Aus dem pharmakologischen Institut der Universität zu Breslau
(Geh.-Rat Prof. Dr. Pohl).

Pharmakologische Untersuchung über Nor-Morphinderivate.

Von

Hertha Heimann.

(Mit 12 Kurven im Text.)

Es ist längst bekannt, dass Aenderungen im Morphinmolekül eingreifenden Einfluss auf seine pharmakologische Wirkung haben. Ich erinnere an die Entfernung des H_2O -Moleküls aus dem Morphin: das narkotisierende Morphin wandelt sich in das erregende Apomorphin. Schon die Aenderung der Methylgruppe in der Methoxygruppe im Codein macht aus einem central angreifenden Gift ein peripher angreifendes (Fränkel, Arzneimittelsynthese, Auflage III, S. 410). Und so wohnt der experimentellen Kasuistik über die Folgen jeder Aenderung auf diesem Gebiete auch ein principiell Interesse inne. Ein besonderes Interesse darf vielleicht ein Bericht über die Wirkungsänderungen beanspruchen, die durch Entmethylierung des Morphins bzw. seiner Derivate erzeugt werden. Fast alle pharmakologisch differenten Alkaloide enthalten ja eine Methylamido-Gruppe, und dieser ist von jeher eine erhebliche Bedeutung für die Wirksamkeit zugesprochen worden. Bisher ist nun die durch Entmethylierung erzeugte Aenderung der pharmakologischen Wirkung nur in wenigen Fällen geprüft worden. So haben P. Ehrlich¹⁾ und Poulsson²⁾ gefunden, dass die Norcocaine, also entmethylierte Cocaine, an anästhesierender Kraft, aber auch an Toxicität die Cocaine übertreffen.

Fr. H. Carr und W. C. Reynold³⁾ fanden in der *Scopolia japonica*, in *Datura*- und *Duboisia*-arten ein natürlich vorgebildetes Norhyoscyamin, das durch Alkali in Noratropin übergeht. Diese Körper sind nach Versuchen von P. P. Laidlow nur $\frac{1}{8}$ so wirksam wie ihre Methylverbindungen. Dass hierüber so wenig bekannt ist, lag natürlich daran, dass derartige Verbindungen chemisch nur sehr schwer zu erhalten waren, da bei den früheren Methoden der Entmethylierung das Alkaloid meist noch andere tiefgreifende Aenderungen erlitt.

J. v. Braun⁴⁾ hat nun ein elegantes Verfahren ersonnen, durch das es leicht gelingt, am N entmethylierte Basen zu erhalten. In die entstandene NH-Gruppe lassen sich weiter willkürlich substituierende Complexe

1) Deutsche med. Wochenschr. 1891. S. 717.

2) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 27. S. 301.

3) Chem. Centralbl. 1912. Bd. 2. S. 934.

4) Berl. Ber. Bd. 47. H. 12. S. 2312.

eingeführen, so dass eine Reihe neuer homologer Basen gewonnen werden kann. Diese sowie noch einige andere bisher nicht bekannte Morphin-derivate, die zum Teil von Prof. v. Braun selbst, zum Teil nach dessen Verfahren von der chemischen Fabrik Hoffmann-Laroche dargestellt wurden, habe ich untersuchen können. Die Salze der Basen waren zu- meist gut wasserlöslich.

I.

Wie es sich bei einer zur Morphinreihe gehörigen Gruppe von selbst versteht, richtete ich mein Augenmerk zunächst auf die Beeinflussung der Atmung durch die einzelnen Präparate. Ausserdem wurde stets noch auf etwaige allgemeine narkotische Wirkung und Beeinflussung der Circulation geachtet.

Ferner habe ich, trotzdem nach den Feststellungen in der Literatur (Magnus, Meissner) das Morphin nur relativ geringe Wirkung auf den isolierten Darm besitzt, die meisten Präparate auch in dieser Richtung untersucht. Bei einigen Substanzen, die sich mir als sehr wirksam erwiesen, stellte ich noch einige Versuche darüber an, ob sie auch als „Fiebernarkotika“ anzusprechen seien.

Die Methodik war die allgemein übliche. Die Beeinflussung der Atmung wurde teils am intacten Tiere — Uebertragung der Atem- excursionen durch einen Pneumographen —, teils am tracheotomierten Tiere mit Hilfe einer Mareyschen Trommel graphisch dargestellt. In einigen Versuchen konnte ich mich mit einer einfachen Zählung der Atemzüge begnügen. Zur Feststellung der allgemein narkotischen Wirkung wurden ausser am Kaninchen auch an anderen Species: Frosch, Hund, Katze, Versuche angestellt.

Die von mir untersuchten Präparate lassen sich ordnen in:

1. Derivate des Morphins,
2. „ „ Codeins,
3. „ „ Apomorphins.

Das erste Präparat war der Körper

der also als **Normorphin** zu bezeichnen ist.

Schon der erste Versuch¹⁾ zeigte, dass die charakteristische Morphin- wirkung: Verminderung der Erregbarkeit des Atemcentrums und Allgemein- narkose, durch die Entmethylierung teilweise verloren gegangen ist. Für die Abschwächung der Allgemeinarkose führe ich folgendes Beispiel an:

Normorphin, 23. 1. 14. Kaninchen, 1700 g.

5 Uhr 10 Min. Resp. 11/10 Sec.

5 „ 32 „ 2 ccm = 0,028 g intravenös.

5 „ 45 „ Keine Erscheinungen. Resp. 15/10 Sec., Rect.-Temp. 39,3°.

5 „ 50 „ Die gleiche Menge Morph. hydrochl. intravenös.

1) Hier führe ich stets nur einen typischen Versuch an; eine grössere Anzahl davon ist im Anhang zusammengestellt.

- 5 Uhr 51 Min. Der Kopf sinkt zur Unterlage, die Augen werden geschlossen; Tier paretisch, verhardt in jeder Lage.
 6 „ — „ Ganz schlaff, liegt auf dem Bauch. Augen offen. Rect.-Temp. 38,5°.

Auch bei grösseren Dosen, 0,06—0,08 g Normorphin intravenös, war am Kaninchen keine typische Allgemeinnarkose zu erkennen. Am Frosch war nach einer Dosis, die vom Morphin den bekannten Krampfzustand erzeugt (0,04 g), keine wesentliche Wirkung zu sehen. Am Hund war eine, wenn auch schwache und relativ rasch vorübergehende Morphinwirkung nicht zu verkennen.

Versuch vom 27. 2. 14. Weisser Hund, 5 kg.

- Resp. 28/60 Sec., Puls 160.
 11 Uhr 6 Min. 0,05 g Normorphin subcutan. Der vorher sehr muntere Hund beginnt zu gähnen, sitzt, an die Käfigwand gelehnt, ruhig da. Senkt den Kopf.
 11 „ 10 „ Resp. 28/60 Sec.
 11 „ 20 „ Kopf gesenkt, scheint gegen den Schlaf zu kämpfen.
 11 „ 24 „ Augen halb geschlossen.
 11 „ 33 „ Kopf sinkt bis auf die Füsse, Augen fallen zu.
 11 „ 43 „ Wird auf die Beine gestellt. Macht noch spontane, schläfrige Bewegungen.
 11 „ 45 „ 0,05 g subcutan. Resp. 15/60 Sec. bei ruhiger Lage.
 11 „ 50 „ Steht aufrecht, Kopf sinkt herab. Körper an die Wand gelehnt. Steht nur noch mühsam. Richtet sich aus zusammengesunkener Stellung immer wieder auf, kämpft gegen den Schlaf. [Erinnert genau an das Bild nach Haschischgenuss (Fränkel, Arch. f. exp. Path., Bd. 49.)]
 11 „ 56 „ Reichliche Speichelsecretion. Rückenmuskulatur schlaff, Lordose, Beine etwas eingeknickt.
 12 „ — „ Lässt sich auf die Vorderbeine sinken. Sobald der Kopf beim Sinken die Unterlage berührt, schrickt er auf, um bald wieder die alte Stellung einzunehmen.
 12 „ 10 „ Liegt mit offenen Augen ruhig da, reagiert fast garnicht auf seine Umgebung.
 12 „ 15 „ Resp. 22/60 Sec., 20/60 Sec.
 12 „ 50 „ Maximum des Rausches vorüber. Hund schläft den ganzen Nachmittag bis in die Nacht hinein. Am nächsten Tage macht er wieder einen ganz normalen Eindruck.

Entsprechend der im ganzen geringen Allgemeinwirkung war auch die Aenderung des Atmungstypus nach intravenöser Injection des Normorphins nur gering.

Als Beleg diene ein Versuch vom 2. 3. 14.

Kaninchen, 2400 g.

Intravenöse Injection von 0,02 g, nach 6 Minuten nochmals 0,02 g, nach weiteren 12 Minuten 0,04 g Normorphin. (Siehe nebenstehende Kurven 1—3.)

