird am zweckmässigsten in dunklen Tropfgläschen aufbewahrt. Es hält sich bei täglichem Gebrauch bis circa 2 Wochen unverändert; nach den 2 Wochen beginnt die Intensität im Hervorrufen von Farbenreactionen sich um etwas zu vermindern, ein Zusatz jedoch von 1—2 Formalintropfen zu demselben hilft diesem Uebelstande auf weitere 1—2 Wochen ab. Die bei Morphin nach meinem Rgszusatz entstehende rotviolette Flüssigkeit zeigt durch das Spectroscop gesehen, im Spectrum ein Absorbtionsband für orange und grün.

Um mich späterhin nicht zu wiederholen, sei hier bemerkt, dass ich bei allen meinen Tierversuchungs-Versuchen Morphin ausschliesslich nur mit diesem meinem Formalin-Rgs. nachzuweisen versuchte.

Einige Zeit nach dem Entdecken des Formalin-Rgs. gelang es mir noch ein zweites zu erhalten, bestehend aus concentrirter  $H_2SO_4$  mit Oxymethylsulfonsäure (gleiche Anzahl von Tropfen der Oxymethylsulfonsäure zu ccm. der conc. Schwefelsäure). Die Oxymethylsulfonsäure ist kein Aldehyd, jedoch bekannt als ein Körper, der durch ein noch energischeres Reducionsvermögen ausgezeichnet ist, als Formaldehyd. *In den Reactionen gegen Morphin, Opiumalkaloide und andere organische Körper, ebenso*

in den andern, für das Formalin-Rgs. angegebenen Eigenschaften verhält sich das Oxymethylsulfonsäure-Rgs. dem ersteren analog.

Ziehe ich einen Vergleich zwischen den schon genannten Reagentien, nämlich Froehde's, Husemann's u. meinen eigenen, dem Formalin- und Oxymethylsulfonsäure-Rgs., bezüglich der Empfindlichkeit isolirtes Morphin erkennen zu lassen, so muss ich meinen Reagentien den Vorzug vor den beiden andern geben.

Froehde's-Rgs. weist durch eine violette primäre Farbe ein milliontel Gramm reines Morphin hydrochlor. nach, wie es schon bereits Nagelwoort angegeben hat, und wie ich mich auch überzeugen konnte. Die violette Farbe ist jedoch nicht haltbar; es treten sehr bald die secundären Farben blau und grün auf und mitunter so rasch, dass sehr geringe Mengen von anwesendem isolirtem Alkaloid verdeckt resp. nicht mehr erkannt werden können und sich somit dem Nachweis entziehen.

Husemann's-Rgs. steht in der Empfindlichkeit dem Froehde'schen nach; es lässt (nach Dragendorff) nur noch 1 Centimilligramm Morphin erkennen.

Was mein Formalin-Rgs. und auch das Oxymethylsulfonsäure-Rgs. betrifft, so lassen sie ebenso wie Froehde's Rgs. ein milliontel Gramm reines Morphin hydrochlor. erkennen, jedoch erhält man hier haltbare Farben; dem Rgs. selbst zukommende secundäre Farben erschienen garnicht. Es können somit auch die geringsten Mengen abgeschiedenen Morphins mit diesen Reagentien nachgewiesen werden.

Die organischen Körper, die ich mit meinem Formalin-Rgs. auf Farbenreactionen hin untersucht habe, sind weiterhin unten angegeben. Die Reactionen wurden hierbei stets folgendermassen ausgeführt: Auf 2 Uhrgläschen verteilte man den zu untersuchenden Körper; einem Uhrgläschen setzte man dann ca. 8 Tropfen der betreffenden Rgsflüssigkeit zu, dem anderen etwa ebensoviel concentr.  $H_2SO_4$ . — Letzteres geschah deshalb, weil meine beiden Reagentien als einen Bestandteil conc.  $H_2SO_4$  aufweisen und letztere beim Zusatz auf verschiedene organische Körper für sich schon eine Farbenreaction erzeugt. Ueber die

einerseits mit einem meiner Reagentien, andererseits mit conc.  $H_2SO_4$  eintretenden Farbenunterschiede, liegen Beobachtungen bis zu circa einer halben Stunde (für einige Körper noch längere Zeit) vor. Zur Rubrik «keine Farbenreactionen» habe ich auch jeden Körper gezählt, der sowohl beim Zusatz meines Rgs., wie auch concentr.  $H_2SO_4$  dieselbe Farbenreaction aufwies, oder wenn dieselbe Farbenreaction bei demselben Körper auf einem Uhrgläse etwas früher als auf dem anderen sich einstellte. Eventuell in den Flüssigkeiten entstehende Abscheidungen sind meistens nicht berücksichtigt worden.

Die Körper, die ohne ein \* angeführt, sind von mir mit dem Formalin-Rgs., die mit einem \* bezeichnet, sowohl mit dem Formalin-, als auch mit dem Oxymethylsulfonsäure Rgs. geprüft worden.

#### Farben-Reactionen.

Mit mein. Reagens.		Mit conc. $H_2SO_4$ .
*Morphin 1 : 1000000	aus purpurrot rasch violettrot, rotviolett; sehr allmählig bläulichviolett, violettblau, grünlichblau, verblasst, nach mehreren Stunden hellbräunlich.	—
*Morphinaetherschweifelsäure	verhält sich in der Reaction, wie Morphin.	--
*Apomorphin 1 : 1000000	bräunlichschwarz, allmählig grünlich, dunkelgrün.	—
Oxydimorphin	himbeerrot.	
*Codein mur. 1 : 000000	aus rötlichdunkelviolet, rasch dunkelviolet; violettblau, nach mehreren Stunden schmutzig violett.	—
*Apocodein 1 : 1000000	violettschwarz, dunkelviolet.	—
*Cotarnin	die Krystalle lösen sich gelbbraun.	—
*Hydrocotarnin 1 : 1000000	violett mit gelben Streifen allmählig violettbraun mit einem gelben Ring, braun, gelb.	—
*Laudanin pur. 1 : 1000000	braun, broncefarben.	—
*Laudanosin	die Krystalle lösen sich sehr allmählig schwach rosenrot.	—
*Cryptopin 1 : 1000000	blau mit einem Ton ins Grünliche, blaugrün.	—



Mit mein. Reagens.		Mit conc. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
*Narcein	gelb, orangerot, gelbbraun.	—
*Narkotin	aus violett sehr rasch gelbgrün, gelbe Missfarbe.	—
*Papaverin	violettrot, nach mehreren Stunden bordeauxfarben.	—
*Protopin	grasgrün, nach längerer Zeit gelbgrün.	—
*Thebain	gelbbraun, braunrot.	—
*Tritopin	die Krystalle gelblich, gelbbraun, braun, rötlichbraun.	—
Opian	gelblichgrün, allmählig gelb.	—
Acetylamido-salol	rosenrot.	—
Alizarin	aus himbeerrot sehr rasch blutfarben.	himbeerrot, nach 1/4 Stunde schwach blutfarben.
Amarin	braun.	—
*Anilin	purpurviolett, am Rande blutrot, nach 1-2 Stunden kirschrot.	gelbbraun, am Rande rosarot, nach 1-2 Stunden braunrot.
Anisol	rosenrot.	sehr allmählig sehr schwach hellorange.
Anthracen	grüngelb.	gelb.
Arbutin	bräunlichgrau.	sehr schwach grau-lichrosa.
Atropin	nach einiger Zeit schwach gelb.	—
Azolitmin	dunkelrosarot, nachdunkelnd.	violett, nach längerer Zeit rosarot-violett.
Benzidin	schwach grau.	schwach violett.
Benzophenid	rötlichbraun, nachdunkelnd, allmählig einen violetten Ton annehmend.	gelblich.
Benzophenon	grünlich.	grünlichgelb.
Borneol	gelb, braungelb, gelbbraun.	schwach grünlich-gelb.
Brasilin	sehr allmählig braun.	sofort orangegelb, orange
Brenzcatechin	kirschrotviolett, nachdunkelnd.	helllilla.
Bulbocapnin	gelbgrün werdend.	violettbraun werdend.
Carbazol	allmählig schmutzig dunkelgrün.	gelb.
Caryophyllin	allmählig braun.	bräunlichgelb.
Catechin	braun.	sehr schwach, bräunlichgelb.
Cetrarin	gelb, grüngelb, bräunlichgelb, dunkelgelbbraun.	braunhimbeerrot.

Mit mein. Reagens.		Mit conc. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
Chamalen	rötlichbraun, am Rande rosa	schmutzig grünlich-braun.
Chinon	sehr allmählig schwach missfarben bräunlich	braun, am Rande grünlich.
Cornutin	missfarben graubraun	—
Corydalin	gelbwerdend, missfarben gelbgrün, allmählig violett einen Ton ins rötliche	—
Cyclamiretin	gelb, sehr allmählig grasgrün	goldgelb.
Dibromanthracen	missfarben hellgelbgrün sehr allmählig gelbbraun	missfarben hellgrün
Dichlortoluol	braun	gelb.
*Digitalein	braunrot	dunkelbraun.
Dimethylhydrochinon	grasgrün	schwach gelblich.
α Dinitronaphthalin	allmählig grasgrün	allmählig orangerot.
Diphenyl	graublau	—
Diphenylantipyrin	dunkelblutrot, dunkelbraunrot	—
Diphenylglycerin	Die Krystalle färben sich himbeerrot	—
Diphenylacetessigester	grünlichgelb, allmählig grünlichgrau, zuletzt missfarben dunkelgrün	—
Elaterin	missfarben grünlichgelb werdend, allmählig nachdunkelnd	allmählig braunrot.
Ergotinin	missfarben violettschwärzlich, bläulichviolett	hellgraubraun.
Erythrin	orange	schwach grau.
Haematoxylin	himbeerrot, broncefarben	gelborange.
Harmalin	braun	gelb.
Helenin	gelbbraun	bräunlichgelb.
Hexamethylbenzol	rötlich dunkelbraun	gelb.
Hydrastin	sehr allmählig gelb, isabellenfarben, einen Ton ins gelbliche	—
Hydroberberin	nach circa 10 Min. aus gelbgrün allmählig isabellenfarben werdend	—
Hydrochinon	graubraun	—
Hydrozimmtsäure	orangebraun, dunkelbraun	—
Kafrin	schwach rosarot	—
p. Kresol	allmählig dunkelbraun einen Ton ins violette	—
Kresotinsäure	rosenrot	—
Mandelsäure	bräunlich, braun	—

	Mit mein. Reagens.	Mit conc. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
Melanthin	bräunlichgelb, hellgelbbraun	sehr schwach bräunlichgelb, am Rande rosa.
Menthol	gelblich, gelb, hellorange	sehr allmählig sehr schwach orange.
Mesitylen	braun, Ausscheidungen, braunrosarot, am Rande rosa	orangebraun, am Rande schwach rosarot.
Metanitrophenol	hellgelb, allmählig weinrot	hellgrünlichgelb.
Naphtalin	himbeerrot, broncefarben ein Ton ins violette	allmählig sehr schwach gelblich.
$\alpha$ Naphtalinaminsulfat	grasgrün	orangerot.
$\beta$ Naphtalindisulfonsaures Kali	sehr allmählig sehr schwach grünlich	—
$\alpha$ Naphtalinmonosulfonsaures Kali	violett	—
$\beta$ Naphtalinmonosulfonsaures Kali	lasurblau	—
Naphtalinsulfonsaures Ammon	violett	—
Naphtionsäure ( $\alpha$ ?) Naphtylamin	sehr schwach rosa aus braunrot schnell dunkelbraun, tiefgrün grünblau, blau	orangerot.
$\beta$ Naphtylamin Nitronaphtalin	lasurblau ein Ton in's grünliche von schwach grünlichgelb rasch grasgrün	schwach gelblich orangerot.
Orcin	gelb, orange	sehr schwach gelblich.
Orsellinsäure	orange gelb	schwach grau.
Orthonitrophenol	gelb, rotgelb, gelbbraun	gelb.
Orthotoluylsäure	sehr schwach orange	—
Orthoxyphenol	braun, dunkelbraunrot	grünlich, sehr schwach rosa.
$\alpha$ Oxynaphtoesäure	schmutzig dunkelgrün, nach 1/2 Stunde braun	sehr schwach grünlichgelb.
$\beta$ Oxynaphtoesäure	von schmutzig grün rasch in violettbraun, dunkelbräunlichgrün	schwach grünlichgelb.
Paranitrophenol	gelb ein Ton ins grünliche, dabei Ausscheidungen	grünlichgelb.
Paucin hydrochlor.	rötlich violett	—

	Mit mein. Reagens.	Mit conc. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
*Pelletierin	violette grünlichgelbe Streifen, allmählig die Flüssigkeit gelbbraun, nachdunkelnd	—
Pentamethylbenzal	aus himbeerrot schnell tiefbraun	schwach grünlichgelb.
Peucedanin	gelb, grünlichgelb, gelbgrün, nachdunkelnd	gelb, orange.
*Phacoretin	himbeerrot, nachdunkelnd	allmählig braunorange, nachdunkelnd.
Phenetol	rosenrot	—
Phenokollum	schwach violettrosenrot	—
*Phenol	scharlachrot	—
*salzsaures Phenoxyäthylamin	dunkelkirschrot	—
*Phenolschwefelsaures Kali	sehr schwach cremefarben	—
Phenyllessigsäure	braungelb	—
Phenylhydrazin	die Krystalle sehr schwach violett, die Flüssigkeit gelblich, goldgelb, orange	—
Phenylhydrazinsalicylid	hellbräunlichgelb, gelbbraun, allmählig durchsetzt von rosenroten Streifen, die das Uebergewicht gewinnen	sehr schwach rosarot.
Phlorhizin	schwach grünlichgelb	—
Phloroglucin	orangerot	hellgrünlich.
Physostigmin salicyl.	rosenrot	—
Pikrotoxin	orangebraun	orange gelb.
Protocatechusäure	orange gelb, orange	allmählig grünlichgrau.
Pyren	—	missfarben gelb.
Pyrogallin	blutrot, rotbraun	—
Pyrogallol	blutrot, rotbraun	—
Resorcin	orangerot	—
Sabadillin	dunkelbraun werdend, allmählig dunkelviolettbraun	allmählig blaurot, zuletzt kirschrot.
Salicin	braunrot werdend, Ausscheidungen	—
Salicylsäure	allmählig rosanrot	—
Salicylsaurer Naphtyläther	graugrün, allmählig schwarze Ausscheidungen	schwach grünlichgelb.
Salipyrin	nach längerer Zeit rosanrot werdend	—
Salol	sofort rosanrot, nachdunkelnd	—
Saponin	nach längerem Stehen bräunlichrosa	rosa.
Scoparin	gelbgrün	grünlichgelb.
Smilacin	goldgelb	schwach rosa.
Solanin	hellorange, am Rande rosa	bräunlichgelb.

Mit mein. Reagens.		Mit conc. H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
Solanidin	gelbbraun, am Rande violettrosa	bräunlichgelb.
Tannin	sehr allmählig grünlichbraun	grünlich.
Thymol	orangebraun	—
Toluol	blutrot	—
m. Toluylsäure	sehr schwach bräunlich	sehr schwach gelblich.
p. Toluylsäure	sehr schwach rosa	—
Tolyhydrazinchlorhydrat	safrangelb, gelbbraun	missfarb. gelb, einen Ton ins violette
Triamidophenol	graubraun	braun mit einem Ton ins grauliche.
Trichlorhydrochinon	hellgrünlichgelb	—
Trichlorphenol	die Krystalle sehr schwach crèmefarben	gelblich.
Trioxybenzoesäure	orange, rötlichbraun, braun	schwach gelblich.
Vanillinsäure	sofort und intensiv bräunlichgelb	sehr langsam bräunlichgelb.
Veratrin	goldgelb, orange, gelbbraun, braun	goldgelb, orange, orangerot, allmählig einen Ton ins violette.
Xylol	rötlichbraun	—

Keine Farbenreactionen.