Also, nach insgesamt 0,08 g, intravenös gegeben, war nur eine Abnahme der Atemfrequenz von 9/10 Sec. auf 6/10 Sec. eingetreten. Der Versuch zeigt zugleich, dass das Präparat (wenn man von Contactwirkung während der Injection absieht) die Blutdruckkurve nicht beeinflusst.

Ein einfaches Substitutionsproduct des Normorphins stellt das **Nor-morphinecyanid** dar.

Es erwies sich in jeder Beziehung in Dosen bis 0,06 g intravenös (am Kaninchen) als indifferent.

Das gleiche gilt vom **Aminocyanormorphin**.

Allerdings stand mir davon nur eine kleine Menge zur Verfügung, so dass ich nur wenige Versuche anstellen konnte.

Vor einigen Jahren ist von Oldenberg¹⁾ ein doppelt hydriertes Morphin dargestellt worden. Er fand, dass zwar die narkotische Wirkung des Morphins durch die Hydrierung nicht verloren gegangen sei, dass sie aber doch verhältnismässig rasch vorübergehe. Ich habe das entsprechende Noralkaloid im Vergleich dazu untersucht und gefunden, dass das **ent-methylierte Dihydromorphin** (Dihydronormorphin)

ungefähr ebenso, vielleicht noch etwas schwächer wirkt als das Dihydromorphin.

1) Berl. Ber. 1911. Bd. 44. S. 1829.

Gegenüber dieser geringen central depressiven Wirkung ist es interessant, dass das Präparat die fieberhaft gesteigerte Temperatur energisch beeinflusst, wie die nachstehende Kurve zeigt.

Eine solche Senkung der Fiebertemperatur durch dieses Alkaloid war schon aus der Senkung des Blutdrucks zu vermuten, für die die Kurve 4 ein Beispiel gibt.

Die Atmung blieb hier fast unbeeinflusst. In anderen Versuchen war eine Wirkung auch auf die Respiration deutlich erkennbar.

Zum Beispiel Versuch vom 23. 7.

Kaninchen, 2100 g.

Druckschreiber in der Carotis, Trachealkanüle. Sehr unruhiges Tier. Resp. 22/10 Sec.

6 Uhr 42 Min. 0,02 g Dihydronormorphin intravenös, vorübergehende Drucksenkung von 90 mm Hg auf 48 mm Hg. Resp. 16/10 Sec., 18/10 Sec.

6 „ 45 „ Druck 80 mm Hg. 0,02 g intravenös. Resp. 12/10 Sec., 14/10 Sec. Druck 60 mm Hg.

6 „ 46 „ 0,04 g. Druck 46 mm Hg. Resp. 10/10 Sec., 8/10 Sec., sehr kleine, flache Atemexcursionen.

6 „ 47 „ 0,02 g. Resp. setzt für Secunden ganz aus; dann 6/10 Sec. Druck 46 mm Hg.

6 „ 58 „ Druck 82 mm Hg. Resp. 4/10 Sec., grosse Excursionen.

Ueber die sonstige Wirkung dieser Substanz vgl. im Anhang.

Während das intacte Morphinmolekül primär kaum Circulationsstörung macht, waren solche noch bei einem weiteren Normorphinderivat, dem Amylnormorphin, sehr ausgesprochen. Bei einem 1900 g-Kaninchen bewirkten schon 0,01 g in 2 proc. Lösung minutenlang andauernde Drucksenkung (bis $\frac{1}{3}$ der Norm). Die Respirationsgrösse und Respirationsfrequenz wurde ebenfalls verringert, aber durchaus nicht in jenem Grade wie von einer gleichen Morphindosis. Diese Beobachtung findet ihr Analogon in Angaben über die depressorischen Wirkungen eines

erst jüngst dargestellten Allylmorphins mit der Allylgruppe am phenolischen Hydroxyl des Morphins (s. Referat in den Therapeut. Monatsh., 1915, H. 4, S. 219).

Kurve 4.

Ein sehr interessantes, bisher nicht bekanntes Morphinderivat ist das **Pentamethylendimorphin**

Die Untersuchung ergab, dass es besonders auf die Atmung beim Kaninchen sehr energisch wirksam ist. Ähnlich wie beim Heroin genügen schon 0,01 g intravenös bei einem mittelgrossen Kaninchen, um den Tod durch Atemlähmung herbeizuführen.

Versuch vom 30. 6. Kaninchen, 1800 g.

Intravenöse Injection von 0,005 g Pentamethylendimorphin ohne Wirkung auf Circulation und Atmung. Nach 2 Minuten nochmals 0,005 g intravenös, darauf sofortige Frequenzverminderung und Flacherwerden der Atmung, dagegen bleibt die Circulation fast unbeeinflusst. Nach 3 Minuten Atmung kaum mehr angedeutet, Blutdruck noch hoch. Infolge der Erstickung sogenannte Vaguspulse. Erst nach weiteren 3 Minuten erhebliches Sinken des Druckes. Tod 10 Minuten nach der ersten Injection. (Vgl. nebenstehende Kurven 5—8.)

Beim Hunde verursachten 0,05 g subcutan schon Nausea, Erbrechen und eine leichte Schläfrigkeit, aber keine eigentliche Narkose. Eine weitere Gabe von 0,05 g blieb so gut wie unwirksam.

Am Frosch sah ich ein Ueberwiegen der lähmenden Wirkung z. B. in folgendem Versuch vom 2. 7.

Rana esculenta, mittelgross.

6 Uhr 5 Min. 0,02 g Pentamethylendimorphin subcutan.

6 „ 11 „ Bleibt in Rückenlage, macht aber doch noch spontane Bewegungen. Reflexe vorhanden.

6 „ 15 „ Reflexe abgeschwächt.

6 „ 25 „ Vollständige Lähmung. Herz blossgelegt: Dissociation von Vorhof und Kammer, Diastole erfolgt wellenartig.

Nicht viel anders, nur etwas schwächer, wirkte die entmethylierte Substanz, das **Pentamethylendinormorphin**

Beim Kaninchen erzeugten kleine Dosen von 0,01 g intravenös (Tier von 2200 g) eine Beschleunigung der Atmung.

Versuch vom 13. 5. Kaninchen, 2200 g.

Resp. 20/10 Sec., Rect.-Temp. 39,2°, Puls 40/10 Sec., 42/10 Sec.

4 Uhr 45 Min. 0,01 g Pentamethylendinormorphin intravenös.

4 „ 46 „ Resp. beschleunigt; liegt flach hingestreckt, Kopf zu Boden geneigt, etwas apathisch. Cornealreflex +. Sicher keine Mydriasis.

4 „ 56 „ Resp. 28/10 Sec.

4 „ 58 „ Kopf wird wieder gehoben, Tier sieht wieder lebhafter um sich.

5 „ — „ Resp. noch immer beschleunigt. Puls 45/10 Sec.

5 „ 20 „ Resp.-Beschleunigung dauert an, sonst keine Erscheinungen.

Grössere Dosen wirkten atemlähmend, wie das eben besprochene Pentamethyldimorphin.

Versuch vom 12. 5. Kaninchen, 1700 g.

Resp. 20/10 Sec., Puls 33/10 Sec.

8 Uhr 45 Min. 0,02 g Pentamethyldinormorphin intravenös.

8 „ 48 „ Unruhig schwankende Haltung.

Kurve 5.

Kurve 6.

Kurve 7.

Kurve 8.

Kurven 5--8 zum Versuch vom 30. 6. S. 348.

8 Uhr 50 Min. Flach auf den Boden hingestreckt, fährt es mit ruckweisen, unsicheren Bewegungen öfters in die Höhe.

8 „ 52 „ Resp. 8/10 Sec., vertieft und erschwert.

8 „ 54 „ Fluchtartige, schnellende Bewegungen.

8 „ 55 „ Fällt auf die Seite, schnappt nach Luft, agonale Atemzüge.

8 „ 57 „ Herz schlägt noch 29/10 Sec., Cornealreflex +.

8 „ 59 „ Exitus letalis.

Versuch vom 13. 5. Hund, 7 kg.

- 4 Uhr — Min. 0,06 g Pentamethylendinormorphin subcutan.
 4 „ 5 „ Schluckbewegungen, Einziehungen des Leibes. Steht müde da, lässt den Kopf hängen.
 4 „ 7 „ Schwankt leicht, starke Lordose der Lendenwirbelsäule.
 4 „ 10 „ Resp. 20/10 Sec. (beschleunigt). Häufige Contractionen des Leibes. Atmet schnaufend mit geöffnetem Maule.
 4 „ 15 „ Resp. sehr frequent 32/10 Sec.
 4 „ 20 „ Immer wieder Brechbewegungen. Legt sich flach auf den Boden. Macht einen schläfrigen Eindruck.
 4 „ 22 „ Resp. wieder ruhig und mühelos. Keine Brechbewegungen mehr.
 4 „ 25 „ Resp. 7/10 Sec.
 4 „ 30 „ Wieder leidlich normal bis auf eine geringe Schläfrigkeit.
 5 „ 15 „ Rect.-Temp. 38,2°.
 5 „ 30 „ Tier macht wieder ganz normalen Eindruck.