Abrin	Baptisin	Chelidonin	Cotoin
Acetolluid	Belladonin	Chelidonsäure	Crotonsäure
Aconitin	Benzamid	Chloralacetamid	Cubebin
Aepfelsäure	Benzin	Chinin muriat. sulf.	p. Cuminsäure
Aesculin	Benzoessäure	amorph.	Curare
Agaricinsäure	Benzoin	Chinolin	Cystin nitric.
Amidobenzoessäure	Berberin	Chinovasäure	Daphnin
Anemonin	Bernsteinsäure	Chrysaminsäure	Dephinin
Antifebrin	Betulin	Chrysophansäure	Dibenzamid
Antipyrin	Binitrotoluol	Cinchonin	β. Dichlornaphtalin
Anthrachinon	β. Binitronaphtol	Citraconsäure	Digitalin
Anthrarobin	Brucin	Cocain	Digitonein
Aporetin	Bryonin	Coffein	Digitonin
Arabinsäure	Canadin	Colchicin	Dinitrobenzol
Arbutin	Cannabin	Condurangin	Dinitronaphtolnatrium
Asparagin	Cantharidin	Coniferin	Diphenylamin
Aspidospermin	Cascarin	Convallamarin	Disulfanilsäure
Asarin	Catechusäure	Convolvulin	Embellsäure
Atherospermin	Cerberin	Copaivasäure	

Emetin	Monobrombernsteinsäure	Phtalsäure und Isophalsäure	Tricarballysäure
Emodin	Napellin	Pikroakonitin	Trichlorchinon
Fumarsäure	Nitrobenzoessäure	Pilocarpin	Trioxymethylanthrachinon
Gelsemin	Nitroso-β-naphtol	Piperidin	Trioxy-Dioxyanthrachinon
Glycosamin	p. Nitrotoluol	Piperin	Triphenylmethan
Guanidin	Ononin	Plumierid	Tropin sulf.
Guanin	Papain	Quercit	Urechitsäure
Helicin	Paradichlorbenzol	Ricin	Urson
Helleborein	Paranitrobenzoessäure	Robinin	Vanillin
Hexaoxyanthrachinon	Para und Metaoxybenzoessäure	Santonin	Vincetoxin
Hippursäure	Paratoluidin	Sapogenin	Zimmtsäure
Hyoscin. hydrochlor.	Parthenicin	Sapotoxin	
Jaborin	Phenacetein	Scammonin	Amylum
Lupulin	Phenacetin	Sorbinsäure	Arabinose
Lycocotonin	Phenanthren	Sparteïn	Dextrin
Malonsäure	Phenanthrenchinon	Sphacelinsäure	Fruktose
Mellitsäure	Phenylamidoessigsäure	Strychnin	Galaktose
Metadiamidobenzol	Phenylendiamin	Succinimid	Galaktose
Metanitroparatoluidin	Phenylsulfonsäure	Sulfanilsäure	Glycogen
Milchsäure	Phloretin	Sulfocarbanilid	Glycose
		Tetrachlorchinon	Inulin
		Theobromin	Lichenin
		Thurpetin	Maltose.
		Toluidin	

### III. Krystallisationsverhältnisse und quantitativer Nachweis.

#### a. Krystallisationsverhältnisse.

Die Identificirung des abgeschiedenen Morphins versuchte man bisher abgesehen von Farbenreactionen auch auf einem zweiten Wege zu bewerkstelligen, nämlich auf dem der Krystallisation. Zum besagten Zweck kam oft in Anwendung die Salzsäureverbindung, welche in Nadelform auskrystallisirt. Man wandte ferner Ammoniak oder Natronbicarbonat an, die bei Einwirkung auf Morphinenthaltende Lösungen das Alkaloid in freier Form abscheiden; das abgeschiedene Morphin wurde nun als solches entweder aus wässriger oder alkoholischer Lösung der Krystallisation überlassen. Auf eine der angegebenen Arten vermochten Kreyssig<sup>25)</sup> bei einem Vergiftungsfall aus Erbrochenem, Krouss<sup>26)</sup> bei einem andern Fall (pag. 48) aus Magen das Morphin in nadelförmigen

Krystallen teilweise wiederzugewinnen. Wislicenus<sup>48)</sup> erhält aus Harn gleichfalls das Morphin in nadelförmigen Krystallen (HCl), durch Einwirkung von Ammoniak in Prismen. Ebenso gelang es Marmé<sup>33)</sup> aus dem Harn eines Morphinisten das Alkaloid in Krystallen zu gewinnen; Stolnikow<sup>43)</sup> dagegen konnte trotz Anwendung grosser Dosen (2 Grm) niemals Morphin aus Harn isolieren. Kauzmann<sup>22)</sup> berichtet, dass er ebenfalls mittelst der oben erwähnten Agentien aus Magen, Harn, Leber das Morphin in Krystallen erhalten hat. In allen Fällen, bemerkt genannter Autor, wurden jedoch Krystallformen erzielt, die ihrer unregelmässigen und mannigfaltigen Form wegen keinem gewissen Typus unterzuordnen waren.

Beiläufig sei noch erwähnt, dass Wormley<sup>49)</sup> Morphinkrystalle und zwar farblose aus Blut, Leber, Milz (?), Mageninhalt und Harn mittelst Ammoniak erhalten haben will. Als Ausschüttelungsmittel hat er Ammoniak, Amylalkohol (?) gebraucht. Die Kritik Kauzmans dürfte sich wohl voll und ganz auch auf Wormley's Krystall-Ergebnisse beziehen.

In der ersten Zeit hatte auch ich um Morphin in charakteristischer Krystallform zu erhalten, vielfache Versuche mit den bisher bemerkten Agentien angestellt. Bei der Morphinmenge (0,06 Grm) jedoch, die ich bei meinen Vergiftungsversuchen anwandte, konnte ich wie Kauzmann niemals charakteristische Morphinkrystalle erhalten.

Eine typische Krystallform gelang es mir mittelst Kaliumcadmiumjodid zu erzielen. Ich vermochte aus allen Untersuchungsobjecten, in denen Morphin durch die Farbenreaction mit dem Formalin Rgs. als unverändert gebliebenes erkannt werden konnte, Morphin in diesen Typus überzuführen. Es entstehen nämlich unter dem Mikroskop gesehen, äusserst feine, nach einigem Stehen kornähnliche Krystallnadeln oder Büschel. Die Krystallform hält sich in ihrer Schärfe einige Tage auf offenem Uhrglase. Niemals traten ähnliche Krystallformen in Isolierungsrückständen mannigfacher unvergifteter Untersuchungsobjecte auf.

Das Kalium-Cadmiumjodid Rgs. (10 T. Cd J<sub>2</sub> + 20 T. JK + 70 T. H<sub>2</sub>O) fand ich für den Gebrauch bei meinen iso-

lierten Morphinmengen zu concentrirt; ich verdünnte es circa auf das Dreifache mit Wasser und setzte von dieser Lösung gewöhnlich einen Tropfen (bei sehr geringen Morphinmengen) dem betreffenden morphinhaltigen Uhrglas zu. Der Rückstand des letzteren muss vorher jedoch noch mit etwas Salzsäure enthaltendem Wasser eingedunstet werden, um Morphin in salzsaures Salz überzuführen; ferner muss darauf noch vor dem Kalium-Cadmiumjodid-Zusatz der Rückstand auf dem Uhrglase in einigen Tropfen Wasser gelöst werden. Nach Zusatz des Rgs. überlässt man die Flüssigkeit der freiwilligen Verdunstung. Ein zweites Rgs., welches mit Morphin ähnliche, jedoch nicht so charakteristische Nadeln wie gerade das Kalium-Cadmiumjodid entstehen lässt, ist das Kaliumplatincyanür. Beide genannten Reagentien sind in ihrem Krystallisationsverhalten gegen reines Morphin bekannt (Dragendorff<sup>13)</sup>), wurden aber bisher noch nicht für aus Organen isolirtes Morphin angewandt.

## b. Quantitativer Nachweis.

Quantitative Bestimmungen des aus Organen abgeschiedenen Morphins liegen gleichfalls nur vereinzelt vor. Ammoniak oder Natronbicarbonat dienen dazu als Agentien. Vogt und Tauber versuchten darnach Morphin aus Faeces, Marmé aus Harn zu bestimmen. Dass diese genannten Bestimmungen des Morphins jedoch nur wenig Befriedigung gewähren können, beweist Neumann<sup>34)</sup>. Letzterer arbeitete nach Tauber's Methode; er erhielt durch Natronbicarbonat-Zusatz ebenfalls Niederschläge, die von Tauber als zum grössten Teil aus Morphin bestehend angegeben wurden; Neumann fand jedoch in denselben kein Morphin (cf. pag. 13), dieselben erwiesen sich als Verunreinigungen. Diese abgeschiedenen Verunreinigungen Neumann's und die erhaltenen Niederschläge Tauber's sind gewiss dieselben fremden Substanzen, auf welche Dragendorff schon hinwies (pag. 19) und die ich auch durch Fällung mit Natronbicarbonat hauptsächlich aus Magen, ferner Milz, Faeces, Harn erhalten und deren Erwähnung auf pag. 19 gethan habe.

Mit einigem Erfolg wird meiner Meinung nach man vermittelst Ammoniak und Natronbicarbonat nur da operiren können, wo grössere Mengen (einige Centigramm) und zwar reinen Morphins sich vorfinden.

Für die quantitative Bestimmung des Morphins mit jodsau-rem Natron gilt gleichfalls als Vorbedingung: Reinheit des ab-geschiedenen zu bestimmenden Alkaloides. Alt<sup>1)</sup> konnte diese Bedingung bei quantitativem Nachweis des Morphins aus Magen grösstenteils (Amylalkohol?) erfüllen. Bei Isolirungsrückständen von faulenden tierischen Organen dürfte der Ptomaine und ähnlicher Substanzen wegen die Bestimmung mit jodsau-rem Natron nicht sehr geeignet sein, da durch dieselbe das genannte Salz leicht zersetzt werden kann (Jodabscheidung, siehe Gräbner<sup>17)</sup>).

Eine weitere quantitative Bestimmung ist die mit Mayer's Rgs. (1,3546 HgCl<sub>2</sub> + 4,98 JK + 100 ccm. H<sub>2</sub>O). Kauzmann z. B. gebrauchte in Versuch VIII und X (siehe sp.) zu dem genannten Zweck dieses Rgs; da er jedoch, wie er sagt, niemals die Endreaction beim Titriren wahrnehmen konnte, obgleich er die dafür erforderlichen Kautelen eingehalten hatte, so gab er bald diese Bestimmung auf. Bei meinen ersten Versuchen konnte ich bei Harn der eintretenden Trübung wegen, die die Flüssigkeit milchig erscheinen liess, gleichfalls die Endreaction des Niederschlages (Mayer's Rgs. + Morphin hydrochlor.) nicht gut wahrnehmen, nachdem ich jedoch (cf. pag. 24) 2 mal den Process des Ausschwenkens vorgenommen hatte, vermochte ich mit aller Deutlichkeit das Absetzen des Niederschlages von Morphindoppelsalz und hierdurch die Endreaction zu beobachten; eine milchige undurchsichtige Trübung entstand niemals, selten nur eine schwache Opalescenz, die weiter nicht störte.

Die oben erwähnte Trübung wird bedingt offenbar durch Substanzen, die cf. p. 19 als Albumosen und peptonartige Körper bezeichnet wurden und entweder zum geringen Teil als solche schon im Harn vorhanden, oder beim Stehen desselben an Zahl zugenommen bei meinen Versuchen in den Essigaether, und höchst wahrscheinlich auch bei Kauzmann in den Amylalkohol übergangen. Eine von mir vorgenommene zweimalige Proce-

dur des Ausschwenkens konnte, wie schon oben erwähnt, diese fremden Beimengungen so gut wie vollständig entfernen.

Jussewitsch<sup>21)</sup> giebt quantit. Daten des Morphins aus Gehirn mit Rückenmark zusammen, aus Serum und Harn an; in der Leber vermochte er keine Spur von Morphin zu entdecken. Die quantit. Bestimmung will er an 2 Kaninchen nach Otto ausgeführt haben (?). Bei meinen Untersuchungen hatte ich gleichfalls versucht quantitativ das isolirte Morphin zu bestimmen. Für Leber, Nieren, Magen, Harn, in denen mehr als ein Milligr. Morphin vorhanden war, gebrauchte ich Mayer's Rgs. Bei den anderen Organen, in denen weniger als ein Milligramm bis ein Decimilligramm Morphinmengen vorkamen, führte ich die Bestimmung colorimetrisch mit conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Natrium sulfurosum crystallisatum aus.

Für die erste Bestimmung wählte ich ein kurz abgeschchnittenes in ccm. graduirtes Rgs-glas. Der Morphin enthaltende Uhr-glasrückstand wird mit Wasser (ohne Säure) aufgenommen und im Rgs-glas zuerst auf 2 ccm. Flüssigkeit gebracht. Bewirkte ein aus einer graduirten Bürette entnommener Tropfen von Mayer's Lösung eine Fällung, so wurde die zu untersuchende Flüssigkeit auf 5 ccm. verdünnt und weiter titirt. Erwies es sich, dass Morphin in grösserer Quantität (z. B. Leber nach 1/4 Stunde siehe sp.) vorhanden war, als die Tabelle für 5 ccm. aufweist, so setzte man der Flüssigkeit so viel bestimmte Wassermengen noch hinzu, bis der Niederschlag beim Durchschütteln sich löste. Der Niederschlag von 1 centigram. Morphinhydrochlor. mit Mayer's Rgs. versetzt, löst sich in 50 ccm destill. Wassers auf; 2 centigr. Morphin in 100 ccm. Wasser. Der Titer wurde nach einer Lösung von wässrigem Morphin hydrochloric. (ohne Säure) eingestellt. Die dünne Bürette war an einem Ende fein ausgezogen, so dass man leicht circa 1/8 Tropfen der Mayer'schen Flüssigkeit entnehmen konnte. Die Filtration war beendet, wenn nach Umrühren ein neuer Tropfen (Mayer's Flüssigkeit) den man vorsichtig vermittelst eines Glasstabes der Untersuchungsflüssigkeit zusetzen muss, an der Oberfläche keine Trübung mehr veranlasste.

Tabelle.

2 ccm. Wasser incl. Morph. hydrochl. 0,001 grm. = keine Fäll. m. Mayers Flüss.			
2	0,0011	= 0,01	ccm.
2	0,0012	= 0,03	ccm.
2	0,0013	= 0,05	ccm.
2	0,0015	= 0,1	ccm.
2	0,002	= 0,15	ccm.
5	0,0028	= 0,1	ccm.
5	0,0030	= 0,13	ccm.
5	0,0032	= 0,15	ccm.
5	0,0035	= 0,18	ccm.
5	0,004	= 0,21	ccm.
5	0,005	= 0,24	ccm.

Das Doppelsalz (Morphin + Mayers Rgs.) setzt sich nach jedesmaligem Umrühren mit einem Glasstabe recht gut ab. Diese genannte titrimetrische Bestimmung hat vor einer colorimetrischen den Vorteil, dass man aus dem genannten Doppelsalz leicht wieder das Morphin isolieren und identifizieren kann. Fanden sich ferner auch in der Untersuchungsflüssigkeit Morphinmengen weniger als 11 Decimilligramm (cf. Tabelle) vor, die also durch Zusatz von Mayers Flüssigkeit nicht gefällt werden konnten, so ist einem die Möglichkeit geboten, gleichfalls noch diese Mengen quantitativ zu bestimmen und zwar vermittelt Natrium sulfurosum (siehe sp.); vorher jedoch muss das Morphin wieder rein isoliert vorliegen.

Einen sehr reinen Alkaloidrückstand hatte ich durch folgende Zerlegung des Doppelsalzes (Morphin + Mayers Rgs.) erzielt. Die ganze Untersuchungsflüssigkeit mit dem Niederschlage, oder der Niederschlag für sich allein wird (nach Wasserzusatz) mit MgO versetzt und in einem Porcellanschälchen auf dem Dampfbade eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen und letzteres nochmals bis zur Trockene eingedampft. Hierauf zieht man mit absolut. Alkohol aus, filtriert, dunstet das alkohol. Filtrat vollständig ein, nimmt den Rückstand mit HCl-haltigem Wasser auf, filtriert wieder und schwenkt das auf circa 2—3 ccm. Flüssigkeit gebrachte sauer reagierende Filtrat nun 2 mal mit Essigaether aus (jedesmal eine neue Menge Essigaether). Morphin wird aus der abgetrennten wässrigen Flüssigkeit vermittelt Essigaether und Natronbicarbonat-Zusatz (cf. meinen Gang) isoliert.

Nachdem ich mich erst qualitativ überzeugt hatte, dass bei einigen Organen (cf. Tabelle) mit längerer Vergiftungsdauer auch eine Zunahme des Morphins durch die stets intensiver werdende Färbung mit dem Formalin-Rgs. zu constatieren war, versuchte ich die Mengen quantitativ vermittelt conc. Schwefelsäure und Natrium sulfurosum ( $\text{NaSO}_3$ ) crystallisatum zu bestimmen. Letzteres Salz, welches als Rgs. auf Morphin noch nicht bekannt ist, lässt mit Morphin auch mit anderen Opiumalkaloiden zusammengebracht, charakteristische Farben entstehen. Die quantitative Bestimmung des Morphins (unter 0,0011 Grm.) habe ich derart ausgeführt, dass der das Alkaloid enthaltende verdunstete Essigätherrückstand in wenig Wasser aufgenommen, und die Flüssigkeit zuerst im Reagensglas bis zur Trockene verdunstet wird. Man setzt dann 5 ccm. conc. Schwefelsäure hinzu, erhitzt das Reagensglas  $\frac{1}{2}$  Minute auf dem Dampfbade bei  $100^\circ$ , setzt eine bestimmte Menge ( $\frac{3}{4}$  Grm.) Natrium sulfurosum crystall. (nicht verwittertes) rasch hinzu und erhitzt wieder bei  $100^\circ$  3 Minuten lang. Je nach den anwesenden Morphinmengen treten haltbare (mehrere Tage lang) Farben von schwach violett bis intensiv rosaviolett auf, die mit einer Scala von Morphin-Normallösungen verglichen werden. Besonders charakteristisch sind die Farbenunterschiede, die bei Anwesenheit von 5 Centimilligramm, 1 Decimilligramm, 5 Decimilligramm. Morphin hydrochlor. auftreten. Weniger deutlich sind die dazwischenliegenden Zahlen, ebenso die von 5 Decimilligramm. bis zu 1 Milligramm. M. Um jedoch auch diese noch mit einigem Erfolg gebrauchen zu können, versuchte ich die entstandenen Farben durch Wasserzusatz zum Verschwinden zu bringen; die Anzahl verbrauchter Cubikcentimeter von Wasser würde hierbei proportional sich verhalten den vorhandenen Morphinmengen. Die mehrfach in Vorschlag gebrachte quantitative Bestimmung des Morphins mit Kalium-Cadmiumjodid ist weniger geeignet als die mit Mayers Rgs. Das Kalium Quecksilberjodid-Morphindoppelsalz bildet sich sofort nach Zusetzen des genannten Rgs. als ein schwer zu Boden sich absetzender Niederschlag; die oben abstehende Flüssigkeit wird vollständig klar. Das Morphindoppelsalz von Kalium-Cadmiumjodid bildet einem leicht

ten Niederschlag, der sich nicht zu Boden setzt und nicht sofort, sondern allmähig entsteht, so dass die Endreaction in diesem Falle schwer wahrzunehmen ist.

#### IV. Die bisherigen Ergebnisse der Autoren über das im Organismus unverändert gebliebene Morphin.

So weit mir die Litteratur zugänglich war, will ich in Kürze die Ergebnisse anführen, beginnend mit dem Harn, der bei Morphinvergiftungsversuchen am meisten Veranlassung zu seiner Untersuchung gegeben hat. Im Anschluss an Harn folgen die Daten über Magen, hierauf Darm und dann die einzelnen anderen Organe mit Berücksichtigung von Speichel und Blut.

##### Harn.

###### Positive Resultate.

Im Jahre 1827 giebt Baruel<sup>2)</sup> an, eine grössere Quantität Morphin im Harn eines Menschen gefunden zu haben, der 45,0 Grm. Laudanum (Opiumtinktur) zu sich genommen hatte.

Orfila<sup>36)</sup> (1839) wies Morphin in den innerhalb ca. 30 Stunden gesammelten und vereinigten Harnmengen von 6 grossen Hunden nach, die subcutan je 1—2 grm. Opiummixtur erhalten hatten; zu demselben positiven Resultat gelangte er, als 2 Hunden Morphin per os applicirt war. (Abscheidungsweg: Lassaigne's Meth.)

Bouchardat<sup>4)</sup> (1861) will Morphin im Harn einer Person gefunden haben, welche 0,05 grm. Tinct. Opii eingenommen hatte (Nachweis: Jod-Jodkalium?); Lefort<sup>30)</sup> glaubt den Nachweis durch Jodsäure geliefert zu haben (?).

Erdmann<sup>15)</sup> (1862) erhielt aus Urin von Kaninchen nach subcutaner Application von 0,1—0,3 Morph. hydrochlor. nur «geringe Spuren» von dem letzteren.

Kauzmann<sup>23)</sup> (1868) weist an Tieren und Menschen das Morphin nach Eingabe einer Dosis heruntergehend bis selbst 0,01 grm. stets im Harn nach.

Hilger<sup>20)</sup> (1869) findet jedes Mal im Harn von Kaninchen Morphin wieder, nachdem er das Alkaloid in die vena jugularis eingeführt hatte.

1882 liefert Burkart<sup>9)</sup> insofern einen positiven Beweis, als er aus 24 stündigem Harnquantum vom Morphinisten die 1,3 bis 1,6 grm. Morphin hydrochlor. pro die gebrauchten, eine Substanz isoliren konnte, deren subcutane Anwendung bei Hunden und Kaninchen schwere Vergiftungserscheinungen mit dem Charakter acuter Morphinvergiftung veranlasste.

In demselben Jahre führt Eliassow<sup>14)</sup> in seiner Diss. an, dass bei angestellten Versuchen an Morphinisten und verschiedenen Tieren er nach Verabreichung grosser Dosen, Morphin immer mit Sicherheit im Harn wiedererkennen konnte. Nach Einverleibung von kleinen Dosen (einige Centigramm.) gelang es ihm jedoch nicht das Alkaloid unverändert wiederzufinden (pag. 55).

Stolnikow<sup>43)</sup> (1883) erhält aus dem Harn eines Hundes Morphinreactionen, nachdem letzterem per os 2 grm. Morphin hydrochlor. zusammen mit dem Futter eingegeben waren; ebenfalls zu einem positiven Resultat kommt er bei der Harnuntersuchung eines anderen Hundes, den er mit 2 grm. Morphin acet. subcutan vergiftet hatte.

1883 behauptet Marmé<sup>38)</sup>, gestützt auf zahlreiche Versuche, dass Morphin, wenn es in einer Dosis von 0,01—0,015 grm. Katzen und Kaninchen, ebenso von 0,1 grm. und mehr, Menschen innerlich oder subcutan einverleibt war, sich stets im Harn nachweisen lasse.

Schneider<sup>42)</sup> (1884), der Menschen und Tieren 0,01 bis 0,03 grm. Morphin hydrochloric. injicirte, kommt immer zu positiven Resultaten.

Notta und Lugan<sup>35)</sup> (1885) erklären, dass Morphin sich stets als solches nachweisen lasse, wenn nur die täglich absorbirte Alkaloidmenge wenigstens 10 Centigramm. beträgt und vorausgesetzt, dass die Funktionirung der Nieren normal ist.

Jussewitsch<sup>21)</sup> (1886) will bei einem einzigen angestellten Versuche an einem Kaninchen Morphin im Harn erkannt haben. Die Injection von 0,1 grm. Morphin fand dabei subcutan statt. (Otto'sche Isolirungs-Meth.)

Wormley<sup>49)</sup> (1891) bemerkt, dass er nach Versuchen an Hunden und Menschen, nach subcutaner, wie per os erfolgter Application von Morphin, dasselbe fast immer auch im Urin nachzuweisen vermochte.

Tauber<sup>44)</sup> (1892) konnte nach Einverleibung grosser Dosen, Morphin nur in qualitativ nachweisbaren Spuren im Urin entdecken.

Neumann<sup>34)</sup> (1893) erhielt ein positives Resultat im Harn von Kaninchen, die er sowohl subcutan, wie auch per os mit ca. 0,15 Morphin vergiftet hatte.

Heger<sup>19)</sup> (1894) führt an, dass er im Harn einer Person, die täglich (10 Jahre lang) ca. 70 centigram. Morphin sich subcutan einverleiben liess, nur «kleine Mengen (unter 10 centigram. pro die)» wiedergefunden hat.

Lamal<sup>27)</sup> (1889) nimmt an, dass Morphin im Organismus durch Oxydation umgewandelt wird. Ist letztere unvollkommen — sagt er — so kann ein Teil des Morphins als unzersetzt M. im Harn nachgewiesen werden.

Zu einem zweifelhaften Resultat gelangte Bornträger<sup>5)</sup> (1880). Er erhielt bei Personen, die täglich 0,5—1,0 grm. Morphin subcutan zu sich nahmen, in einem Viertel des gelassenen Harnes negative Resultate, dagegen bei Personen, die täglich 0,02 grm. erhielten, oft positive Resultate.

#### Negative Resultate.

Kreyssig<sup>25)</sup> (1856) konnte bei einer mit essigs. Morphin erfolgten Vergiftung im Harn auch nicht «Spuren» des Alkaloides wiederfinden.

Taylor<sup>46)</sup> (1862) kommt bei seinen Untersuchungen aus Harnmengen zu einem negativen Resultat.

Cloetta<sup>11)</sup> (1866) vermochte im Harn einer Patientin nach subcutaner Eingabe von 0,36 bis 0,42 grm. Morphin, nicht das Alkaloid nachzuweisen.

Zu einem vollständig negativen Resultat gelangt auch Buchner<sup>8)</sup> bei seinen Untersuchungen.

Vogt<sup>47)</sup> findet im Harn einer Morphinistin keine Spur von Morphin. Die Patientin erhielt seit 5 Jahren pro die 1,3 grm. Morphin enthaltende Mixtur, daneben subcutan alle 2 Tage 2 grm. dieses Alkaloides.

Gleichfalls zu einem negativen Resultat, kann man sagen, gelangte Landsberg<sup>28)</sup> (1881). Unter 9 Versuchen an Hunden und Kaninchen vermochte er nach subcutanen Morphininjectionen das Alkaloid nur ein Mal im Harn nachzuweisen.

Donath<sup>12)</sup> (1886) endlich konnte niemals Morphin im Harn wiederfinden, selbst nicht nach Eingabe von 1,5 grm. des Alkaloides.

#### Magen.

Lassaigne<sup>29)</sup> (1824) gelang es Morphin in den erbrochenen Massen eines Hundes, dem es per os beigebracht war, nachzuweisen, gleichfalls auch im Mageninhalt einer mit 0,3 grm. Morphin acet. vergifteten Katze.

Orfila<sup>36)</sup> (1839) erhielt ein positives Resultat aus dem Magen zweier Hunde, die 4—6 grm. Opiumextract in Wasser gelöst per os erhalten hatten.

Christison<sup>10)</sup> (1831) vermochte im Mageninhalt einer Frau, die sich mit zwei Unzen Laudanum liquidum vergiftet hatte, nur den Geruch und den bitteren Geschmack des Opiums wahrzunehmen; bei einer zweiten, ähnlichen Vergiftung kam er zu demselben negat. Resultat.

Kreyssig (1856) hatte bei einem Vergiftungsfall Morphin im Magen nachweisen können.

Maschka<sup>32)</sup> (1860) publicirt einen durch Einnahme von Morphin acet. verursachten Vergiftungsfall, bei dem der chemische Nachweis des Alkaloides aus Magendarminhalt nicht gelang.

Erdmann (1862) fand bei Kaninchen nach subcut. Einspritzung von 0,1—0,3 grm. Morphin chydrochlor., das Alkaloid in kleinen Mengen im Magen wieder.

Buchner (1867) war es nicht möglich in 2 Vergiftungsfällen, bewirkt durch ca. 0,36 grm. Morphin acet., letzteres im Mageninhalt wiederzufinden.



K a u z m a n n (1868) erwähnt einen Vergiftungsfall (Adamson), bei dem der Tod ca. 6 $\frac{1}{4}$  Stunden nach Einnahme einer grossen Menge Morphin eingetreten war. K a u z m a n n gelang es aus dem Magen noch 0,5 grm. Morphin wiederzugewinnen.

K r o u s s (1883) wies bei einer Vergiftung einer 82-jährigen Frau mit Morphin und Kaffee, das Alkaloid in der Magenflüssigkeit nach.

In demselben Jahre konnte M a r m é nach subcutaner Darreichung eine Ausscheidung des Morphins durch die Magenschleimhaut in den Magen constatiren. Sein Schüler L e i n e w e b e r wies gleichfalls in demselben Jahre nach subcut. Injection von Dosen 0,6 bis mehr als 1 grm. das Morphin im Magen nach. Letzterer hatte die Versuche an Hunden angestellt.

A l t <sup>1)</sup> (1889) findet nach subcutaner Injection des Morphins an Menschen und Tieren stets einen grossen Teil desselben in den Magenausspülungsflüssigkeiten wieder.

W o r m l e y (1891) vermochte nach subcutaner Morphin-Injection, dasselbe im Mageninhalt nachzuweisen. R o s e n t h a l (1891) gelangt zu demselben positiven Resultat (Magenausspülungsflüssigkeiten).

H a m b u r g e r <sup>51)</sup> (1894) beobachtete bei einer Opiumvergiftung eines Chinesen, dem der Magen mehrfach ausgespült war, ein Ausscheiden des Morphins aus dem Blute durch den Magensaft.

B o n g e r s <sup>4)</sup> (1895) gelang es bei einem Hunde nach Vergiftung mit 0,1 grm. Morphin hydrochlor. (subcutan), dasselbe in der Ausspülungsflüssigkeit (dem Magen entzogen nach 45 Minuten, gerechnet von der letzten Einspritzung) durch eine wenig ausgesprochene Violettfärbung mit Froehde's Rgs. wahrzunehmen, nach 15 Minuten gab die Ausspülungsflüssigkeit ein negatives Resultat.

B i n e t <sup>8)</sup> (1895) behauptet, gestützt auf Versuche, die er an zahlreichen Tieren ausgeführt hatte, dass subcutan beigebrachtes Morphin in den Magen sehr spärlich übergehe, so dass eine deutliche Reaction oft ausbleibe.

P r é v o s t <sup>80)</sup> (1896) bemerkt, dass nach subcutan erfolgten Injectionen (an Hasen) von ca. 0,1—0,5 Grm. M. hydrochlor. in den Magenausspülungsflüssigkeiten ca. 1—2 Milligramm. M. wieder-

gefunden wurden. Die Versuche waren derart ausgeführt, dass man vor den Injektionen den Oesophagus und den Pylorus durch Ligaturen unterband und den Magen jedes Versuchstieres erst durch permanent zufließendes Wasser längere Zeit ausspülte. Die quantit. Bestimmung des M. wurde nach Bouchardat ausgeführt.

### Darm und Faeces.

L a s s a i g n e (1824), der eine Katze mit 0,3 grm. Morphin vergiftet hatte, fand im Darm keine Spur von dem genannten Alkaloid; ebenfalls konnte auch B u c h n e r nach einer Vergiftung eines fünfjährigen Knaben mit 0,36 grm. Morphin acet., letzteres im Darm nicht nachweisen. Der Tod war in kurzer Zeit erfolgt.

E r d m a n n wies nach subcutaner Vergiftung eines Kaninchens mit 0,1—0,3 grm. Morphin hydrochlor., letzteres im Darm nach; die Vergiftungsdauer währte 3 $\frac{1}{2}$  Stunden.

K a u z m a n n: Experiment 1. Im Dünndarm einer Katze, die in 2 Tagen 0,35 grm. Morphin sulf. erhalten hatte und nach weiteren 3 Tagen strangulirt wurde, fand sich kein Morphin vor; im Dickdarm liess sich dasselbe sehr deutlich nachweisen.