Auf den isolierten Darm wirkten beide Präparate ausgesprochen lähmend, wofür nebenstehende Kurve 9 als Beleg dienen mag.

Die besonders beim Frosch ausgesprochen lähmende Wirkung des Pentamethylenderivats legte den Gedanken nahe, ob es möglich wäre, mit seiner Hilfe die krampferregende Wirkung des (vorher oder gleichzeitig injicierten) Pikrotoxins herabzusetzen. Die in dieser Richtung an Fröschen und Kaninchen unternommenen Versuche führten zu einem negativen Resultat; ebenso unmöglich war es, einen Antagonismus gegen Strychnin am Frosch festzustellen.

Eine grössere Reihe von Präparaten, die ich untersucht habe, leitete sich vom Codein und Norcodein ab.

Das Norcodein

zeigte sich beim Kaninchen als recht wenig wirksam; so waren bei intra-venöser Injection von 0,1 g bei einem Tiere von 1600 g durchaus keine Erscheinungen festzustellen, während ich in Uebereinstimmung mit den Angaben in der Literatur beim Codein in zahlreichen Versuchen 0,035 g als schon krampferregende Dosis fand. Etwas deutlicher traten die Erregungserscheinungen am Frosch hervor, wie folgender Versuch zeigt (Norcodein, in Wasser kaum zu 0,5 pCt. löslich):

12. 1. *Rana esculenta*.

- 11 Uhr 30 Min. 0,005 g subcutan.
 11 „ 50 „ Keine Erscheinungen, noch 0,01 g.
 12 „ — „ Keine Erscheinungen.
 4 „ — „ Zeichen von Erregbarkeitssteigerung. Bei Berührung krampfhaftes Zucken; erinnert an beginnende Pikrotoxinwirkung.
 13. 1. Idem.
 14. 1. Noch immer Pikrotoxinwirkung. Bei jeder Erschütterung der Unterlage erfolgt eine Zuckung; liegt mit seitlich abgespreizten Extremitäten da.
 15. 1. Tod.

Kurve 9.

Kaninchendarm in 50 cem Tyrodelösung.

Bei dem 1. (×) Zusatz von 0,5 cem 1 proc. Pentamethylendimorphinlösung sehr bald Lähmung. Beim 2. (×) Zusatz von Pilocarpin Wiederauftreten von Contractionen, das aber bald von neuerlicher Lähmung gefolgt ist.

Zeit

Weiterhin habe ich einen Körper von folgender Constitution untersucht:

also das höhere Homologe des Codeins, das man wohl am besten als **Isodionin** bezeichnet (Dionin = $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O} \begin{cases} \text{NCH}_3 \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{OH} \end{cases}$). Merkwürdigerweise war diese Substanz so gut wie indifferent, z. B. in folgendem Versuch:

Kaninchen, 1800 g.

Resp. 14/10 Sec.

6 Uhr 20 Min. 0,02 g intravenös. Resp. 12/10 Sec.

6 „ 30 „ 0,02 g. Resp. 12/10 Sec.

6 „ 35 „ Keine Allgemeinerscheinungen.

6 „ 40 „ 0,02 g. Resp. 8/10 Sec.

6 „ 56 „ 0,02 g.

7 „ 15 „ Tier macht ganz normalen Eindruck.

Das Gleiche gilt von dem hydroxylierten Product, dem **Oxyaethylnorcodein**

und dem **Essigsäureester des Norcodeins**

vgl. die Versuche im Anhang.

Das **Propylnorcodein**

verursachte in einem Versuch in der Dosis von 0,06 g intravenös eine vorübergehende Respirationsbeschleunigung. Auf den isolierten Darm wirkte es deutlich lähmend. Genauer konnte ich leider aus Mangel an Substanz nicht feststellen.

Auch einige Codeinderivate mit aromatischen Resten habe ich untersucht.

Das **Benzylcodein**

hatte schon in kleinen Mengen (0,01 + 0,005 g intravenös) eine deutlich lähmende Wirkung auf die Respiration, die allerdings schnell vorüberging. 0,035 g führte zur typischen Atemlähmung (vgl. im Anhang die Versuche vom 17. 6. und 18. 6.). Auch auf den isolierten Kaninchendarm war eine immerhin erhebliche Wirkung festzustellen (vgl. Kurve 10).

Kurve 10. Darmwirkung des Benzylcodeins.

Kaninchendarm in 50 cem Tyrodelösung. Zusatz von 1 proc. Lösung. Nach 5 mg vollständige Lähmung.

Im Gegensatz hierzu waren vom **Benzylmorcodein**

0,08 g intravenös beim Kaninchen wirkungslos (vgl. im Anhang den Versuch vom 16. 6.). Auch beim Frosch sah ich keinerlei Erscheinungen.

Das **Acetophenoncodein**

verursachte in der Dosis von 0,05 g intravenös geringe Respirationsverlangsamung und leichte, schnell vorübergehende Narkose.

Während, wie oben erwähnt, das Dihydronormorphin eine, wenn auch verringerte, so doch noch deutliche Morphinwirkung besass, erwies sich das **Dihydronorcodein**

in einem Versuche (0,1 g intravenös am 13. 5.) als für das Centralnervensystem so gut wie indifferent, dagegen war am isolierten Darm eine Wirkung nicht zu verkennen (vgl. Kurve 11).

Kurve 11.

Kaninchendarm in 50 cem Tyrodelösung; nach insgesamt 40 mg vollständige Lähmung.

Dieser Befund ist theoretisch deshalb bemerkenswert, weil eine homologe Verbindung, das Dihydrocodein, unter dem Namen Paracodin als dem Codein in gewisser Richtung überlegen angegeben wird. Ich selbst fand in zwei Versuchen am 2000 g-Kaninchen 6 und 8 cg Paracodin quoad Atmung fast unwirksam.

Als gleichfalls ohne pharmakologische Wirkung fand ich wider Erwarten das **Amidonorcodein**

und das Product von der Formel

Hydrazinnorcodein bezeichnen kann (vgl. im Anhang die Versuche vom 20. 7. und 29. 5.).

Das Nordionin

zeigte in einem Versuch vom 8. 5. keine wesentliche Wirkung; allerdings leistete in denselben Dosen auch Dionin am Kaninchen nicht viel. Zu weiteren Versuchen fehlte mir das Material.

Von Apomorphinderivaten stand mir nur eines zur Verfügung, das **Norapomorphin**

Bei diesem war das hervorstechendste Symptom am Kaninchen eine eigenartige Unruhe und Uebererregbarkeit, die vielleicht am besten aus folgendem Protokoll zu ersehen ist:

4. 3. Kaninchen, 1600 g.

		Resp. 24/10 Sec., Puls 48/10 Sec., Rect.-Temp. 39,7°.
5 Uhr 35 Min.		0,016 g Norapomorphin intravenös.
5 „ 37 „		Fast normal, Resp. und Puls unverändert.
5 „ 50 „		0,016 g.
6 „ 5 „		Wird unruhig, fliegende Atmung, ca. 35/10 Sec., macht einige Bewegungen nach rückwärts.
6 „ 10 „		Rect.-Temp. 39,0°. Liegt auf dem Boden, schreckhaft.
6 „ 12 „		Augen werden halb geschlossen.
6 „ 15 „		Streckt sich ruckartig. Fliegende Respiration. Schrickt zusammen, mehr spontan als auf äussere Reize.
6 „ 20 „		Augen halb geschlossen; schrickt von Zeit zu Zeit auf, streckt dabei die Hinterbeine.
6 „ 25 „		Leicht schläfrig, Kopf etwas gesenkt, immer wiederzusammenschreckend. Pupillen mittelweit.
6 „ 35 „		0,016 g. Kopf auf der Unterlage, Augen halb geschlossen, liegt flach auf dem Boden. Resp. 28/10 Sec., 20/10 Sec.
6 „ 42 „		Puls 44/10 Sec.
6 „ 43 „		Auf den Fussboden gesetzt, läuft es ganz munter herum.
6 „ 50 „		Rect.-Temp. 37,9°. In der Ruhe senkt es den Kopf wieder auf die Unterlage, Augen halb geschlossen.
6 „ 55 „		Resp. 12/10 Sec., 14/10 Sec.

Apomorphin in den gleichen Dosen rief ungefähr dasselbe Bild hervor, vielleicht war die Erregung noch etwas stärker.

Beim Hunde erzeugte das Noralkaloid Erbrechen, doch waren hierfür erheblich grössere Dosen als vom Apomorphin nötig (vgl. Versuch vom 6. 3. im Anhang). Einigermassen auffallend war in diesem Versuch die Schlafsucht des Tieres, die wohl nicht nur auf die durch das Erbrechen erzeugte Erschöpfung zu beziehen ist.