Exper. 2. Bei einer Katze, die subcutan 0,132 Morph. sulf. erhielt, war es nach ca. 5 Stunden Vergiftungsdauer nicht möglich das Alkaloid im Darm zu constatiren.

Exper. 3. Nach Einführung von 0,183 grm. Morph. sulf. in den Magen einer Katze, die innerhalb eines halben Tages nach der Injektion verendete, konnte K a u z m a n n im obern Dünndarm eine noch deutliche positive Reaction erkennen, im untern Dünndarm nur «spurenhaft und zwar durch F r o e h d e's Rgs., während H u s e m a n n's Rgs. einen im Stich liess»; im Dickdarm und in den Faeces fand er kein Morphin vor.

Exper. 6. Ein grosser Hund; es wurde ca. 0,9 grm. Morphium sulf. mit der Nahrung eingegeben. Im Dünndarm zeigte sich eine sehr geringe, aber noch deutliche, im Kot eine deutliche Morphinreaction. Der Dickdarm selbst wies keine Reaction auf.

Exper. 8. Eine Hündin erhielt 0,31 Grm. M. sulf. in den Magen; die innerhalb  $2\frac{1}{4}$  Tagen gesammelten Faeces wiesen Morphin auf.

Bei einem Vergiftungsfall (Adamson cf. pag. 48.) gelang es Kauzmann aus Darm mit Froehde's und Hausemanns Rgs. Reactionen zu erhalten, jedoch nicht mit Eisenchlorid, da die vorhandene Morphinmenge, wie er bemerkt, eine sehr geringe war.

Vogt (1895) wollte in den Faeces einer Patientin Morphin in quantitativ [bestimmbaren Mengen (cf. pag. 39) aufgefunden haben. (?)

Landsberg (1881) gelang es nur nach Darreichung sehr grosser Dosen, Morphin im Kot wieder nachzuweisen.

Marmé berichtet, dass er in den Darmentleerungen von Morphinisten das Alkaloid gefunden habe.

Tauber glaubte nach Experimenten an Hunden, die innerhalb einiger Tage subcutan im Ganzen 1,632 Grm. Morphin hydrochloric. erhalten hatten, in den Faeces ca. 50% Morphin wiedergefunden zu haben (?) (pag. 39).

Neumann applicirte einigen Kaninchen innerhalb 6 Tagen subcutan 1,08 Grm. Morphin; bei einem anderen Versuche erhielten vier Kaninchen 10 Grm. Opium (entsprach ca. 0,8 Grm. Morphin) und zwar per os. Bei jedem der beiden Versuche war in den gesammelten Faeces Morphin jedoch nur in qualitativer Menge nachzuweisen.

### Blut.

Schon Lassaigne versuchte bei Tierexperimenten Morphin wieder aus dem Blute zu isoliren. Negative Resultate erhielt er bei Untersuchung einer Katze, die mit 0,3 Grm. M. vergiftet war, ferner bei der eines mit 2,16 Grm. M. vergifteten Hundes (in die Cruralvene injicirt), dem das Blut 12 Stunden nach Einführen des Alkaloides entzogen war. Ebenfalls zu einem negativen Resultat gelangte er auch bei einem Pferde, dem nach subcutaner Vergiftung mit 1,8 Grm. M. man das Blut  $1\frac{1}{4}$  Stunden post injectionem entzogen hatte. Dagegen konnte er in einem anderen unter gleichen Verhältnissen angestellten und nur in so weit

modificirten Experiment, als die Blutentleerung schon nach 10 Minuten nach der Vergiftung vorgenommen war, Spuren von Morphin in dem Blute constatiren.

Orfila gelang es ebenfalls bei Vergiftungsversuchen nur bis zu einer kurzen Zeit Morphin im Blute nachzuweisen.

Kreyssig hat bei einem durch Morphin herbeigeführten Vergiftungsfall keine Spur von dem Alkaloid im Blut auffinden können.

Erdmann vermochte im Blut von Kaninchen, die subcutan 0,1—0,3 Gramm M. erhalten hatten und nach dreistündiger Vergiftungsdauer entblutet wurden, sehr wenig Morphin nachzuweisen.

Kauzmann: Exper. 1. Dieselbe Katze (pag. 49); Blut, Lungen und Herz zusammen untersucht, wiesen kein Morphin auf.

Exper. 2. Dieselbe Katze (p. 49). Das Blut, die Lungen, und das Herz ebenfalls gemeinsam untersucht = negatives Resultat.

Exper. 3. Eine Katze (p. 49); Blut, Lungen und Herz zusammen = negatives Resultat.

Exper. 5. Eine kleine Katze erhält subcutan 0,03 Grm. sulf.; nach 2 Stunden wird sie strangulirt; in den ca. 60 ccm entzogenen Blutes liessen sich auch nicht die «geringsten Spuren» Morphin wahrnehmen.

Exper. 6. Ein grosser Viehhund erhält in ca. 7 Tagen über 5 Grm. M. sulf. durch die Schlundsonde in den Magen; nach einer Pause von 4 Tagen noch 1,12 Grm. M. sulf. Das Blut wird  $\frac{3}{4}$  Stunden nach der letzten Gabe aus der Carotis entzogen. Kauzmann erhielt keine Morphinreaction.

Exper. 10. Eine Katze; durch die Schlundsonde werden 0,31 Grm. M. sulf. in den Magen eingeführt; die Katze verendete nach ca. 2 Stunden. Das Blut zeigte eine deutliche Reaction auf Morphin (cf. p. 61).

Exper. 12. Eine Katze; eingeführt in den Magen werden 30 Grm. Opiumpulver = 0,15 Morphin; nach 25 Minuten ist die Katze verendet; das Blut zeigt eine recht deutliche Reaction auf Morphin. Bei dem Adamson'schen Vergiftungsfall erhielt Kauzmann aus Blut (145 ccm.) ebenfalls ein positives Resultat.

Landsberg gelang es nur nach Verabreichung von sehr grossen Dosen das Morphin wieder im Blute nachzuweisen.

Marmé konnte bei Dosen von 0,1 Grm. Morphin, subcutan beigebracht, positive Resultate im Blute von Hunden, Katzen und Kaninchen erhalten.

Jussewitsch berichtet, dass er bei Kaninchen das Morphin (subcut. injic.) aus Serum quantitativ bestimmen konnte (nach Otto). Im Blutkuchen fand er kein M.

Wormley giebt an, M. bei Tierversuchen sowohl nach subcutan als auch per os erfolgter Application im Blut wieder gefunden zu haben.

Heger sagt, dass er noch nach 3 Stunden, von der Einspritzung an gerechnet, im Blute von Tieren das Morphin nachweisen konnte.

### Leber.

Schon Orfila will bei einigen mit Morphin vergifteten Hunden das Alkaloid aus der Leber isolirt und erkannt haben.

Kauzmann: Exper. 1. (pag. 49). Aus Leber und Galle, gemeinsam untersucht, entsteht eine sehr deutliche Morphinreaction.

Exper. 2. Leber und Galle geben keine Reaction auf Morphin. Die Leberisolirungsrückstände von Exper. 3, ebenso Exper. 6 und 12 weisen sehr deutliche Morphinreactionen auf.

Marmé kommt bei Leberuntersuchungen, nach Vergiftung verschiedener Tiere mit geringen M.- Gaben — subcutan oder per os —, stets zu einem positiven Resultat.

Jussewitsch gelingt es nicht aus vergifteten, durchspülten Kaninchen das M. in der Leber wieder nachzuweisen. Die subcutan eingeführte Dosis des M. betrug 0,1 grm. Er behauptet, dass eine Zucker-Kochsalzlösung das Blut mit dem Morphin zusammen aus der Leber entfernt.

Heger konnte bei seinen Versuchstieren das M. in der Leber mit grosser Deutlichkeit nachweisen.

### Milz, Herz, Lungen, Galle, Speichel, Muskeln, Gehirn und Rückenmark.

Was die Milz betrifft, so hat Kauzmann (Exper. 2) in derselben und auch im Pankreas kein M. finden können. Wormley und auch Heger wollen es dort (Milz) nachgewiesen haben. Herz und Lungen hat Kauzmann in Gemeinschaft mit dem Blut untersucht, kam jedoch, wie schon bemerkt (p. 51) zu einem negativen Resultat. Lassaigue hatte aus dem Herzen kein Morphin isolirt. Marmé erhält aus den Lungen positive Resultate. Bei der Untersuchung der Galle gelangt Kauzmann in den Versuchen 10 und 12 zu positiven, bei den Exper. 4 und 6 dagegen zu negativen Resultaten. Gleichfalls negativ fiel das Ergebnis bei Exper. 2 aus, wo Leber und Galle gemeinsam zur Untersuchung gelangten. Bezüglich des Adamson'schen Vergiftungsfalles erhält der Autor aus Galle eine äusserst schwache Morphinreaction. Heger vertritt die Meinung, dass das in der Leber vorhandene M. nicht in der Galle erscheint. Was das Uebergehen des M. in den Speichel anlangt, so konnte Rosenthal bei seinen Versuchen an Menschen, nicht unbedeutliche Morphinmengen in demselben nachweisen; eine intensive Reaction trat noch nach Gaben von 0,05 Grm. M. ein. Stolnikow konnte ebenfalls ein Ausscheiden des M. in den Speichel beobachten.

Kauzmann erwähnt schon, dass er bei dem Adamson'schen Fall in Nasen- und Mundabsonderungen Morphin nachzuweisen vermochte. Hinsichtlich des Morphin-Vorkommens in den Muskeln gelangt Jussewitsch bei zwei Versuchen an Kaninchen, denen je 0,1 Grm. Morphin subcutan beigebracht waren, zu einem negativen Resultat. Heger dagegen will in Muskeln Morphin wohl nachgewiesen haben. Im Gehirn konnte Kauzmann bei allen seinen diesbezüglichen (pag. 51) Experimenten kein einziges Mal Morphin nachweisen, auch nicht in dem erwähnten Adamson'schen Fall. Jussewitsch will an zwei entbluteten und durchspülten Kaninchen nach subcutaner Injection von 0,1 Grm. M., im Gehirn mit Rückenmark zusammengenommen

jedes Mal das Alkaloid und zwar in quantitativ (?) bestimmbar Mengen gefunden haben. Heger giebt an, dass er im Mark (la mulle) der mit Morphin vergifteten Tiere das Alkaloid immer auffinden konnte.

Die Verteilung des Morphins in einzelnen Organen der Tiere ist nach Heger folgende: Morphin findet sich kurze Zeit nach seiner Einspritzung in grosser Menge im Blut, abnehmend in der Leber, in den Nieren, der Milz, dem Mark (la mulle), den Muskeln; nach einer Vergiftungsdauer von 30 Minuten befindet sich das Alkaloid zum grössten Teil in der Leber, abnehmend in dem Mark, den Nieren, dem Blut und den Muskeln. Drei Stunden nach der letzten Einspritzung ist Morphin am meisten im Mark vorhanden, abnehmend in Leber dann Nieren, Milz, Blut, Muskeln.

### Anschauung über die Umwandlung des Morphins im Organismus.

Bis zum Jahre 1882 sind keine auf chemischem Wege nachweisbar sicheren Anhaltspunkte bekannt, die für eine vor sich gegangene Umwandlung sprechen könnten, obgleich alle, die sich mit dem Morphinnachweis aus Organen beschäftigten, einer Ansicht waren, dass nämlich incorporirtes Morphin sich im Organismus zersetzen müsse.

Führe ich die bis zu dem genannten Jahre ausgesprochenen Ansichten über eine vor sich gehende Umwandlung an, so ist schon Lassaigne (1824) zu erwähnen, der bei Tierversuchen 10 Minuten nach Einführen von grossen Dosen Morphin, selbiges im entzogenen Blut nur in «Spuren» wiedergewinnen, dagegen aus künstlicher Mischung von Blut und Morphin, letzteres leicht nachweisen konnte. Er zieht den Schluss, dass dieses Alkaloid in dem Blute sich zersetzen muss, oder dass es aus demselben sehr bald ausgeschieden wird.

Taylor (1862), ebenfalls Cloëtta (1866) behaupten, dass Morphin im Organismus sich zersetzt, oder seine Eigenschaften verändert. Fresenius und Neubauer<sup>16)</sup> (1873)

schliessen sich im Grossen und Ganzen den beiden Vorgängern an; sie hatten in Leichteilen kein Morphin nachweisen können und kommen zum Schluss, dass ein chemischer Nachweis von Pflanzengiften resp. Morphin unter Umständen (geringe Gaben) unmöglich wird.

Kauzmann (1868) ist der erste, der aus einer grossen Zahl von Organen bei seinen Tierversuchen, nach Vergiftung allerdings mit hohen Dosen, Morphin wiederfinden konnte. Er lieferte den Beweis, dass bei Morphinvergiftungsfällen der Nachweis nicht so ungünstig zu führen sei, und dass das Morphin nicht so leicht sich im Organismus, wie man es bisher mehr oder weniger annahm, zersetze.

Landsberg (1881) sagt: «Wird Morphin in das subcutane Gewebe eingespritzt, so gelangt es allmähig in die Blutbahn. Hier wird es zum grössten Teil zerlegt, entweder durch ein Ferment oder in Folge der Alkalescenz des Blutes oder durch dessen Gase. Das Alkaloid ist nur dann nachweisbar, wenn es in grösserer Quantität incorporirt wird, als das Blut fähig ist zu zersetzen.»

Bei seinen Tierversuchen Morphin aus dem Harn abzuscheiden, bemerkt Burkart (1882), findet ein Übergang des unveränderten Alkaloides in den Harn in vielen Fällen gar nicht, in andern nur spurweise statt; die gesammte übrige Menge wird zwar nicht verbrannt, aber sie erleidet offenbar vor dem Übergang in den Harn eine Modification, eine Art von Synthese, welche ihrerseits zwar den Charakter, nicht aber die Intensität der giftigen Wirkung des Morphins beibehält. Diese Modification, sagt er, entzieht sich unseren bisherigen Nachweisungsmethoden.

Erst Eliassow (1882) weist auf ein wahrscheinliches Umwandlungsprodukt hin, welches er aus Harn isoliren konnte. Letzterer Autor sagt: «1) nach grossen Dosen Morphin lässt sich dasselbe mit Sicherheit im Harn nachweisen; 2) nach kleineren Dosen (einigen Centigramm. bis ein Decigramm.) gelingt es nicht Morphin unverändert im Harn zu finden. Dafür erscheint in demselben eine Substanz (wahrscheinlich ein Umwandlungsprodukt des Mor-

phins), welche mit Froehde's-Rgs. grünblau, mit conc. Schwefelsäure und einer Spur Salpetersäure (Husemann's Rgs.) ebenfalls grünblau sich färbte, mit conc. Schwefelsäure allein-schmutzigbraun. 3) Bei gleichzeitiger Herabsetzung der Oxydationsprocesse im Körper durch Curare oder Chinin, gelingt es ebenfalls nicht den Übergang von kleinen Mengen Morphin in dem Harn nachzuweisen. 4) Bei Verabfolgung grosser Dosen konnte eine geringe Zunahme der gebundenen Schwefelsäure und eine nicht unerhebliche Ammoniakabscheidung beobachtet werden.»

Stolnikow: «Eine Ausscheidung des Morphins in den Harn in Form von Morphinaetherschwefelsäure findet aus den vielen angestellten Versuchen selbst in geringsten Spuren nicht statt. Es kann die Vermehrung der Aetherschwefelsäure nicht direct durch Morphin, aber durch andere Körper hervorgerufen werden, welche wahrscheinlich Umwandlungsprodukte des Morphins darstellen; es ist hierdurch erklärlich, dass das Morphin in den Harn in unbedeutenden Spuren übergeht. Zieht man die Untersuchungen Baumann's in Betracht, welche lehrten, dass fast alle Phenole in den Organen zu Aetherschwefelsäuren umgewandelt werden und ferner, dass Morphin ein phenolartiger Körper ist, so ist das beschriebene Verhalten des Morphins im Organismus leicht zu deuten.»

Marmé (1883) fand in Darmtractus und in der Leber bei Anwendung nicht tödlicher Morphindosen oft einen Körper, der durch Froehde's-Rgs. nicht violett wie Morphin, sondern rein blau und dann grün gefärbt wurde; er glaubte das erhaltene Isolirungsprodukt in Uebereinstimmung setzen zu können mit dem von Polstorff als Oxydimorphin bezeichneten Körper, da die Reaction mit Froehde's Rgs. zwischen den beiden Körpern, wie Marmé behauptet, die gleiche wäre.

Marmé's Schüler Puschmann 1895 berichtet offenbar in Folge des oben von Marmé erwähnten Umstandes gleichsam als bekannte Thatsache, dass in Se- und Excreten von Morphinisten und chronisch mit Morphin vergifteten Tieren, Oxydimorphin, wenn auch nur in Spuren, jedoch aufgefunden ist. Puschmann hält es aber für durchaus unwahrscheinlich, dass grössere

Mengen von Oxydimorphin im Blute chronisch mit Morphin vergifteter Menschen oder Tiere sich ansammeln, da seinen Beobachtungen nach Oxydimorphin in alkalischer Lösung nur einige Zeit sich unverändert erhalten kann. Wahrscheinlich, bemerkt er, wird das im Körper aus Morphin sich bildende Oxydimorphin sehr schnell weiter oxydirt, so dass eben immer nur Spuren des letzteren sich nachweisen lassen.

Schneider (1884) wendet sich gegen die von mehreren Autoren gemachte Annahme, dass die eingenommene Morphinnmenge sich sofort in zwei Portionen teilt, von denen die grössere eine Zersetzung erleidet, die andere den Körper passirt. Da er stets bei seinen Tierversuchen (p. 45) Morphin sehr deutlich aus Harn nachweisen konnte, nimmt er an, dass die grösste Menge des Morphins unverändert durch die Nieren ausgeschieden wird.

Donath (1886) behauptet: «1) das Morphin im Organismus verschwindet vollständig und wird zu keinem andern Alkaloid umgewandelt 2) Oxydimorphin konnte niemals im Morphinistenharn nachgewiesen werden. 3) Aus der Abwesenheit des Morphins im Harn ist jedoch kein Schluss auf die nicht gehabte Aufnahme zu ziehen.»

Roger <sup>38)</sup> (1887): «Die Leber wandelt Alkaloide wie z. B. das Morphin und andere Körper in eine für dieses Organ spezifische Modification um. Letztere entsteht nicht, wenn die Leber kein Glykogen enthält; enthält diese dagegen Glykogen, so kann consequent die Modification beobachtet werden.» Seine Untersuchungen waren jedoch nur physiologischer Art, insofern, als er eine Abschwächung der giftigen Wirkung des Morphins beim Durchgang durch die Leber constatiren konnte.

Lamall (1889) bemerkt: «das Morphin wandelt sich bei der Circulation im Blute und in den Geweben in Oxymorphin (= Oxydimorphin) um. 2) Dieses Oxymorphin wird durch den Harn entfernt. 3) Die Oxydation ist bald vollständig, bald unvollkommen; in letzterem Fall findet sich ein Teil des Morphins im Harn. 4) Bei toxikologischem Nachweis des Morphins wird man neben diesem Alkaloid sein erstes Oxydationsprodukt, das Oxymorphin im Blute, im Harn und in den Gefässen aufzusuchen haben.»

Heger (1894): «Die Leber und andere Blutgefässorgane vermögen den Durchgang der Gifte, resp. des Morphins nicht nur allein anzuhalten, sondern gewiss sogar zu zerstören.

Brestowski<sup>7)</sup> (1894): «Das Morphin im Organismus wird so gut wie ganz zerstört; weder im Harn noch in den Organen ist es bei Aufnahme von mässigen Mengen nachweisbar. Neuerdings wurde gezeigt, dass ein verschwindend kleiner Teil in den Harn übergeht; in grösseren Mengen wird aus dem Morphin Oxydimorphin.» Diese recht allgemein gewordene Anschauung der Bildung von Oxydimorphin führt genannter Autor im Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie an, ebenso Prof. Dragendorff in seiner neuesten Auflage der Erm. d. Gifte 1895.

Letzterer Autor sagt: «da das Morphin eine der am meisten zur Zersetzung geeigneten Pflanzenbasen ist, so war eine partielle Zersetzung im Körper zu erwarten. Wir wissen jetzt, dass der grössere Teil in das unwirksame Pseudomorphin (Oxydimorphin, Dehydromorphin) umgewandelt wird.»

Überschauen wir den in den beiden letzten Kapiteln in kurzen Umrissen entworfenen gegenwärtigen Stand der Morphinforme, so sehen wir bei Berücksichtigung der wesentlichsten Punkte einerseits die Widersprüche bezüglich des Vorkommens des Alkaloides im Blute und in den seltener zur Untersuchung gelangten Organen: Milz, Gehirn, Rückenmark, andererseits die eigentlich nur auf Hypothesen beruhende Anschauung über die Umwandlung des Morphins in Oxydimorphin.

## V. Meine diesbezüglichen Ergebnisse.

Im Hinblick auf die in der Litteratur enthaltenen Lücken (s. oben) bestrebe ich mich dieselben durch eigene Versuche zu klären, deren Hauptergebnis darin besteht, dass im Organismus drei einander sich verschieden verhaltende Morphinmengen scharf auseinander gehalten werden müssen, 1) «unverändertes», 2) «gepaartes» und 3) «umgewandeltes» Morphin.

### 1. Der unveränderte Teil des eingespritzten Morphins.

Das in den Organen, «unverändert» gebliebene Morphin wies ich in allen meinen Untersuchungen an Katzen mit meinem Formalin-Rgs (pag. 30) nach. Ich konnte ferner das unveränderte Morphin vermittelt Kalium-Cadmiumjodid (pag. 38) stets als Doppelsalz in eine typische Krystallform überführen. Das unveränderte Morphin kommt im Blute (Serum) nur bis etwa zur 15. Minute nach der letzten Einspritzung vor; ferner findet es sich in Leber, Nieren, Harn, Magen, Darm, Faeces, Lungen, Speichel, niemals dagegen im Blute nach 15 Minuten, niemals im Gehirn, auch nicht im Rückenmark, ebensowenig in der Milz.

### 2. Der gepaarte Teil des eingespritzten Morphins.

In den letztgenannten Organen, d. h. im Gehirn, Rückenmark, Blut, resp. Serum und in der Milz kommt das Morphin unzweifelhaft vor, jedoch nicht als unverändertes, sondern als gepaartes und nur als solches. Dieses von mir als «gepaarte» bezeichnete Morphin ist ein Umwandlungsprodukt des M. und lässt sich auf dem Wege der Abscheidung wie unzersetztes M. isolieren. Aufgenommen wird es von Wasser, angesäuertem (HCl) Wasser, verd. und absolut. Alkohol, ammoniak. Essigaether; nicht aufgenommen wird es von saurem Aether, s. Amylalkohol, s. Essigaether. Das gepaarte Morphin sieht farblos aus, zeigt ferner im Gegensatz zu Morphin mit dem Formalin Rgs. überhaupt keine Farbenreaction und lässt durch Kalium-Cadmiumjodid sich nicht in die typische Krystallform überführen. Dieses gepaarte Morphin kann jedoch durch geeignete Mittel in seine Bestandteile zerlegt werden, von denen einer reines Morphin ist; dafür sprechen die nun eintretende Farbenreaction des M. und

das Erscheinen der Krystallform des nun bildbaren Doppelsalzes. Die Zerlegung geschieht zweckmässig durch Säuren (HCl); sie kann jedoch auch durch Magnesiumoxyd hervorgerufen werden; sie kann entweder nach vollständiger Isolirung der gepaarten Verbindung durch ammoniak, Essigaether, oder schon vorher nach Aufnahme derselben mit absolut. Alkohol vorgenommen werden. Entschieden für mehr geeignet halte ich die Zerlegung nach letzterem Modus (ausser bei Harn.). Um diese zu bewerkstelligen, nimmt man den von Alkohol möglichst befreiten Rückstand (pag. 25.) mit circa 2 ccm. Wasser und 8 ccm. verd. Salzsäure auf (bei Leberückstand etwas mehr Säure), und verdampft dieses Gemisch auf dem Dampfbade und zwar in einer Porcellanschale (nicht Glasschale) bis zur Trockene. Die gepaarte Verbindung wird dadurch vollständig zerlegt und der schwarze (Morphin wird nicht angegriffen) resultirte Rückstand enthält nun unverändertes Morphin. Die weitere Abscheidung und Isolirung des Alkaloides geschieht nach pag. 25. Der zweite Modus, der auf einer Zerlegung des durch ammoniak. Essigaether erst isolirten gepaarten Morphins basirt, wäre insofern weniger zu empfehlen, als unreine Rückstände erhalten werden, d. h. salz. Morphin + sein gepaart gewesener Körper, der in Folge der Einwirkung der HCl etwas gebräunt aussieht. Dass dieser fremde beigemeugte Körper einerseits bei Identificirung des M. mittelst Farbenreaction und Krystallform besonders bei quantit. Bestimmungen recht hinderlich ist, andererseits ein nochmalig erforderlicher Reinigungsprozess vermitteltst Amylalkohol und Essigaether mit geringen Verlusten des Alkaloides verknüpft sein kann, ist leicht zu ermassen.

Uebertragen wir den Umstand der Zerlegung auf die bisher in Anwendung gekommenen Abscheidungsverfahren, so erweist sich Folgendes: wird die angesäuerte Flüssigkeit, die das Ausziehen des Morphins aus den einzelnen Organen, in diesem Fall Gehirn, Blut resp. Serum (nach 15 Min.), Rückenmark, Milz bewerkstelligt, neutralisirt und zwar vor ihrem Eindampfen, somit auch vor der Aufnahme in Alkohol — Dragendorff-Kauzmann'scher Abscheidungsverfahren — so bleibt das «gepaarte» Morphin bei weiterem Verlauf

der Abscheidung als solches bestehen und bei Zusatz der beiden Reagentien erscheint weder eine Farbenreaction noch die typische Krystallform. Digeriren wir dagegen die angesäuerte wässrige Untersuchungs-Flüssigkeit ohne sie zu neutralisiren, längere Zeit auf dem Wasserbade, wie es alle anderen Ausscheidungsmethoden vorschreiben — so wird das gepaarte M. in seine Bestandteile zerlegt und wir erhalten die Reactionen auf unzersetztes Morphin.

Kauzmann gelang es z. B. nicht bei fünf Tiervergiftungsversuchen aus Blut (siehe daselbst) das Morphin nachzuweisen; er hatte seine Schwefelsäure vorschriftsmässig neutralisirt; bei seinen letzten Versuchen 10 und 12, in denen er, wie er besonders bemerkt, schwefelsäurehaltiges Wasser auf das Blut längere Zeit bei Dampfwärme hatte einwirken lassen, erhielt er mit aller Deutlichkeit Morphinreactionen. Kauzmann berichtet diesen Umstand bios als Factum, ohne jedoch ihm einen besonderen Wert beizulegen. Wir haben hier ein eklatantes Beispiel dafür, dass es sich in seinen ersten 5 Versuchen um «gepaartes» Morphin handelte, welches durch die Neutralisation der Schwefelsäure nicht zerlegt und somit mit Froehde's Rgs. nicht erkannt werden konnte, dagegen in den beiden letzten Versuchen wohl erkannt werden musste, da ja durch die lange Einwirkung der Schwefelsäure unverändertes Morphin wieder abgespalten wurde.

Lassaigne bei seinem Verfahren, ebenso Orfila vermochten aus dem Blut ihrer vergifteten Tiere nach ca. 10—15 Minuten nur noch «äusserst geringe Spuren» Morphin zu constatiren; nach längerer Vergiftungsdauer fanden sie nichts mehr vor. Ziehen wir deren angewandte Methode in Betracht — mit Alkohol wurde das Morphin ausgezogen (ohne Säure), die Verunreinigungen mit Bleiessig gefällt — so ist es verständlich, dass, da das «gepaarte» Morphin nicht zerlegt werden konnte, sie daher auch keine Reaction auf Morphin (unveränd.) erhielten.

Einen weiteren Fall für die unzweideutige Gegenwart des gepaarten Morphins sehen wir in dem Ergebnis von Stolnikow. Letzterer führte Morphin-Vergiftungsversuche an Hunden (p. 45) aus. Der Harn jedes Hundes wurde für sich besonders aufgefangen und in zwei Hälften geteilt. Die eine Hälfte säuerte Stol-

nikow mit Essigsäure an und verfuhr weiter nach der Dragendorff'schen Methode, die andere Hälfte der Harnportion erhitzte er dagegen erst ca. sechs Stunden auf dem Dampfbade; als Ansäuerungsmittel nahm er in letzterem Fall Salzsäure. Nach der Isolirung des Morphins aus den beiden Harnportionen erhielt er nun, wie er besonders bemerkt, aus der mit Salzsäure längere Zeit erhitzten Hälfte stets eine intensivere Farbenreaction als aus der mit Essigsäure angesäuerten.

Aus Gehirn, Milz fand Kauzmann nach der Dragendorff'schen Methode, wie es auch vorauszusetzen ist, kein Morphin. Heger dagegen, desgleichen auch Jussewitsch (Gehirn) mussten ihren angewendeten Methoden nach in den genannten Organen Morphin finden. Das eben Gesagte gilt auch für Blut (cf. p. 50). Die scheinbaren Widersprüche für Blut, Gehirn, Rückenmark, Milz finden somit ihre Erklärung in der angewandten Abscheidungsmethode und dem Modifikationsprodukt des Morphins «dem gepaarten M.»

### 3. Der umgewandelte Teil des eingespritzten Morphins.

Im Organismus kommt ferner ein zweites Umwandlungsprodukt des Morphins vor, welches ich im Gegensatze zu dem «gepaarten» als «umgewandeltes» M. bezeichnen möchte. Es findet sich oft neben unzersetztem Morphin in der Leber und den Nieren, seltener im Darm vor. Es ist schwach bräunlich bis deutlich braun gefärbt (gewiss nach dem Grade der Umwandlung) und verhält sich hinsichtlich der Isolirung gleichfalls wie das erwähnte «gepaarte» M. und somit auch wie Morphin selbst; es ist löslich in Wasser, in mit Salzsäure angesäuertem Wasser, verd. und absolut. Alkohol, ammoniak. Amylalkohol und ammoniak. Essigaether; unlöslich dagegen ist es in saurem Aether, s. Amylalkohol, s. Essigaether.

Dieses umgewandelte Morphin lässt sich ebensowenig wie das gepaarte M. durch Kalium-Cadmiumjodid in die typische Krystallform überführen, weist aber mit dem Formalin-Rgs. eine grüne Farbenreaction auf, im

Gegensatz zu dem gepaarten M., wo überhaupt keine Farbenreaction eintritt, und zu unverändertem, reinem Morphin, wo eine prachtvoll rotviolette entsteht.

Es sei an dieser Stelle bemerkt, dass mein umgewandeltes Morphin mit Husemann's Rgs. eine grüne, mit Froehde's Rgs. eine blaue, blaugrüne oder grüne Reaction zeigte.

Die bald olivengrüne, bald schön tiefgrüne Farbe tritt selten sofort nach Zusatz des Formalin-Rgs. auf, gewöhnlich erst nach einigen Minuten, kann mitunter aber auch beim Stehen bis zu einem Tage noch entstehen. Dieser letzterwähnte Umstand hängt gewiss zusammen mit dem Grade der vor sich gegangenen Umwandlung des Morphins. Bei gleichzeitiger Anwesenheit von isolirtem unverändertem und umgewandeltem Morphin (siehe sp. d. Tabelle), und in den selten vorkommenden Fällen, in denen, wie schon oben erwähnt, sofort die Grünfärbung entsteht, zeigt sich mit aller Deutlichkeit auch noch die violette Farbe des unveränderten M. als violettgrün. In den meisten Fällen habe ich die violettrote Farbe erst ungestört eintreten sehen, bis dieselbe allmählig in's Grünliche überging, um bald von der grünen Farbe vollständig verdrängt zu werden. Als recht charakteristisch sind noch die schwarzen Ausscheidungen zu bemerken, die immer nach Erscheinen der grünen Farbenreaction in der Flüssigkeit auftreten. Die grüne Flüssigkeit auf offenem Uhrglase aufbewahrt, hält sich so gut wie unverändert über einen Monat lang.