Anmerkung: Ich habe bei fast allen von mir untersuchten Präparaten geprüft, ob sie lokal anästhesieren. Ea war dies nirgends der Fall.

II.

Bei der eigenartigen Wirkung des Morphins auf die Katze, die sich in vielen Richtungen umgekehrt wie bei den anderen Species geltend macht, war es besonders interessant, das Verhalten dieses Tieres nach Injection der untersuchten Morphinderivate zu beobachten. Es war von vornherein nicht zu sagen, ob der Verminderung der narkotischen Wirksamkeit, die bei meinen Präparaten vorlag, einfach eine ebensolche der äusserlich als Erregung zum Vorschein kommenden Wirkung des Morphins auf das Katzenhirn entsprechen, oder ob sich hier eine qualitative Aenderung herausstellen würde. Die Erfahrung lehrte uns nun, dass, wenn auch bei fast allen Präparaten noch Zeichen der erregenden Wirkung vorhanden waren, doch bei den meisten die narkotische, sedative Wirkung selbst bei tödlichen Dosen überwog. Als Beispiele führe ich folgende Versuche an:

11. 5. Katze, mittelgross.

- 9 Uhr 5 Min. 0,04 g Pentamethylendinormorphin subcutan.
 9 " 12 " Sitzt zusammengekauert in der Ecke, Augen halb geschlossen.
 9 " 15 " 0,02 g.
 9 " 20 " Keine Spur von Erregung, auch nicht schreckhaft. Liegt ruhig da. Resp. 5/10 Sec., 6/10 Sec. Augen geschlossen.
 10 " 30 " Liegt ruhig atmend da, leichtes Zittern des Kopfes.
 11 " — " Schläft, erwacht bei Erschütterung des Käfigs. Hindämmern.

10. 1. Katze, 2100 g.

- 4 Uhr 33 Min. 0,05 g Norcodein subcutan.
 4 " 45 " Schnalzen mit der Zunge.
 4 " 51 " Würgen, Erbrechen.
 4 " 56 " Schliesst die Augen.
 4 " 57 " Zweimaliges Erbrechen unter Würgen.
 5 " 7 " Geht im Käfig herum.
 5 " 14 " Taumelt. Apathie.
 5 " 15 " Erbrechen, liegt auf der Seite, Durchfall. Rect.-Temp. 38,0°. Abend: Tod.

Nur beim Normorphin blieb die typische Morphinwirkung erhalten.

16. 2. Katze, 2200 g.

- 10 Uhr 30 Min. Resp. 4/10 Sec., Rect.-Temp. 39,2°. Pupillen mittelweit.
 10 " 34 " 0,05 g Normorphin subcutan.
 10 " 36 " Schnalzt und schleckt mit der Zunge. Heftige Brechbewegungen.
 10 " 48 " Resp. 4/10 Sec.
 11 " — " Leichte Schreckhaftigkeit bei Berührung des Käfigs.
 11 " 30 " Zunehmende Schreckhaftigkeit, springt gegen die Glaswand. Pupillen weit.
 12 " — " Dreht sich um die eigene Achse (typische Morphinerscheinung). Läuft aufgeregt im Käfig herum. Halluzination?
 12 " 5 " Idem.
 12 " 15 " Raserei.
 12 " 30 " Idem, kriecht an der Wand in die Höhe.
 1 " — " Grösste Erregung, Atmungsbeschleunigung.
 2 " — " Tod.

III.

Wenn ich die Resultate meiner Untersuchung znsammenfasse, so ergibt sich folgendes:

1. Durch die Entmethylierung wird die Giftigkeit in fast allen Fällen vermindert; in ungefähr gleichem Masse auch die Wirksamkeit. Besonders geht die typische Beeinflussung der Respiration durch Morphin verloren.
2. Bei zwei von den Nor-Alkaloiden, dem Pentamethyldinormorphin und dem Dihydronorcodein war eine besonders ausgesprochene lähmende Wirkung auf den isolierten Darm zu constatieren. Auch das Benzylcodein war in der gleichen Richtung wirksam.
3. Auf Katzen hatten die meisten der untersuchten Substanzen, mit Ausnahme des Normorphins, statt der erregenden eine mehr sedative Wirkung.

Die Substanzen, die ich untersuchen konnte, sind nicht nur chemisch interessant, sondern die erhaltenen Resultate liefern auch *manchen* Beitrag zu der viel behandelten Frage nach der Beziehung zwischen chemischer Constitution und pharmakologischer Wirkung. So erscheint der Einfluss der Demethylierung bei unseren Präparaten ganz anders, als z. B. bei den Norcocainen. Während nach den vorliegenden Literaturangaben bei diesen die Giftigkeit und specifische Wirkung im Vergleich zum normalen Alkaloid zugenommen hat, ist bei uns das Umgekehrte der Fall. Es ist dies ein Verhalten, wie wir es ähnlich in der Antipyryngruppe kennen. Hier ist das Monomethylphenylpyrazolon

im Vergleich zum Antipyrin unwirksam. Den grossen therapeutischen Wert erlangt das Product erst dadurch, dass auch der Stickstoff methyliert wird.

Zugleich zeigte das Verhalten unserer Noralkaloide wiederum, dass die physiologische Wirksamkeit keineswegs als eine directe Function der chemischen Reactionsfähigkeit zu betrachten ist, denn gerade diese ist beim Normorphin dank der secundären Iminogruppe viel stärker als beim Morphin und Codein (v. Braun, Ber., Bd. 47, S. 2312).

Eine andere Frage, die neuerdings bei vielen Arzneimittelgruppen erörtert wurde, ist die, ob durch Verlängerung einer aliphatischen Seitenkette (event. auch durch aromatische Reste) eine Verstärkung der pharmakologischen Wirkung der Grundsatzsubstanz eintrete. Ich erwähne hier als Beispiele die Angabe v. Brauns (Ber., Bd. 47, S. 492) über derartige Producte in der Hordeninreihe, ferner die in der Codein-Gruppe dargestellten Substanzen vom Dionin bis zum Peronin,

Wie die Tabelle lehrt, habe ich in den Präparaten 12 und 13 zwei gerade dem letzteren sehr nahe verwandte Substanzen untersucht. Dem

Peronin kommt nun nach v. Mehring eine recht erhebliche Wirksamkeit zu, und auch mir erwies sich das Benzylcodein, bei dem also der Benzylrest das am N hängende Alkyl verlängert, als recht gut, wenn auch flüchtig wirksam. Dagegen war schon das Benzylnorcodein genannte Präparat 13 fast unwirksam, obschon es sich von dem vorigen nur dadurch unterscheidet, dass die am N hängende Seitenkette um ein CH_2 kürzer ist¹⁾. Ebenfalls von v. Mehring untersucht ist das Aethylendimorphin. Er fand es zwar für Frösche giftig, für Warmblüter aber, einschliesslich des Menschen, so gut wie indifferent. Demgegenüber ist es interessant, dass die Verlängerung der die beiden Morphinmoleküle verbindenden aliphatischen Seitenkette, wie sie in dem von mir untersuchten Pentamethylendimorphin und dem betreffenden Noralkaloide vorliegt, der Substanz eine recht starke Wirkung verleiht. Dies ist auch theoretisch noch in folgender Beziehung wichtig: Im Aethylendimorphin sind die phenolischen Hydroxyle geschlossen, ebenso auch im sog. Pseudomorphin, und S. Fraenkel (Arzneimittelsynthese, 3. Aufl., S. 406) lässt die Unwirksamkeit der beiden Präparate von dieser Eigenschaft abhängen. Wie die Resultate an meinen beiden Substanzen zeigen, ist diese Schlussfolgerung nicht allgemein richtig, da ja auch bei ihnen das phenolische Hydroxyl geschlossen ist und sie doch gut wirken.

Wenn auch streng genommen nicht hierher gehörig, mögen noch folgende Morphinderivate hier kurze Erwähnung finden. Von den am alkoholischen Hydroxyl substituierten Morphinderivaten sind die Chloromorphide 1911 von Harnack und Hildebrandt²⁾ untersucht und als Körper mit „wesentlich verstärkter Morphinwirkung“ beschrieben worden. Ich verfügte über 2 Verbindungen, bei denen an Stelle des alkoholischen Hydroxyls die $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ - resp. $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ -Gruppe substituiert waren. Sie wirkten heftig Krämpfe erregend, nicht narkotisch und in bezug auf die Atmung durchaus nicht verlangsamend; dabei bestanden wiederum vorübergehende Perioden von Blutdruckabfall.

Die vorliegende Untersuchung bedarf einer Ergänzung durch klinische Versuche am Menschen; mit der nachgewiesenen Abschwächung der centralen Morphinwirkung durch Entmethylierung bei Erhaltenbleiben oder gar Steigerung seiner peripheren Kräfte ist vielleicht einem Bedürfnis der praktischen Medicin entsprochen.