Als Ursache einer vor sich gehenden Umwandlung des Morphins giebt Roger Glykogenanwesenheit in der Leber an. Es wurden von ihm jedoch, wie schon bemerkt, nur physiologische Versuche angestellt; irgend welche Daten über Isolirung und Identificirung seines Umwandlungsproduktes auf chemischem Wege liegen nicht vor, so dass ein Vergleich desselben mit dem meinen nicht ohne weiteres möglich wäre. Ich bin jedoch gleichfalls zur Ueberzeugung gelangt, dass die Hauptursache oder wenigstens eine der Ursachen für die Umwandlung des Morphins in der Leber in der Glykogenanwesenheit zu suchen ist, zumal da in einem meiner Versuche «umgewandeltes» Morphin aus einer



Mischung von Zellenbrei einer normalen Leber, von Glykogen, reinem Morphin mit schwach angesäuertem Wasser nach mehrtägigem Digeriren bei ca. 20° erhalten wurde. Im Organismus muss jedoch der Process der Umwandlung gewiss mit Nebenfactoren zusammenhängen, die die Leberthätigkeit beeinflussen und dadurch die Umwandlung des Morphins öfters beeinträchtigen, resp. garricht entstehen lassen. Als Beispiel dafür sei erwähnt, dass ich im Sommer regelmässig das umgewandelte Morphin bei Vergiftungsversuchen aus der Katzenleber und auch Nieren isoliren konnte, während im Herbst bei ca 5 hintereinander auf gleiche Weise ausgeführten Untersuchungen (ebenfalls Katzen) ich aus Leber und Nieren dasselbe nicht erhielt. Jedenfalls dürfte aber fortan bei vorkommenden Vergiftungen der Nachweis dieses Umwandlungsproduktes mit als ein nicht zu unterschätzen-des Argument für die Anwesenheit des Morphins im Organismus benutzt werden können.

#### 4. Ueber die Bildung von Oxydimorphin im Organismus.

Ich führe zuerst die Löslichkeitsverhältnisse des Oxydimorphins an. Es ist ein Körper, der (siehe Dragendorff<sup>19</sup>) unlöslich ist im Wasser, Alkohol, Aether, Chloroform, und nicht durch Petrolaether, Benzol, Chloroform ausgeschwenkt werden kann. «Darin, dass Oxydimorphin selbst aus alkalischer Lösung — bemerkt Dragendorff — nicht durch Chloroform und schwer durch Amylalkohol aufgenommen wird, liegt immerhin ein Unterschied zwischen ihm und Morphin.» Ich hatte weiter constatiren können, dass Oxydimorphin im Gegensatz zu Morphin, welches ja bekanntlich leicht im ammoniak. Essigaether sich löst, nicht von ammoniak. ebenso saurem Essigaether aufgenommen wird.

Wende ich mich nun zu der Anschauung über die Bildung von eingeführtem Morphin in Oxydimorphin, so giebt Marmé allein eine Charakteristik des von ihm aus Darmtractus und Leber isolirten Körpers, den er für Oxydimorphin

hält. Eine Beweisführung von Seiten der anderen Autoren liegt nicht vor, auch nicht von Lamal. Nicht unerwähnt möchte ich an dieser Stelle lassen, dass Donath bei Morphin-Vergiftungsversuchen im Harn von Tieren niemals Oxydimorphin finden konnte (p. 57).

Betrachten wir einzelne Punkte genauer, in denen vielleicht charakteristische Abweichungen zwischen dem von Marmé angenommenen und dem wirklichen Oxydimorphin zu constatiren wären, so ist an erster Stelle hier das Froehde'sche Rgs. zu erwähnen. Was letzteres nun anlangt, so ist es eine bekannte Thatsache, dass dieses Rgs. mit organischen Substanzen zusammengebracht, secundäre Farben erzeugt, die dem Rgs. selbst zukommen, es ist die blaue, blaugrüne oder grüne Farbe; und zwar entstehen diese bald sehr schnell, bald langsamer. Bekanntlich färbt sich Froehde's Rgs. in hellen Gläsern aufbewahrt beim Stehen am Tageslicht schon blau, wass gewiss mit einem vor sich gehenden Reductionsprocess des in dem Rgs. enthaltenen Molybdänsauren Salzes zusammenhängt. Aus dem Vorstehenden ersehen wir, dass die entstehende blaue Farbennuance beim Zusatz von Froehde's Rgs. zum Marmé'schen Isolirungsprodukt kein wesentliches Moment für die Annahme, dass es Oxydimorphin war, sein kann. Zweitens ersehen wir aus Dragendorff's Erm. d. G. (1895), dass das Froehde'sche Rgs. mit Oxydimorphin nicht die blaue, sondern eine ausgesprochen violette Farbenreaction giebt (ebenso verhält sich Husemann's Rgs). Beim Stehen erscheinen natürlich wieder die gewöhnlichen secundären Farben des Rgs. Nach Puschmann soll Oxydimorphin wie Morphin mit Froehde's Rgs. eine violette Farbenreaction entstehen lassen, salzsaures Oxydimorphin dagegen mit dem genannten Rgs. zuerst allerdings eine blaue, dann aber auch violett werdende Reaction geben. Marmé erwähnt nichts davon, dass er vor dem Anstellen der Farbenreaction seinen ausgeschüttelten Körper erst in salzsaures Salz übergeführt hat. Drittens möchte ich nur noch als Factum anführen, dass Marmé's Körper auf dem Wege der Abscheidung aus dem mit Salzsäure angesäuerten Untersuchungsobjecte von Alkohol aufgenommen wurde, während Oxydi-

morphin als solches und als salzsaures Salz von Alkohol nicht aufgenommen wird. Aus dem allen scheint mir zur Evidenz hervorzugehen, dass der von Prof. Marmé isolirte Körper nicht Oxydimorphin ist.

Vergleichen wir jedoch die vom letztgenannten Autor durch Ausschütteln mit ammoniak. Amylalkohol erhaltene Substanz mit der von Eliassow (p. 55) aus Harn und zwar durch Ausschütteln mit ammoniak. Essigaether gewonnenen, und ziehen wir den Umstand in Betracht, dass Eliassow sowohl durch Froehde's- als Husemann's Rgs. eine grünblaue Farbenreaction mit seinem isolirten Körper erhielt, bedenken wir ferner, dass mein «umgewandeltes» Morphin erstens von ammoniak. Essigaether und ammoniak. Amylalkohol aufgenommen wird, dass es zweitens sich in Leber, Nieren und Darm vorfindet, dass es drittens sich mit Froehde's Rgs. blau oder blau-grün oder sofort grün, mit Husemann's Rgs. grün und mit meinem Formalin-Rgs. ebenfalls grün färbt, so kann man mit einiger Sicherheit den Schluss ziehen, dass es sich gewiss hierbei um ein und dieselbe Substanz handelt, die Marmé, Eliassow und ich erhielten. Marmé's Oxydimorphin und die Eliassow'sche Substanz sind höchst wahrscheinlich nichts anderes als mein umgewandeltes Morphin.

Orfila schon und nach ihm Kauzmann berichten, dass der Fäulnisprocess auf Morphin keinen zersetzenden Einfluss ausübt. Ich stellte ebenfalls einige Beobachtungen mit verschiedenen Organen an, denen ich je 8 Decimilligramm. Morphin hydrochlor. hinzugesetzt hatte. Noch nach zweimonatlichem Stehen in offenen stets feucht gehaltenen Bechergläsern, wiesen mir alle Untersuchungsobjecte deutliche Reactionen auf unverändertes Morphin.

Um in Erfahrung zu bringen, in wie weit kleine Mengen von Morphin in Organen vermittelt meines Ausscheidungsweges noch isolirt werden können, stellte ich einige Versuche mit frischen Organen einer unvergifteten Katze (3100 Grm. schwer) an, denen ich bestimmte Morphinmengen zusetzte. Noch deutliche Reactionen auf unverändertes Morphin erhielt ich mit meinem For-

malin-Rgs. aus der Dickdarmschleimhaut, der 1 Decimilligramm Morphin hypochlor., ferner aus den Nieren, denen 2 Decimilligr. und aus der Dünndarmschleimhaut, der ebenfalls 2 Decimilligrm. zugesetzt worden waren.

## VI. Die Verteilung des eingeführten Morphins im tierischen Organismus.

Vorausschicken muss ich, dass ich die Untersuchungen alle in gleicher Weise ausgeführt habe. Jedes Tier (Katzen, ca. 2500–2900 Grm. schwer) wurde ca. 2 Tage vor der Vergiftung mit nur flüssiger Nahrung (Milch) gefüttert und die letzten 12 Stunden ohne Nahrung gelassen (um möglichst wenig Faeces auch Mageninhalt zu erhalten). Jedes demgemäss vorbereitete Tier erhielt 0,06 Grm. Morphin hydrochlor. intravenös in die Jugularis eingespritzt. Direct ins Blut habe ich das Alkaloid deshalb eingeführt, weil das circulirende Blut mit Hilfe der Organe im Organismus am gleichmässigsten eine Verteilung und eine ev. Veränderung des einverleibten organischen Körpers veranlasst. Die Injection von 0,06 Grm. Morphin fand innerhalb 10 Minuten in 3 ccm. Wasser gelöst (3 Spritzen) statt. Die Entblutung (von der Carotis aus) wurde, von der letzten Einspritzung ab gerechnet, bei verschiedenen Tieren theils nach einer Viertelstunde, theils nach einer Stunde, nach zwei Stunden und nach zwei und einer halben Stunde vorgenommen. Die noch in den Organen zurückgebliebenen Blutmengen entfernte man vollständig vermittelt einer Zucker-Kochsalzlösung ( $1\frac{1}{2}$ –2 Kilo), die man in die absteigende Aorta einspritzt. Letztere Lösung bereitet man aus 18 Liter destillirten Wassers, 360 Grm. Zucker, 180 Grm. Kochsalz. Diese Durchspülung geschah deshalb, um erstens Fehlerquellen zu vermeiden, die sonst bei der Bearbeitung der einzelnen Organe durch die Anwesenheit von ev. morphinhaltigem Blut sich einstellen würden, zweitens um der Frage des eventuellen Zurückhaltens des Alkaloides in den Organen näher zu treten. Zur Untersuchung gelangten zum grössten Teil schon

genannte Objecte: Schleimhaut des Magens mit sehr geringem Mageninhalt, die des obern Dünndarms, des untern Dünndarms, des Dickdarms mit geringen Faecesmengen, ferner die Milz, die Leber, die Nieren, der Harn, die Lungen, der Speichel, das Gehirn, das Rückenmark, das Blut und die Galle. Ausser der Galle (sechs Mal untersucht) gaben mir alle anderen genannten Objecte positive Resultate.

Die Verteilung des Morphins, ausgedrückt in Zahlen, die Mittelwerte zahlreicher Untersuchungen angeben, gestaltet sich für die obengenannten Zeiträume folgendermassen (cf. Tabelle):

Das Morphin ist aus der gepaarten Verbindung durch Zerlegung als unverändertes abgeschieden und als solches in der Tabelle quantitativ angeführt.

Die Differenzen der angegebenen Mittelwerte schwanken bei Leber um mehrere, bei den anderen Objecten um ca. ein Decimilligramm.

Nach 2 $\frac{1}{2}$  stündiger Vergiftungsdauer befinden sich die Katzen, welche bekanntlich durch Morphin zunächst furchtbar erregt werden, in der Regel schon im Zustande vollständiger agonaler Erschlaffung.

Die Section wies im Allgemeinen keine Abnormitäten der einzelnen Organe auf; nur nach längerer Vergiftungsdauer (ca. 2 St.) konnte man hin und wieder eine sehr schwache Rötung der Schleimhäute des untern Dünndarms und des Dickdarms wahrnehmen. Häufiger zeigten sich unter dem Endocard in der linken Herzkammer wenige kleine Blutaustritte.

Die Verteilung des Morphins bis zu einer viertel Stunde ist in Worten ausgedrückt folgende: Das Morphin in das Venenblut eingeführt, kommt als unverändertes (ca. 30%) in der Leber zur Abscheidung. Ein anderer Teil des Alkaloides geht vom Blut getragen unverändert in die Nieren, Lungen, in den Speichel und Magen. Im Blut resp. Serum nimmt die Quantität des vorhandenen unveränderten Morphins rasch ab; nach ca. 15 Min. ist es in dem Serum nicht mehr nachzuweisen. An Stelle des unveränderten M. ist nun im Serum gepaartes zu constatiren.

### Von 0,06 Grm. in das Venenblut eingeführten Morphins, fand sich vor

bis	im Blut resp. Serum	in der Leber	in den Nieren und dem Harn	im Magen und Inhalt	in den Lungen	in der Milz
1/4 St.	Morph. unv. = Spuren M. gep. = ca. 0,0008 Grm. = 1,3 % M.	M. unv. = ca. 0,02 Grm. = 30 % M. umg. = Spuren.	in den Nieren: M. unv. = ca. 0,003 Grm. = 5 % im Harn = nichts.	M. unv. = ca. 0,003 Grm. = 3,3 %	M. unv. = ca. 0,0006 Grm. = 1 %	M. gep. = ca. 0,0005 Grm. = 0,85 % M.
1 St.	M. gep. = ca. 0,0008 Grm. = 1,3 % M.	M. unv. = ca. 0,006 Grm. = 10 % M. umg. = ein Teil.	in den Nieren und dem Harn zusammen: M. unv. = ca. 0,003 Grm. = 5 % in den Nieren: M. umg. = ein Teil.	M. unv. = ca. 0,001 Grm. = 1,6 %	M. unv. = ca. 0,0007 Grm. = ca. 1,1 %	M. gep. ca. = 0,0006 Grm. = ca. 1 % M.
2 St.	M. gep. = ca. 0,0008 Grm. = 1,3 % M.	M. unv. = ca. 0,001 Grm. = 1,6 % M. umg. = ein gross. Teil.	in den Nieren: M. unv. = geringer Teil. M. umg. = ein recht gr. Teil. im Harn: M. unv. = ca. 0,002 Grm. = 3,3 %	M. unv. = ca. 0,0009 Grm. = 1,5 %	M. unv. = ca. 0,0008 Grm. = 1,3 %	M. gep. = ca. 0,0006 Grm. = 1 % M.
2 1/2 St.	M. gep. = ca. 0,0007 Grm. = 1,1 % M.	M. unv. = ca. 0,0008 Grm. = 1,3 % ein sehr grosser Teil.	in den Nieren: M. umg. = ein grosser Teil im Harn: M. unv. = ca. 0,003 Grm. = 5 %	M. unv. = ca. 0,0006 Grm. = 1 %		
bis	im Gehirn	im Rückenmark	im oberen Dünndarm	im unteren Dünndarm	im Dickdarm und in den Faeces	im Speichel
1/4 St.	M. gep. = ca. 0,0006 Grm. = 1 % M.	nichts nachzuweisen.	nichts nachzuweisen.	nichts nachzuweisen.	nichts nachzuweisen.	M. unv. = von Spuren bis 0,0015 Grm. = -2,5 %
1 St.	M. gep. = ca. 0,0007 Grm. = 1,1 % M.	M. gep. = ca. 0,0005 Grm. = 0,85 % M.	nichts nachzuweisen.	nichts nachzuweisen.	M. unv. = ca. 0,0005 Grm. = 0,85 %	
2 St.	M. gep. = ca. 0,0008 Grm. = 1,3 % M.	M. gep. = ca. 0,0006 Grm. = 1 % M.	M. unv. = Spuren. M. umg. = Spuren.	M. unv. = Spuren. N. umg. = Spuren.	M. unv. = ca. 0,0009 Grm. = 1,5 %	
2 1/2 St.	M. gep. = ca. 0,0009 Grm. = 1,5 % M.	M. gep. = ca. 0,0007 Grm. = 1,1 % M.	M. unv. = ca. 0,0005 Grm. = 0,85 % M. umg. = Spuren.	M. unv. = ca. 0,0005 Grm. = 0,85 % M. umg. = Spuren.	M. unv. = ca. 0,001 Grm. = 1,6 %	

Die Bildung des letzteren muss offenbar innerhalb der angegebenen 15 Min. schon beginnen, denn wir sehen, dass z. B. das Gehirn mit aller Deutlichkeit innerhalb der genannten Zeit gepaartes Morphin aufweist. Ob bei der Bildung des gepaarten M. das Blut selbst als umwandelndes Agens auftritt oder mit Hilfe anderer Organe die Veränderung bewirkt oder gar nur als Träger und Verteiler fungiert, kann ich für's erste nicht entscheiden. Im Verlauf von 15 Min. kommt in der Leber neben unverändertem M. ein sehr geringer Teil umgewandeltes Morphin vor. In den anderen Untersuchungsobjecten: dem ganzen Darm, Harn, Rückenmark sind innerhalb der genannten Zeit weder Morphin noch seine Umwandlungsprodukte nachweisbar.