Tabelle der untersuchten Norderivate.

1)	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}$	$\begin{array}{l} \text{NH}^3) \\ \diagup \\ \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$	Normorphin.
2)	$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}$	$\begin{array}{l} \text{NCN} \\ \diagup \\ \text{OH} \\ \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$	Normorphincyanid.

1) Vom Peronin wird angegeben, dass es, obgleich wenig löslich, doch einen brennenden Geschmack besitzt. Von meinen Präparaten gilt das nicht.

2) Archiv f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 65. S. 38.

3) Zur Begründung der hier angegebenen Formelbilder verweise ich auf die Mitteilung v. Braun's, Berl. Ber.

- 3) $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O} \begin{cases} \text{NCN} \\ \text{OH} \\ \text{OH} \end{cases}$ Amidocyannormorphin.
- 4) $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O} \begin{cases} \text{NH} \\ \text{OH} \\ \text{OH} \end{cases}$ Dihydronormorphin.
- 5) $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O} \begin{cases} \text{NCH}_3 \\ \text{OH} \\ \text{O} \cdot (\text{CH}_2)_5 \cdot \text{O} \end{cases} \begin{matrix} \text{CH}_3\text{N} \\ \text{HO} \end{matrix} \text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}$ Pentamethyldimorphin.
- 6) $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O} \begin{cases} \text{NH} \\ \text{OH} \\ \text{O} \cdot (\text{CH}_2)_5 \cdot \text{O} \end{cases} \begin{matrix} \text{HN} \\ \text{HO} \end{matrix} \text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}$ Pentamethyldinormorphin.
- 7) $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O} \begin{cases} \text{NH} \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{OH} \end{cases}$ Norcodein.
- 8) $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O} \begin{cases} \text{NC}_2\text{H}_5 \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{OH} \end{cases}$ Isodionin.
- 9) $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O} \begin{cases} \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{OH} \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{OH} \end{cases}$ Oxyaethylnorcodein.
- 10) $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O} \begin{cases} \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{COO} \cdot \text{C}_2\text{H}_5 \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{OH} \end{cases}$ Essigsäureester des Norcodeins.
- 11) $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O} \begin{cases} \text{NC}_3\text{H}_7 \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{OH} \end{cases}$ Propylnorcodein.
- 12) $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O} \begin{cases} \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{OH} \end{cases}$ Benzylcodein.
- 13) $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O} \begin{cases} \text{N} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{OH} \end{cases}$ Benzylnorcodein.
- 14) $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O} \begin{cases} \text{NCH}_2 \cdot \text{CO} \cdot \text{C}_6\text{H}_5 \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{OH} \end{cases}$ Acetophenoncodein.
- 15) $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O} \begin{cases} \text{NH} \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{OH} \end{cases}$ Dihydronorcodein.
- 16) $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O} \begin{cases} \text{NH} \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{OH} \end{cases}$ Amidonorcodein.
- 17) $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O} \begin{cases} \text{N} \cdot \text{NH}_2 \\ \text{O} \cdot \text{CH}_3 \\ \text{OH} \end{cases}$ Hydrazinnorcodein.

Anhang.

Normorphin.

14. 2. 1914. Kaninchen 26, 1800 g.

- 11 Uhr 32 Min. Intravenöse Injection von 2 proc. Normorphin 0,02.
 11 " 35 " Macht normalen Eindruck, bewegt sich spontan.
 11 " 40 " Idem.
 11 " 46 " 0,02 intravenös.
 11 " 48 " Atmung wird mühsam.
 11 " 49 " Resp. 6/10 Sec. Salivation. Keine Narkose.
 11 " 53 " Salivation geringer. Resp. 19/10 Sec. Läuft über das Zimmer.
 11 " 57 " Droht auf die Seite zu fallen.
 12 " — " Fällt auf die Seite, Extremitäten gleiten aus, Reflexe +.
 12 " 1 " Erhebt sich wieder. Resp. 21/10 Sec.
 12 " 35 " Tier macht normalen Eindruck.

Normorphin (HCl-Salz).

23. 2. Kaninchen 41, 2300 g. Rect.-Temp. 39,8, Resp. 18/10 Sec., 9/10 Sec., 11/10 Sec., Puls 40/10 Sec.
 6 Uhr 9 Min. 0,04 subcutan.
 6 " 15 " Sitzt ruhig, Kopf leicht nach vorn geneigt. Resp. 11/10 Sec.
 6 " 30 " Resp. 8/10 Sec.
 6 " 44 " Resp. 6/10 Sec., 6,5/10 Sec.
 6 " 50 " Reagiert noch auf Geräusch.
 6 " 55 " Resp. 6/10 Sec.
 7 " — " Rect.-Temp. 39,0, Puls 50/10 Sec.

24. 2. Machtwieder normalen Eindruck.

Morph. hydr.

24. 2. Kaninchen 9, 2200 g. Rect.-Temp. 38,8, Resp. 24/10 Sec., Puls 42/10 Sec.
 6 Uhr 10 Min. 0,04 intravenös.
 6 " 15 " Resp. 6/10 Sec. Liegt flach auf dem Boden. Bewegungen völlig aufgehoben, hebt nur zeitweilig den Kopf mühsam auf. Bleibt in Seitenlage ohne Widerstand liegen.

Morph. hydr.

23. 2. Kaninchen 10, 2200 g. Rect.-Temp. 39,1, Resp. 23/10 Sec., Puls 32/10 Sec.
 6 Uhr 27 Min. 0,04 Morph. hydr. subcutan.
 6 " 36 " Resp. 10/10 Sec. Sitzt ruhig, Kopf hängt herab, Schlafstellung.
 6 " 45 " Resp. 6/10 Sec. Kopf ganz auf dem Boden gelagert. Resp. 8/10 Sec., 7/10 Sec.
 6 " 48 " Scheinbar tiefer narkotisiert als Kaninchen 41. Reagiert nicht auf Geräusche.
 6 " 55 " Resp. 7/10 Sec.
 6 " 56 " Rect.-Temp. 38,7, Puls 32/10 Sec.
 7 " — " Liegt dauernd flach auf dem Boden, Kopf auf der Unterlage.

24. 2. 9 Uhr a. m. Exitus.

Normorphin.

24. 2. Kaninchen 8, 2200 g. Rect.-Temp. 38,8, Resp. 26/10 Sec., Puls 45/10 Sec.
 6 Uhr 15 Min. 0,04 intravenös.
 6 " 23 " Sitzt normal da, Resp. unverändert.
 6 " 30 " Lebhaft, keine objective Aenderung im Verhalten.
 6 " 40 " Resp. 12/10 Sec. Keine Salivation.

6 Uhr 20 Min.	Resp. 5/10 Sec., 7/10 Sec., Puls 28/10 Sec.	7 Uhr 35 Min. Rect.-Temp. 39,1, Resp. unverändert.
6 " 30 "	Resp. 5/10 Sec., sehr flach.	
7 " 35 "	Rect.-Temp. 36,5. Narkosewirkung im Abklingen, wehrt sich gegen Seitenlagerung, bewegt sich zeitweise, aber noch immer flach auf dem Boden. Resp. 1/10 Sec. von normaler Tiefe.	

Controllversuch mit Morph. hydrochlor. (vgl. den folgenden Versuch).

Kaninchen 49, 2400 g.

4 Uhr 15 Min.	Resp. 24/10 Sec., Rect.-Temp. 39,8, Puls 48/10 Sec. Normalharn Trommer+.
4 " 29 "	0,02 Morph. hydr. in die Ohrvene, sofort sinkt der Kopf auf die Unterlage. Augen starr, werden halb geschlossen. Tier liegt auf dem Bauch.
4 " 30 "	Augen geschlossen. Resp. 7/10 Sec.
4 " 36 "	0,02.
4 " 39 "	Augen geschlossen.
4 " 40 "	Liegt flach auf dem Boden, Resp. 3/10 Sec.
4 " 52 "	Auf je 3—4 Atemzüge folgt eine Pause.
5 " 8 "	0,02.
5 " 12 "	Schlafzustand.
5 " 20 "	Rect.-Temp. 38,1.
5 " 42 "	Harn, Trommer?
7 " — "	Rect.-Temp. 39,2.

Normorphin.

Kaninchen 28, 1800 g, Resp. 23/10 Sec., Puls 44/10 Sec., Rect.-Temp. 39,3.

5 Uhr 40 Min.	0,04 in die Ohrvene.
5 " 42 "	Lässt den Kopf sinken.
5 " 45 "	Resp. 21/10 Sec. Zittern der Haut.
5 " 52 "	0,02.
5 " 55 "	Kopf am Boden, bleibt mit erhobenem Hinterteil sitzen. Leichtes Zittern über den ganzen Körper. Atmung wie oben.
7 " — "	Rect.-Temp. 39,1. Im Harn: Zucker 0.

Normorphin.

Kaninchen 10, 2400 g.

4 Uhr 20 Min.	Resp. 24/10 Sec., Rect.-Temp. 39,3, Puls 20,3/10 Sec.
4 " 25 "	0,02 Normorphin in die Ohrvene.
4 " 31 "	Nihil.
4 " 32 "	Resp. 24/10 Sec. Pupillen weit.
4 " 38 "	0,02 Normorphin.
4 " 39 "	Resp. 28/10 Sec., Puls 17,3/10 Sec.
4 " 50 "	Normal.
5 " 10 "	0,02 Normorphin.
5 " 16 "	Fängt an, dem Anfangsbilde der Morphinwirkung zu ähneln. Dabei sind feine Zitterbewegungen der Haut zu bemerken.
5 " 20 "	Rect.-Temp. 39,0, Resp. 18/10 Sec.
5 " 27 "	0,02 Normorphin. Bleibt, in unnatürliche Stellungen gebracht, ruhig sitzen.
5 " 42 "	Harn: Zucker —.
5 " 45 "	Rect.-Temp. 39,0.

Normorphin (Kymographion).

Kaninchen 58, 1800 g, Resp. 17/10 Sec., Druck 92 mm Hg.

10 Uhr 30 Min.	0,02 intravenös.
10 " 35 "	0,02. Resp. 15/10 Sec. Nach jeder Injection schnell vorübergehende Drucksenkung auf 48, 56 mm Hg.
10 " 38 "	0,02.
10 " 41 "	Krampfartige Bewegungen, Drucksteigerung. Dauernde Unruhe. Resp. 18/10 Sec. Druck 120 mm Hg. Cornealreflex abgeschwächt, Atmung etwas mühselig. Expiration forciert, Druck 106 mm Hg.
10 " 44 "	0,04. Vorübergehende Drucksenkung nach der Injection auf 72 mm Hg. Atmung flacher 13/10 Sec.
10 " 47 "	Unruhe, krampfartige Zitterbewegungen. Convulsionen. Druck 110 mm Hg.

10 Uhr 50 Min. Resp. 13/10 Sec. Druck 106 mm Hg.

11 „ — „ Abgebrochen. Kein Rauschzustand. Dosis 0,08 g.

Normorphin (Kymographion-Kurve).

Kaninchen 50, 2200 g.

11 Uhr 50 Min. Resp. 9/10 Sec. Druck 94 mm Hg.

11 „ 54 „ 0,02 intravenös. Sofort geringe Drucksenkung 52 mm Hg, die schnell wieder zur Norm zurückgeht. Resp. 9/10 Sec.

11 „ 56 „ Resp. 8/10 Sec. Druck 82 mm Hg.

12 „ — „ 0,02. Wieder vorübergehende geringe Drucksenkung auf 60 mm Hg.

12 „ 1 „ Resp. 9/10 Sec. Druck 82 mm Hg.

12 „ 12 „ 0,04. Vorübergehende Drucksenkung auf 42 mm Hg.

12 „ 14 „ Resp. 7/10 Sec. Druck 62 mm Hg.

12 „ 15 „ Resp. 6/10 Sec. Druck 68 mm Hg. Tier liegt absolut ruhig, atmet mühelos, Cornealreflex normal.

Normorphin (Kymographion).

Kaninchen 2000 g, Resp. 6/10 Sec.

12 Uhr 43 Min. 0,02 intravenös. Resp. 8/10 Sec.

12 „ 45 „ Resp. 6/10 Sec.

12 „ 46 „ 0,04.

12 „ 47 „ Resp. 9/10 Sec.

12 „ 52 „ Resp. 8/10 Sec.

12 „ 53 „ 0,02. Resp. 7/10 Sec.

Tier bleibt während des ganzen Versuchs ruhig. Harn o. B.

Hund, 5100 g. Puls 26/10 Sec., Resp. 6/10 Sec. Pupillen mittel.

11 Uhr 19 Min. 0,05 subcutan Normorphin. hydrochlor.

11 „ 22 „ Brechbewegungen ohne Erbrechen.

11 „ 25 „ Gähnt. Resp. 4/10 Sec.

11 „ 30 „ Macht krankten Eindruck, der Kopf senkt sich nieder, erhebt sich wieder.

11 „ 32 „ Das Tier wehrt sich gegen zunehmende Schlafsucht, der Kopf sinkt, wird dann wieder gehoben.

11 „ 35 „ Idem.

11 „ 40 „ Im Einschlafen, Augen geschlossen.

12 „ — „ Idem.

12 „ 10 „ Stuhlentleerung. Bild des Haschischhundes von Fränkel (Arch. f. exp. Path. Bd. 49).

12 „ 30 „ Steht und taumelt, Kopf gesenkt, Augen halb geschlossen.

1 „ 5 „ Liegt gestreckt in Schlafstellung.

1 „ 25 „ Sitzt apathisch in einer Ecke, Kopf gesenkt, Salivation.

1 „ 55 „ Idem. Atemfrequenz 18 pro Minute. Harn reduziert.

Normorphin.

Rana temporaria. Herz freigelegt. Frequenz pro Minute 36—40—40.

4 Uhr 36 Min. Injection von 0,02 Normorphin subcutan.

4 „ 38 „ Frequenz pro Minute 46—46.

4 „ 39 „ „ „ „ 46—44.

4 „ 44 „ „ „ „ 44.

4 „ 45 „ 0,02.

4 „ 47 „ Frequenz pro Minute 44—44—42. Es macht den Eindruck, als ob der Ventrikel kleiner geworden sei; die diastolische Dehnung ist unvollkommen.

4 „ 49 „ Frequenz pro Minute 40.

4 „ 52 „ „ „ „ 32—40.

5 „ 7 „ „ „ „ 32—33—32.

6 „ — „ „ „ „ 28. Herz schläft, ungenügend gefüllt.

Dihydromorphin.

27. 6. Rana esculenta, 42 g.

9 Uhr 5 Min. 0,01 g subcutan.

9 „ 15 „ Nihil.

9 „ 17 „ 0,01.

9 „ 28 „ Nihil.

10 „ — „ Gesteigerte Reflexerregbarkeit.

4 „ — „ Erregbarkeit hat abgenommen, ist aber immer noch stärker als normal. An der Schlagfolge des Herzens hat sich nichts geändert.

Dihydronormorphin.

27. 6. Esculenta, 42 g.

9 Uhr 5 Min. 0,01 subcutan.

9 " 15 " 0.

9 " 17 " 0,01.

9 " 28 " 0.

29. 6., 10 Uhr — Min. Maximale Reflexerregbarkeitssteigerung. Liegt platt auf dem Bauch, auf jegliche Berührung maximaler Strecktetanus.

4 Uhr — Min. Idem.

1. 7. Immer noch übererregbar.

Dihydromorphin.

Kaninchen 1600 g, Puls 39/10 Sec., Resp. 25/10 Sec.

5 Uhr 2 Min. 0,005 intravenös (Ohr).

5 " 5 " Tier lässt den Kopf sinken. Resp. 11/10 Sec.

5 " 15 " Resp. 11/10.

5 " 20 " 0,005, Resp. 10/10 Sec. Tier liegt flach auf dem Boden.

5 " 24 " Resp. flach 7/10 Sec., Puls 19/10 Sec., 20/10 Sec., klein, irregularis.

5 " 30 " Cornealreflex abgeschwächt. Resp. 7/10 Sec., sehr flach. Bleibt katalptisch in jeder beliebigen Lage.

5 " 40 " Resp. 6/10 Sec.

5 " 55 " 8/10 Sec., Resp. wird tiefer, das Tier erholt sich.

Dihydronormorphin (Fieberversuch).

Kaninchen, 2300 g.

7 Uhr 30 Min., Rect.-Temp. 39,4.

8 " — " " 39,4, 15 ccm Heuinfus subcutan.

9 " — " " 39,6.

9 " 30 " " 40,0.

10 " 20 " " 40,6.

10 " 25 " " 0,1 Dihydronormorphin subcutan.

11 " — " " 39,5.

11 " 30 " " 38,5.

12 " — " " 38,2.

12 " 30 " " 38,1.

1 " — " " 38,0.

2 " 40 " " 38,0.

4 " — " " 38,2, Allgemeindruck normal, Resp. 7/10.

5 " — " " 38,5.

6 " — " " 39,1.

31. 7., 10 Uhr — Min. Rect.-Temp. 39,9.

Pentamethyldimorphin.

Kaninchen, 1800 g, Resp. Druckschreiber in der Carotis, Trachealkanüle.

4 Uhr 43 Min. 0,005 intravenös (Ohr), geringe Pulsverlangsamung, Atmung unverändert.

4 " 45 " 0,005. Atmung wird flach, verlangsamt.

4 " 47 " Krämpfe.

4 " 48 " Atmung setzt ganz aus. Druck bleibt dauernd hoch, Puls sehr verlangsamt (Kurve), wiederholte Convulsionen.