Nach einer viertel Stunde beobachten wir mit Zunahme der Zeit bis zu  $2\frac{1}{2}$  Stunden eine starke Abnahme des unveränderten Morphins, besonders in der Leber, weniger im Magen, und ein allmähiges Uebertreten des unveränderten M. aus den Nieren in den Harn. In den Lungen dagegen, ebenso in dem Darm, besonders Dickdarm erblicken wir eine Zunahme desselben. Gleichfalls eine Zunahme erfährt auch das gepaarte M. und zwar in Milz, Gehirn und Rückenmark; ebenso verhält sich das umgewandelte M. in der Leber und den Nieren; mit steigender Vergiftungsdauer nimmt letzteres Umwandlungsprodukt in Leber und Nieren zu und geht allmähig dann in den Dünndarm über.

Harn. Lange Zeit herrschte Unklarheit darüber, ob Morphin nach seinem Einführen in den Organismus im Harn erscheine.

Kauzmann (1868) unter Prof. Dragendorff ist der erste, welcher durch ausgeführte Versuche an Menschen und Tieren die Behauptung aufstellte, dass das Alkaloid nach Einnahme selbst bis zu einem Centigramm (1 Versuch), stets mit Sicherheit im Harn constatirt werden kann. Die Tragweite dieses Ergebnisses bei den ja so häufig vorkommenden Morphinvergiftungen, lässt sich leicht ermessen. Es erschienen daher auch in der Folgezeit behufs Controlirens der so wichtigen Kauzmann'schen Behauptung zahlreiche Arbeiten. Beim Prüfen und Ver-

gleichen der diesbezüglichen von den Autoren gemachten Angaben über den Harn gewinnt man jedoch den Eindruck, dass Kauzmann's Behauptung doch wohl als die richtige sich erweist.

Schneider (p. 45) schliesst sich Kauzmann's Ansicht vollständig an; Marmé weist bei Vergiftungsversuchen (mit 0,01—0,015 Grm. Morphin) an Katzen und Kaninchen das Alkaloid gleichfalls im Harn stets nach, bei Menschen nach Eingabe von 0,1 Grm. Morphin und höheren Dosen. Wenn andere Autoren nicht gleiche positive Resultate erhalten haben, so wäre der Grund, wie Dragendorff (Erm. d. G.) schon bemerkt, oft in der angewandten Methode zu suchen. Als eclatantes Beispiel für letzteren Ausspruch dürfte die 1886 erschienene und schon erwähnte Arbeit (p. 57) von Donath dienen. Donath konnte selbst nach Eingabe über 1 Grm. Morphin, selbiges niemals im Harn nachweisen. Ziehen wir in Erwägung, dass genannter Autor zur Fällung und Bestimmung des Morphins aus Harnmengen Kaliumquecksilberjodid (Mayers Reagens) gebrauchte, selbiges Reagens jedoch, ausser dass es fremde Beimengungen im Harn ausfällt (p. 40), in einer 50 ccm. dabei 1 Centigramm. Morphin enthaltenden wässrigen Flüssigkeit noch keinen Niederschlag erzeugt, und ferner wenn Donath vermittelt seiner Methode in einer Harnmenge von 1000 ccm., 0,2 Grm. hinzugesetztes Morphin als unterste Grenze der Erkennung bezeichnete, so kann man die negativen Resultate, die er bei seinen Tierversuchen erhielt, verständlich finden. Hinsichtlich der in der Literatur verzeichneten Differenzen über den Nachweis des Morphins im Harn, möchte ich im Uebrigen zum grössten Teil mich den Ausspruch Marmé's und Schneider's anschliessen. Letzterer Autor bemerkt: «Man kann die Gegner der Kauzmann-Dragendorff'schen Anschauung sehr gut in 2 Gruppen teilen. Zur ersten gehören diejenigen, welche zur Isolirung des Morphins aus dem Harn sich einer abweichenden Methode bedient haben. Zur zweiten — diejenigen, welche eine an und für sich sehr gute nämlich die Otto-Dragendorff'sche Methode anwandten, dieselbe aber nicht vollkommen beherrschten. Dass

in der That diesbezügliche Schwierigkeiten bestehen, scheint die Bemerkung Prof. Marmès zu bestätigen, dass nämlich das Wiederfinden des Alkaloides im Harn von Tieren für geübte Arbeiter durchaus nicht schwierig sei.»

Mir gelang es stets Morphin im Harn der Versuchstiere nachzuweisen, vorausgesetzt dass der Körper genügende Flüssigkeitsmengen besass, die wahrscheinlich mit einem gewissen Einfluss auf Erhöhung der Nierenthätigkeit das Morphin in die Blase befördern. In manchen Fällen hatte ich nämlich beobachten können, dass nach vorgeschriebener Vergiftungsdauer selbst bis zu 1 St. bei Sectionen der Versuchstiere Harnmengen von 10–30 ccm. in der Blase sich vorfanden, der Harn jedoch kein Morphin aufwies, statt dessen aber die ganze in der Tabelle angegebene Morphinmenge in den Nieren aufgespeichert vorlag; jedes Mal zeigte sich hierbei bei der Section, dass der Magen völlig frei von Flüssigkeit war. Die genannten 10–30 ccm. Harnmengen befanden sich gewiss noch vor der Vergiftung schon in der Blase, und Morphin, welches vom Blut in den Nieren abgelagert worden war, konnte des Flüssigkeitsmangels wegen nicht in die Harnblase gelangen.

Aus 250 ccm. normalem Harn, dem 1 Milligramm Morphin hydrochlor. zugesetzt war, gelang es mir das Alkaloid mittelst des Formalin-Reagens im Isolirungsrückstande deutlich zu erkennen; die unterste Grenze der Empfindlichkeit sei damit noch nicht angegeben. Durch Liebenswürdigkeit des Herrn W. v. O. bekam ich Harn (330 ccm.) einer Morphinistin, die täglich (8 Jahre lang) 1,2–1,35 Grm. Morphin hydrochlor. mittelst 40 Injectionen subcutan erhielt. Der Harn war von 12 Uhr Abends bis 6 Uhr Morgens gesammelt worden. Die Reaction desselben war neutral. Die quantitative Bestimmung ergab im Ganzen 11 Decimilligramm. anwesenden Morphins. Natürlich wurde hierbei durch Zerlegung des Doppelsalzes das Morphin noch als solches identificirt, sowohl mit dem Formalin-Reagens als auch durch die Krystallform. Ein zweites Mal betrug die unter den genannten Bedingungen gesammelte Harnmenge derselben Morphinistin 240 ccm. Diese Harnportion reagierte stark sauer. Die quantita-

tive Bestimmung ergab einen Morphingehalt von 7 Milligramm.

Für Blut, Gehirn, Milz, Rückenmark sind die betreffenden Daten auf pp. 69/70 angeführt.

Was den Magendarmkanal als Ausgangspforte für das im Blute befindliche Gift anlangt, so entdeckte Marmé 1883 ein Ausscheiden des subcutan injicirten Morphins durch die Magenschleimhaut in den Magen. Sein Schüler Leineweber führte durch Untersuchungen an Tieren diese wichtige Beobachtung weiter aus, Alt (1889), der Assistent Hitzig's vervollständigte sie und übertrug das Ergebnis auch auf den Menschen. Alt konnte bedeutende Mengen Morphin, schätzungsweise bis 50 %, wie er mittheilt, aus den Ausspülungsflüssigkeiten wiedergewinnen und erkannte in der Magenausspülung, wenn sie rechtzeitig ausgeführt wird, eine oft lebensrettende Operation. Dass ein Teil, wenn auch kein bedeutender der von Alt angegebenen Morphinmenge nicht aus der Magenschleimhaut, sondern aus den verschluckten Morphin enthaltenden Speichelmengen stammt, hat Rosenthal schon bewiesen. Bongers erwähnt, dass er aus einer Magenausspülungsflüssigkeit eines vergifteten Hundes eine sehr spärliche Morphinreaction erhalten habe (hierzu p. 48). Prévost erhält aus Magenausspülungsflüssigkeiten ca. 1 Procent Morphin (p. 48). Bei meinen Untersuchungen hatte ich nicht mehr als ca. 3,3% Morphin aus der Magenschleimhaut isoliren können inclusive des Morphins, welches in den während der Vergiftungsdauer verschluckten Speichelmengen enthalten war. Es ist wahrscheinlich, dass bedeutend grössere Morphinmengen in den Magen durch die Schleimhaut ausgeschieden wären, wenn statt eines leeren oder fast leeren Magens, wie bei meinen Versuchen, der Magen stets mit saurehaltigem Wasser cf. Alt, angefüllt gewesen wäre. Das morphinhaltige Blut hatte, indem es in die mit schleimigen Substanzen durchsetzten Häute des Magens gelangte, bei meinen Versuchen offenbar keine Möglichkeit das Morphin dauernd auszuschleiden; die Flüssigkeit fehlte. Ein Teil des Morphins verblieb einige Zeit in den genannten Schleimhäuten, der andere,

vielleicht bei weitem grössere Teil, wurde vom Blut wieder aufgenommen und in andere Organe weitergetragen.

Es gelang bisher (cf. Neumann u. and.) auch in tieferen Teilen des Magendarmkanals, ja selbst im Kot das subcutan eingespritzte Gift wiederzufinden. Die Ausscheidung des Morphins durch den Magendarmkanal vom Blute aus ist demnach wohl als feststehend zu betrachten. Ob aber gleichzeitig neben dem Magen einzelne Darmteile, und welche besonders, an der Ausscheidung sich beteiligen, steht noch nicht fest. Bis ca. 2 Stunden (cf. Tabelle) konnte ich im ganzen Dünndarm weder unverändertes noch umgewandeltes Morphin nachweisen. Erst nach 2 Stunden traten Spuren desselben in dem Dünndarm auf. Beim Dickdarm beobachtete ich, dass Morphin in demselben offenbar unabhängig vom Dünndarm durch das Blut schon innerhalb einer Stunde als unverändertes ausgeschieden wird. Der Uebergang des Morphins aus den Organen in den Darmkanal geht demnach nicht rasch, sondern relativ sehr langsam vor sich. Auf letzteren Umstand hat übrigens schon Kaumann hingewiesen.

In neuester Zeit hat man öfters constatiren können, dass Morphin nach Einnahme auch im Speichel sich auffinden lässt; speciell von Rosenthal wurde diese Frage experimentell ausführlicher erörtert. Genannter Autor konnte mehrere Tage hindurch nach Eingabe von Morphin, dasselbe im Speichel wiederfinden (ein Teil war vielleicht gepaartes M.?) und kommt zu folgendem Schluss: «ein normaler Mageninhalt, der aus einem Gemisch von Speiseresten, Schleimsecret der Magendrüsen etc. besteht, erfordert, um Morphin exact isoliren und nachweisen zu lassen, eine so complicirte und lang andauernde Methode der Untersuchung, dass es dem Gerichtsarzt oder Chemiker nur erwünscht sein kann, wenn er auf Grund der vorstehenden Untersuchungen nunmehr auch den Speichel zum Gegenstande der Prüfung machen und auf dem oben beschriebenen Wege in kürzester Zeit und mit der gleichen Zuverlässigkeit zum Ziel gelangen kann.» — Meine diesbezüglichen ausgeführten Experimente (bis zu 1/4 Stunde cf. Tabelle) wiesen auch recht beträchtliche Morphinmengen auf. Merkwürdig individuell verschieden ver-

hielten sich dabei jedoch die Tiere. Eine grosse Zahl derselben speichelte in der angegebenen Zeit überhaupt nicht oder sehr wenig, andere Katzen speichelten wiederum sehr viel. In letzteren grösseren Speichelmengen fand ich nun oft bis 2,5% unverändertes Morphin, oft aber auch weniger, selten jedoch nur Spuren desselben.

Was die Leber anlangt, so fand ich stets annähernd die oben angegebene Zahl von unverändertem Morphin.

Für Lungen hatte ich nur in letzterer Zeit bei ca. 5 Versuchen das Morphin als unverändertes nachgewiesen und dasselbe quantitativ zu bestimmen versucht (cf. Tabelle).

Wir ersehen aus der Tabelle, dass fast die ganze Menge des injicirten Morphins schon nach kurzer Zeit aus dem Blute in die einzelnen Organe abgeschieden und von diesen mit solcher Intensität zurückgehalten wird, dass es sich durch eine Ausspülung mit recht viel Zucker-Kochsalzlösung weder als unverändertes Alkaloid noch als dessen Paarungs- oder Umwandlungsprodukt aus denselben wieder entfernen lässt.

Wir ersehen ferner aus der Tabelle, dass vom eingespritzten Morphin etwa 5 Procent im Harn, etwa 2 1/2 Procent im Speichel, über 3% im Magen und gegen 2 Procent im Dickdarm resp. Kot wiedererscheinen, die, wenn sie rechtzeitig entfernt werden, an der weiteren Vergiftung keinen Anteil mehr haben. Also mindestens (cf. pag. 73) 12 Procent können, wenn der Versuch an der intravenös vergifteten Katze einen Schluss auf den subcutan vergifteten Menschen gestattet, vom eingeführten Morphin durch rechtzeitiges therapeutisches Eingreifen (Auswaschen des Magens, klysmatische Entleerung des Dickdarmes, Katheterisiren der Blase) dem Organismus wieder entzogen werden. Weitere 30 Procent des Giftes entzieht die Leber sofort dem Kreislauf und schützt dadurch das Centralnervensystem vor momen-

taner Ueberschwemmung, deren Erfolg sonst sofortiger Tod sein müsste. Da ich erst in letzterer Zeit das gepaarte Morphin in einzelnen genannten Organen erkannte, vermochte ich leider nicht dasselbe bei meinen Untersuchungen wie in Leber, Nieren, Harn (cf. pp. 61/62.), Dünndarm, in denen es mit grösster Wahrscheinlichkeit auch vorkommt, zu berücksichtigen. Es bleiben also schon nach dieser Rechnung, die noch gar nicht alle Organe berücksichtigt, nur etwa 50 Procent des Giftes übrig, welche eine schädliche Wirkung auf das Gehirn entfalten können.

Im Hinblick auf den Umstand, dass bei meinen Morphin-Vergiftungsversuchen die Anwesenheit und auch eine Zunahme des «gepaarten» Morphins in einigen Organen zu constatiren war, muss von jetzt ab bei diesbezüglichen gerichtlich-chemischen Untersuchungen die anzuwendende Isolirungsmethode dahin modificirt werden, dass das «gepaarte» Morphin nach seiner Aufnahme in Alkohol (cf. p. 60.) oder nach seiner vollständigen Isolirung zerlegt wird, um dadurch eine intensivere Reaction auf unzersetztes Morphin entstehen zu lassen, als sie ohne diese Manipulation sich ergeben würde.

Handelt es sich um tödtlich verlaufende Morphin-Vergiftungen, die hauptsächlich durch kleine Mengen des Alkaloides, subcutan injicirt, bedingt werden, so muss ich mich nicht allein für den Harn, sondern auch für die Nieren als die günstigsten Untersuchungsobjekte aussprechen. Ein gewisser Teil Morphin wird in dieselben stets ausgeschieden und lässt sich aus diesen (ausser Speichel) relativ leichter isoliren als aus anderen Organen und den Faeces.