4 " 53 " Exitus. Lähmung des Atemcentrums, Vagusreizung.

Pentamethyldimorphin.

Hund, 8,9 kg, Puls 21/10 Sec., Resp. 13/30 Sec.

3 Uhr 57 Min. 0,05 subcutan.

4 " 5 " Resp. 33/30 Sec., 36/30 Sec. Macht etwas schläfrigen Eindruck.

4 " 10 " Erbrechen. Schläfrig, schwankt leicht.

4 " 15 " Resp. 36/30 Sec.

4 " 18 " Resp. 21/30 Sec.

4 " 25 " 0,045.

4 " 30 " Taumelt.

4 " 35 " Resp. 15/30 Sec., 18,30 Sec.

4 " 40 " Macht wieder normalen Eindruck.

5 " 30 " Normal.

Pentamethylendinormorphin.

Rana esculenta, 67 g.

- 8 Uhr — Min. 0,02 subcutan.
 9 " — " Bleibt in Rückenlage einige Zeit liegen. Kann sich aber wieder erheben.
 9 " 45 " Extremitätenreflexe +. Hypotonie, Katalepsie.
 10 " 10 " Extremitätenreflexe sehr abgeschwächt.
 12 " 25 " Dreht sich spontan aus Rücken- in Bauchlage. Herz blossgelegt: ziemlich schlaff. Nervus ischiadicus freigelegt: normal erregbar.

Rana esculenta, 32 g.

- 3 Uhr 35 Min. 0,005 subcutan.
 3 " 45 " Bleibt bis 4 Uhr in Rückenlage liegen. Reflexe +. Rubiger als normal, sonst o. B.
 16. 5. normal.

Kaninchen, 1800 g, Resp. 28/10 Sec.

- 11 Uhr 50 Min. 0,005 intravenös (Ohrvene).
 11 " 52 " Resp. 28/10 Sec., 28/10 Sec., sonst o. B.
 12 " — " 0,005.
 12 " 3 " Resp. 24/10 Sec.
 12 " 9 " Resp. 26/10 Sec.
 12 " 15 " 0,005, Resp. 22/10 Sec. Etwas unregelmässig.
 12 " 30 " 0,005. Keine Allgemeinerscheinungen. Rect.-Temp. 39,2.
 1 " 30 " Tier völlig normal.

Codein. phosph.

Kaninchen, 1700 g, Resp. 20/10 Sec., Puls 35/10 Sec.

- 3 Uhr 15 Min. 0,02 (Ohrvene).
 3 " 30 " 0,01. Resp. und Puls unverändert.
 3 " 40 " Aengstlich, schreckhaft. Resp. beschleunigt, Puls unverändert. Hockt am Boden.
 3 " 50 " 0,01, Resp. 18/10 Sec. Vorübergehend vertieft.
 3 " 55 " Kopfhaltung unsicher, schwankend, leichtes Zittern des ganzen Körpers. Sinkt auf die Unterlage.
 4 " 3 " 0,02, Resp. 17/10 Sec. Flach hockend, Kopf auf dem Boden. Schreckhaft.
 Verabreichte Dosis: 0,035. pro Kilogramm. Grenze der krampferregenden Dosis.

Norcodein.

Kaninchen, 1600 g.

- 11 Uhr 33 Min. 2 ccm der nicht ganz 1 proc. Lösung in 0,9 NaCl.
 11 " 53 " Keine Erscheinungen. 2 ccm.
 12 " 13 " Keine Erscheinungen.
 12 " 14 " 5 ccm.
 12 " 32 " Keine Erscheinungen.
 12 " 34 " 5 ccm.
 1 " — " Keine Allgemeinerscheinungen.

Dasselbe Tier wird nachmittags zu einem Kymographionversuch verwendet; 4 ccm derselben Lösung, also fast 0,04 intravenös, rufen nur vorübergehende Drucksenkung hervor von 80 auf 64 mm Hg. Puls von 20 auf 16 in 5 Sekunden. Am Darm von innen appliciert allmählich lähmend.

Rana esculenta, 42 g.

- 5 Uhr 5 Min. 0,02 subcutan.
 5 " 15 " Nihil.
 5 " 27 " Noch lebhaft, bleibt aber in Rückenlage liegen, Extremitäten von normalem Tonus. Reflexe o. B.
 5 " 30 " Dreht sich spontan wieder um.
 7 " — " Normal.

Rana tempor., 34 g, Herz blossgelegt, Puls 11/10 Sec.

5 Uhr 20 Min. 0,02 subcutan.

5 " 22 " Puls 8/10 Sec.

5 " 23 " " 7/10 " Kräftige Systole.

5 " 27 " " 7/10 "

5 " 32 " " 7/10 "

5 " 45 " " 7/10 "

5 " 52 " " 7/10 " Systole kräftig. Herz erschlafft nicht völlig.

6 " 20 " " 7/10 "

Kaninchen, 1700 g, Rect.-Temp. 39,5, Puls 42/10 Sec., Resp. unregelmässig etwa 16—20/10 Sec.

6 Uhr 3 Min. 0,01 in die Ohrvene.

6 " 8 " 0,01.

6 " 25 " 0,01.

6 " 38 " 0,02.

6 " 44 " Puls 40/10 Sec., Resp. unverändert.

7 " — " 0,01.

7 " 15 " Tier sieht lebhaft umher, keine objectiv wahrnehmbare Veränderung.

Kaninchen, 1800 g, Puls 38/10 Sec., 40/10 Sec.; Resp. 22/10 Sec., 27/10 Sec.

5 Uhr 1 Min. 0,01 intravenös (Ohr).

5 " 7 " 0,01. Flach auf dem Boden, Augen halb geschlossen, reagiert noch auf Anruf. Resp. 20/10 Sec.

5 " 15 " 0,01.

5 " 18 " Wie 5 Uhr 7 Min., Resp. 8/10 Sec., 12/10 Sec.

5 " 30 " 0,02. Leichtester Grad von Narkose.

5 " 32 " Resp. 14/10 Sec.

5 " 42 " Resp. 11/10 Sec., 12/10 Sec., Puls 37/10 Sec. Regelmässig und kräftig.

5 " 50 " 0,01. Resp. 13/10 Sec., 14/10 Sec.

6 " 10 " Normal.

Kaninchen, 2200 g, Rect.-Temp. 39,6, Puls 45/10 Sec., Resp. 14/10 Sec., 23/10 Sec.

5 Uhr 35 Min. 0,02 (Ohrvene) 0.

5 " 45 " 0,02.

5 " 50 " 0,02. Vorübergehende Beschleunigung d. Resp.

Wirkt deutlich lähmend auf den isolierten Kaninchendarm.

Kaninchen 1700 g.

10 Uhr 9 Min. Puls 39/10 Sec., Resp. 24/10 Sec.

10 " 12 " 0,01 intravenös (Ohr), Resp. sofort deutlich verlangsamt 8/10 Sec.

10 " 15 " Tier ganz ruhig.

10 " 21 " Puls 21/10, klein.

10 " 25 " 0,005. Resp. 4/10 Sec. Kopf sinkt zu Boden.

10 " 26 " Deutlicher Cheyne-Stokes.

10 " 28 " Atemstörung dauert an, Reflexe +.

10 " 29 " Puls klein.

10 " 32 " Schliesst die Augen, ausgesprochene Katalepsie, bleibt in abnormen Stellungen ohne Gegenaction.

10 " 42 " Puls 42/10.

10 " 44 " Kopf gehoben, Resp. verlangsamt.

10 " 46 " 0,01.

10 " 48 " Kopf sinkt; Atempausen, Pupillen weit.

11 Uhr — Min. Puls 11/10 Sec., Augen halb geschlossen.

11 " 20 " Hebt den Kopf, normaler Eindruck.

18. 6. Lebt. In einem 2. Versuch nach 0,035 typische Atemlähmung bei mässig narkotischer Wirkung.

Benzylnorcodein in H₂SO₄ gelöst, eine Spur sauer. $C_{16}H_{14}O \begin{matrix} \nearrow NCH_2C_6H_5 \\ \searrow OCH_3 \\ OH \end{matrix}$

Kaninchen, 1800 g, Resp. 14/10 Sec.

6 Uhr 20 Min. 0,02 intravenös (Ohrvene), grosse Unruhe während der Injection. Resp. 16/10 Sec.

6 " 30 " 0,02. Injection wird gut vertragen. Resp. 12/10 Sec.

6 " 35 " Allgemeinzustand normal.

6 " 40 " 0,02. Resp. 12/10 Sec.

6 " 47 " Nihil.

6 " 57 " 0,02.

7 " 15 " Normal.

Résumé: Indifferent. Beim Frosch subcutan ebenfalls indifferent.

Acetophenoncodein. $C_{16}H_{14}O \begin{matrix} \nearrow NCH_2 \cdot CO \cdot C_6H_5 \\ \searrow OCH_3 \\ OH \end{matrix}$

Kaninchen, 1750 g, Rect.-Temp. 39,5, Puls 40/10 Sec., Resp. 20/10 Sec.