Als ein bemerkenswertes Factum führe ich endlich noch an, dass bei einer trächtigen Katze nach Vergiftung mit 0,06 Grm. Morphin und nach 25 Min. post Injectionen erfolgter Entblutung, die vier vorhandenen Embryonen (zusammen ca. 40 Grm. schwer) eine sehr deutliche Reaction auf unverändertes Morphin mit meinem Formalin-Rgs. gaben, die gemeinsamen Placenten ebenfalls eine sehr

deutliche Reaction, während das gemeinsam in Arbeit genommene Fruchtwasser keine Reaction aufwies.

Der rasche Uebergang des Morphins in den kindlichen Kreislauf ist damit von Neuem und zwar auf anderem Wege als bisher dargethan. Dass Kinder morphiumsüchtiger Mütter morphiumsüchtig zur Welt kommen, kann uns darnach nicht mehr wundern.

## VII. Ein Versuch mit Morphinaetherschwefelsäure.

Morphinaetherschwefelsäure ist schwer löslich in kaltem Wasser, Alkohol, Aether; sie löst sich in etwa 100 Teilen heissen Wassers und viel leichter in Alkalien. Um die Säure zu zerlegen, muss man sie mit verdünnter Salzsäure längere Zeit auf dem Wasserbade erhitzen. Hierbei zerfällt sie in Morphin und Schwefelsäure (weitere Bemerkungen über die Formel und die Darstellung der oben genannten Säure, siehe Stolnikow<sup>49</sup>).

Stolnikow berichtet über zwei Vergiftungsversuche, die er mit der genannten Säure unter Prof. Baumann ausgeführt hatte. Die Versuchstiere waren zwei Hunde. Der eine Hund erhielt nach 4 vorhergegangenen Hungertagen per os 4,9 Grm. Morphinaetherschwefelsäure (entspricht 3,702 Grm. reinen Morphins) in kleine Fleischstückchen gehüllt; der andere Hund bekam 2 Grm. von dem betreffenden Salz. In den aufgefangenen Harnmengen konnte Stolnikow weder bei dem einem noch dem anderen Hunde irgend eine Spur von Morphinaetherschwefelsäure oder Morphin auffinden. Bezüglich der Wirkung des genannten Salzes — bemerkt Autor — hatte er einige Versuche an Menschen ausgeführt; auch hier sollen sich keine narкотischen Erscheinungen gezeigt haben. Bei Personen, welche z. B. durch 0,01 Grm. Morphin hydrochlor. vollkommen beruhigt wurden, blieben 10—12 mal grössere Dosen von Morphinaetherschwefelsäure ohne jegliche Wirkung. Stolnikow kommt zum Schluss, dass die Morphinaetherschwefelsäure höchst wahrscheinlich selbst zur Resorption gelangt und in eine oder mehrere noch unbekannte Schwefelsäuren im Organismus umgewandelt

wird, da eine beträchtliche Steigerung der Aetherschwefelsäureausscheidung dabei wahrgenommen wird.

Mein Versuch: als Versuchstier diente eine Katze, 2400 Grm. schwer. Intravenös erhält dieselbe innerhalb 10 Min. 0,1 Grm. Morphinaetherschwefelsäure (Praeparat von Prof. Baumann) in 3 Spritzen. Das Salz wurde vorher mit Wasser versetzt und soviel verdünnte Natronlauge hinzugesetzt, dass es sich eben löste. Bald nach der Injection wies die Katze starke Pupillenerweiterung auf. Sie zeigte in der ersten Stunde sehr geringe Aufregung, welche allerdings in der Folge zunahm. Die physiologischen Erscheinungen sind im Allgemeinen ähnlich denen bei einer Morphingiftung, jedoch treten sie nicht so heftig auf.

Ca. 2 Stunden nach der letzten Injection fand man die Katze tot; von einer Durchspülung der Organe mit Zucker-Kochsalzlösung musste daher Abstand genommen werden.

Die Section wies unter dem Ueberzug der Lunge kleine Blutaustritte auf; im Herzen fanden sich solche nicht vor.

Die Behandlung der Organe war folgende: Die Objekte wurden im Allgemeinen der gleichen Behandlung unterzogen, wie in angegebenem Gang (p. 25). Aenderungen waren folgende: ist man dem Gange bis B. gefolgt, so übergießt man dann den Rückstand mit recht viel verd. Salzsäure und dampft letztere bis zur Trockene ein. War Morphinaetherschwefelsäure in dem betreffenden Objekt vorhanden, so finden wir jetzt durch den erwähnten Process mit Salzsäure dieselbe nun als Morphin in dem schwarzen resultirten Rückstande. Letzterer wird, ohne dass man Alkohol, der hier überflüssig ist (p. 24), hinzusetzt, direkt mit Wasser angerührt und in ein Reagensglas ev. mit Filtration verbunden (bei Blut und Leber) gebracht. Hierauf wird die schwach angesäuerte Lösung mit Amylalkohol ausgeschwenkt und wie in meinem angegebenem Gange weiter behandelt.

Der Mageninhalt kam nicht in Betracht, da er aus einem Gemenge von Grütze bestand.

Von Harn fand sich in der Blase nur 2 ccm. vor. Eine Reaction auf Morphinanwesenheit trat nicht ein, auch nicht aus

einigen (ca. 4) während der Injection aufgefangenen Speicheltröpfchen.

Ein negatives Resultat wurde ferner erzielt aus Gehirn, Milz, Rückenmark.

Eine überaus intensive Reaction mit meinem Formalin-Reagens auf Morphin erhielt ich aus den Nieren; eine sehr deutliche Reaction ferner aus dem Blut (ca. 25 ccm.), eine deutliche aus der ganzen Darmschleimhaut, eine intensive Reaction endlich aus der Leber. Spuren von Morphin zeigten sich in der Magenschleimhaut.

### Resumé.

1. Vermittelt meiner Methode des Ausschwenkens gelang es mir Morphin nach intravenöser Injection von 0,06 Grm. in dreizehn verschiedenen Objecten von Katzen nachzuweisen, und zwar theils als unverändertes, theils als gepaartes, theils als umgewandeltes. Das umgewandelte Morphin kann auch auf künstlichem Wege aus einer Mischung von Leber, Glycogen, reinem Morphin etc. dargestellt werden.

2. Ueber die Verteilung dieser genannten verschiedenen Morphinmengen im Organismus von Katzen liegen Beobachtungen vor, die nach gewissen Zeiten der Vergiftungsdauer angestellt wurden. Die unverändert gebliebenen Morphinmengen sind hierbei meistens quantitativ bestimmt worden.

3. Die drei obengenannten Morphinmengen werden meinen Versuchen nach von allen den betreffenden Organen mit einer Intensität zurückgehalten, dass eine Zucker-Kochsalzlösung sie aus denselben nicht entfernen kann.

4. Die Identität des isolirten unveränderten Morphins konnte auf zweierlei Art bestimmt werden: 1) vermittelt zweier von mir entdeckten Reagentien, die mit anderen organischen Körpern ebenfalls charakteristische und empfindliche (1:100000) Farbenreactionen geben, 2) mit Kaliumcadmiumjodid, welches salzsaures Morphin in eine typische Krystallform überführt.



5. Das intravenös eingeführte Morphin geht als solches bei einer trächtigen Katze innerhalb 25 Min. in sehr deutlich nachweisbaren Mengen in die Embryonen und Placenten über.

6. Es ist unbedingt notwendig bei Morphinvergiftungsfällen eine Zerlegung des im Organismus sich anhäufenden «gepaarten» Morphins vorzunehmen und zwar bevor Reactionen auf unverändertes Morphin angestellt werden.

Zum Schluss gestatte ich mir E. Schmidt's <sup>4)</sup> Worte, denen ich mich voll und ganz anschliesse, hier zu wiederholen. Schmidt bemerkt: «In Berücksichtigung der zahlreichen Schwierigkeiten, mit denen die Ausmittelung der Alkaloide verknüpft ist, sollte dieselbe in toxikologischen Fällen nur von solchen Apothekern oder Chemikern übernommen werden, welche durch reichliche Uebung sich in den Besitz der nötigen Erfahrungen auf diesem schwierigen Gebiet der analytischen Chemie gesetzt haben.

## Litteratur,

auf deren Nummern im Text verwiesen ist.

1. Alt, C. Untersuchungen über die Ausscheidung subcut. injic. Morphins durch den Magen. Berl. Klin. Wochenschr. Nr. 25, 1889, pag. 560.
2. Baruel. Revue méd. T. I. 1827.
3. Binet. Rev. méd. de la Suisse Rom. 1895, Febr.
4. Bongers, P. Ueber die Ausscheidung fremder Stoffe in den Magen. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 35. Hf. 6, 1895.
5. Bornträger, A. Ueber den Uebergang des Morphins in den Harn. Arch. d. Pharm. Bd. 17, 1880, pag. 119.
6. Bouchardat. Bull. de thérap. Dec. 1861, refer. u. e. in Taylor Bd. I, pag. 120.
7. Brestowski, A. Pharmakol. u. Toxikol. redig. von ihm, Leipzig, 1894.
8. Buchner. Neues Repetit. f. Pharm. 1867, m. XVI.
9. Burkart. Ueber den Nachweis des Morphins im tierisch. Organismus. Centralhalle 1883, Ig. XXIV, pag. 76.
10. Christison. «Abhandlungen über die Gifte». Weimar, 1831.
11. Cloëtta. Virchow's Arch. 1866, Bd. 35, pag. 369.
12. Donath, J. D. Schicksal des Morphins im Organismus. Arch. f. d. ges. Physiol. (Pflüger) Bd. XXXVIII, 1889, pag. 528.
13. Dragendorff, G. Ermittlung d. Gifte, vierte Aufl. 1895.
14. Eliassow, W. Beiträge z. d. Lehre v. d. Schicksal d. Morphins im lebenden Organismus. Inaug.-Diss. Königsberg 1882.
15. Erdmann. Annalen der Chemie und Pharm. Bd. 12, 1862.
16. Fresenius und Neubauer. Auffindung des Morphins in Leichenteilen. Pharm. Centralhalle f. Deutschl. Ig. 14, 1873.
17. Gräbner, F. Beitr. z. Kenntnis d. Ptomaine in gerichtl.-chem. Beziehung, 1882, Diss. Dorpat.
18. Gscheiden. Arbeiten aus dem physiolog. Laborat. Würzburg, 1869, pag. 32.
19. Heger. Sur la diffusion inégale des poisons dans les organes. Rev. Intern. de Thérap. & Pharmacol. 1894, Sept. Bruxelles.
20. Hilger, cf. Gscheiden: Arb. a. d. physiol. Lab. etc.
21. Jussewitsch, L. Ueber d. Absorption v. Alkaloiden in verschiedenen Organen. Würzburg 1886.
22. Kauzmann, Th. Beiträge f. d. gerichtl.-chem. Nachweis d. Morphins u. Narcotins in tier. Flüssigkeit u. Geweben. Diss. Dorpat 1868.
23. Kippenberger, C. «Beitr. z. Reinisolirung, quant. Trennung und chem. Charakteristik v. Alkaloiden u. glucosidartigen Körpern in forens. Fällen, mit Rücksicht auf d. Nachweis derselben in verwesend. Cadavern». Sep. Abdr.

24. K o b e r t, R. Lehrbuch der Pharmakotherapie. 1896.
  25. K r e i s s i g. Ein Fall von Vergift. durch Morphin acet. Inaug.-Diss. Leipzig, 1856.
  26. K r o u s s, A. Friedrichs Blätter f. gerichtl.-Med. 1883, pp. 370—382.
  27. L a m a l. Bullet. de l'Ac. roy. de méd. de Belgique 1888 durch Journ. de Pharm. et de chim. T. XIX. 1889, pag. 61.
  28. L a n d s b e r g. Das Schicksal des Morphins im lebenden Organismus. Arch. f. e. ges. Physiologie. XXIII. pag. 413.
  29. L a s s a i g n e, cf. Kauzmann: «Beitr. f. d. gericht.-chem. Nr. etc. 1868.
  30. L e f o r t. Journ. de chimie. T. XI. 1861.
  31. L e i n e w e b e r, K. Ueber Elimination subcut. applic. Arzneimittel durch d. Magenschleimhaut. Inaug.-Diss. Göttingen, 1883.
  32. M a s c h k a. Prager Vierteljahresschrift, Bd. 66, 1860, pag. 65.
  33. M a r m é. Untersuchungen zur acuten und chronischen Morphinvergift. Deutsch-med. Wochenschr. 1883, Nr. 14.
  34. N e u m a n n, M. Untersuchungen über die Ausscheidung des Morphins und Codeins bei Kaninchen. Inaug.-Diss. Königsberg, 1893.
  35. N o t t a u n d L u g a n. Journ. de Pharm. et de Chimie. S. 5. T. X, p. 462.
  36. O r f i l a. Allgemeine Toxikol., übersetzt von Kühn, Bd. II, pag. 46, Leipzig, 1839.
  37. P u s c h m a n n, A. Ueber Oxydimorphin und seine Wirkung auf den tierischen Organismus. Inaug.-Diss., Göttingen, 1895.
  38. R o g e r, G. H. Ber. d. chem. Gesellschaft. 1888, pag. 411.
  39. R o s e n t h a l, J. Ueber die Ausscheidung des subcut. injic. Morphins durch den Speichel. Berl. Klin. Wochenschrift Nr. 49, 1893.
  40. S c h e i b e, E. Pharm. Zeitschr. 1883, Ig. XXII, Nr. 4, pag. 49.
  41. S c h m i d t, E. Lehrbuch der pharm. Chemie. 1887, p. 1114, org. T.
  42. S c h n e i d e r, R. Ueber das Schicksal des Coffeins und Theobromins im Tierkörper nebst Untersuchungen über den Nachweis des Morphins im Harn. Diss. Dorpat, 1883.
  43. S t o l n i k o w. Zeitschr. für physiolog. Chemie, Hoppe-Seyler, Bd. VIII, 1884.
  44. T a u b e r, E. Ueber das Schicksal des Morphins im tierischen Organismus. Pharm. Jahresber. 1890, 25 Ig., pag. 671.
  45. T e e g a r t e n. Zur Casuistik der Morphinvergiftungen. 1887, Nr. 18, Ig. XXVI.
  46. T a y l o r. «Die Gifte», Köln, 1862, Bd. I, pag. 346.
  47. V o g t, E. Ueber das Auftreten von Morphin im Harn und d. Faeces von Morphinconsumenten. Arch. d. Pharm. 1875, Bd. 7, pag. 23.
  48. W i s l i c e n u s, cf. Landsberg: Arch. f. d. ges. Physiol. etc.
  49. W o r m l e y. Die Entdeckung von Morphin im Harn, Blut und in den Geweben. Chem. News durch Pharm. Centralhalle. 1891, pag. 45.
  50. P r é v o s t, J. L. Travaux du Laboratoire de thérapeutique expérimentale de l'université de Genève. 1896.
  51. H a m b u r g e r, L. P. Joh. Hopkins Hospital Bulletin V, 1894, p. 94.
- P. S. Die beiden letzten Nummern sind mir während des Druckes zugegangen.

## Thesen.

1. Die Bildung von Oxydimorphin im Organismus, nach Eingabe von Morphin, ist bisher nicht constatirt worden.
2. Der Gehalt der Schilddrüsen an Tyrojin schwankt so sehr, dass bei der Herstellung von Schilddrüsen-Praeparaten zu therapeutischen Zwecken, unbedingt eine quantitative Jodbestimmung vorgenommen werden muss.
3. Der normale Organismus des Menschen und der Säugetiere enthält Jod.
4. Die Frage nach der Herstellung eines längere Zeit brauchbaren Mutterkornextractes ist keineswegs erledigt.
5. Nach subcutanem oder intravenösem Einführen des Morphins in den Organismus, veranlassen Gaben von diuretisch wirkenden Säuren wie z. B. Citronensäure, Weinsäure, Salzsäure, ein rasches Uebergehen relativ reichlicher Mengen Morphin aus den Nieren in den Harn.
6. Für den chronischen Gebrauch von Arzneimitteln sind die Maximal-Dosen ohne Wert.
7. Eine dem Chemiker genügende Untersuchungs-Methode der Praeparate von Cannabis indica auf ihren Wert hin, existirt nicht, so dass der Apotheker für die Brauchbarkeit dieser Praeparate nicht die geringste Garantie leisten kann.