5 Uhr 47 Min. 0,02 intravenös (Ohr).

5 " 50 " 0,02.

5 " 53 " Kopf auf dem Boden. Katalepsie angedeutet. Resp. 14/10 Sec., 18/10 Sec.

5 " 57 " Katalepsie deutlicher. Resp. 12/10 Sec.

6 " 5 " 0,01.

6 " 11 " Resp. 8/10 Sec., Puls 29/10 Sec.

6 " 15 " Resp. 8/10 Sec., 10/10 Sec. Erhebt den Kopf, lässt ihn aber wieder sinken.

6 " 20 " Rect.-Temp. 38,8.

6 " 27 " Fast normal.

Résumé: Geringe Atemverlangsamung, vorübergehende leichte Narkose.

Dihydronorcodein.

Kaninchen, 2100 g. Druckschreiber in der Carotis, Trachealcanüle.

5 Uhr 32 Min. 0,1 intravenös (Ohr) langsame Injection. Nach 0,08 sinkt der Druck allmählich.

5 " 35 " Blutdruck beträgt nur noch die Hälfte des Anfangswertes.

5 " 36 " Druck steigt wieder.

5 " 45 " Normal.

5 " 48 " Normal. Resp. ist unverändert geblieben.

Amidonorcodein. $C_{16}H_{13}NH_2O \begin{matrix} \nearrow NH \\ \searrow OCH_3 \\ OH \end{matrix}$

Kaninchen, 1800 g. Druckschreiber in der Carotis, Trachealcanüle. Resp. 8/10 Sec.

4 Uhr 45 Min. 0,02 intravenös (Ohr).

4 " 46 " Resp. 10/10 Sec.

4 " 47 " 0,02.

4 " 48 " Resp. 12/10 Sec.

4 " 49 " 0,04. Resp. 10/10 Sec., 12/10 Sec. Druck bleibt unverändert.

4 " 50 " 0,02.

4 " 51 " Resp. 13/10 Sec.

4 " 52 " Resp. 15/10 Sec.

4 " 53 " Resp. 18/10 Sec.

4 " 54 " 0,05. Resp. 10/10 Sec.

4 " 56 " Resp. 14/10 Sec., 16/10 Sec.

4 " 58 " Resp. 15/10 Sec.

5 " 10 " Resp. 11/10 Sec., 10/10 Sec. Tier zeigt nach dem Abspannen keine Narkose. 0,15 indifferent. Rect.-Temp. 38,2.

Hydrazinnorcodein.

- Kaninchen, 1800 g. Resp. 15/10 Sec., Rect.-Temp. 39,2, Puls 33/10 Sec.
- 11 Uhr 17 Min. 0,005 intravenös (Ohrvene).
 11 " 18 " Resp. 16/10 Sec.
 11 " 19 " Puls 33/10 Sec.
 11 " 20 " 0,01.
 11 " 23 " 0,01. 11 Uhr 21 Min. Resp. 18/10 Sec.
 11 " 26 " 0,01. 11 " 25 " Resp. 17/10 Sec., Puls 36/10 Sec.
 11 " 29 " 0,01. 11 " 27 " Resp. 19/10 Sec.
 11 " 32 " 0,01. 11 " 30 " Resp. 18/10 Sec.
 11 " 35 " 0,01. 11 " 33 " Resp. 20/10 Sec., Puls 36/10 Sec.
 11 " 45 " 0,02.
 11 " 49 " Resp. 19/10 Sec.
 0,085. Keine Allgemeinerscheinungen.
- 12 " 9 " Rect.-Temp. 38,3.
 12 " 20 " Rect.-Temp. 39.
 12 " 30 " Harn: 0 Eiweiss, 0 Zucker.

Nordionin.

- Kaninchen, 2300 g. Rect.-Temp. 39,1, Puls 43/10, Resp. unregelmässig.
- 1 Uhr — Min. 0,02 (Ohrvene).
 1 " 10 " 0,02.
 1 " 35 " 0,02.
 1 " 38 " Resp. 14/10 Sec., Puls 43/10 Sec. Pupillen mittelweit. Kaum wahrnehmbare Beruhigung.

Dionin.

- Kaninchen, 2100 g. Puls 41/10 Sec., Resp. wechselnd.
- 12 Uhr 55 Min. Injection (intravenös) von 2 ccm einer 1,047 proc., d. h. einer der 1 proc. Nordioninlösung äquimolekularen Lösung.
- 1 " 5 " Nihil.
 1 " 7 " 2 ccm.
 1 " 14 " Liegt mit offenen Augen flach auf dem Boden, Kopf auf der Unterlage. Reagiert noch lebhaft auf äussere Eindrücke.
 1 " 30 " 2 ccm.
 1 " 37 " Resp. 16/10 Sec., Puls 38/10 Sec.
 1 " 50 " 2 ccm.
 2 " — " Wie 1 Uhr 14 Min., Pupillen mittelweit.

Norapomorphin.

- Weisser Hund, sehr munter, 6 kg. Rect.-Temp. 38,8, Puls 26/10 Sec., Resp. 20/30 Sec.?
- 4 Uhr 20 Min. 0,0032 subcutan.
 4 " 25 " Nihil.
 4 " 30 " Resp. 10/30 Sec.
 4 " 33 " 0,0032 subcutan.
 4 " 35 " Leht halb sitzend an der Käfigwand, verfolgt aber aufmerksam, was um ihn vorgeht.
 4 " 38 " Augenzwinkern, Kopf nach vorn geneigt.
 4 " 40 " Schlafsucht, Resp. 6/30 Sec. Gurren im Leib.
 4 " 42 " Augen halb geschlossen, Kopf sinkt nach vorn, richtet sich wieder auf, gegen den Schlaf kämpfend.
 4 " 50 " Die Schläfrigkeit hat abgenommen, doch ist er noch immer ruhiger als normal.
 4 " 52 " Zusammengekauert. Resp. 10/30 Sec. Das Gurren im Leib hält noch an.
 5 " — " 0,0128.
 5 " 2 " Erbrechen, Unruhe, kann sich nicht auf den Beinen halten.
 5 " 5 " Erbrechen. Resp. 10/30 Sec.
 5 " 7 " Sitzt ruhig, an die Wand gelehnt, in sich zusammengesunken, Kopf auf die Schulter geneigt. Gurren im Leib.

- 5 Uhr 15 Min. Kopf auf der Unterlage; wird wieder gehoben, sinkt gleich darauf wieder zurück. Stöhnt, wird unruhig.
 5 " 16 " Reichliches Erbrechen.
 5 " 18 " Kopf auf dem Boden.
 5 " 27 " Abgang von geformtem und ungeformtem Stuhl.
 5 " 33 " Steht unsicher, schräg an die Wand gelehnt, Kopf herabgesunken (Eindruck wie bei Normorphin beschrieben).
 5 " 35 " Contractionen des Leibes.
 5 " 47 " Sinkt bei jedem Versuch zu stehen in sich zusammen.

Apomorphin.

Kaninchen 18, 1600 g. Resp. 30/10 Sec., Puls 48/10 Sec., Rect.-Temp. 39,2.

- 5 Uhr 34 Min. 0,0169 in die Ohrvene. Beginnt sofort zu taumeln, wird sehr unruhig, Resp. ungemein rasch. Springt schreckhaft herum, geht rückwärts, schlägt mit den Hinterbeinen heftig auf den Boden. Schnüffelt, schluckt.
 5 " 55 " Rect.-Temp. 38,8. Nagt auf dem Boden herum.
 6 " 10 " Aufregungszustand dauert an, nagt an allen hingereichten Gegenständen, frisst aber nicht.
 6 " 50 " Idem, sitzt geduckt, schreckhaft, schlägt wütend mit den Hinterbeinen auf den Boden.
 7 " — " Rect.-Temp. 39,6.

Katzenversuche.

Normorphin.

Katze, 2200 g.

- 10 Uhr 30 Min. Resp. 4/10 Sec., Rect.-Temp. 39,2. Pupillen mittelweit.
 10 " 34 " 0,05 g Normorphin subcutan.
 10 " 36 " Schnalzt und schleckt mit der Zunge. Heftige Brechbewegungen.
 10 " 48 " Resp. 4/10 Sec.
 11 " — " Leichte Schreckhaftigkeit bei Berührung des Käfigs.
 11 " 30 " Zunehmende Schreckhaftigkeit, springt gegen die Wand, Pupillen weit.
 12 " — " Dreht sich um die eigene Achse — typische Morphinerscheinung — läuft aufgeregt im Käfig herum, Halluzinationen?
 12 " 5 " Idem.
 12 " 15 " Raserei.
 12 " 30 " Springt in die Höhe.
 1 " — " Grösste Erregung, Atmungsbeschleunigung.
 2 " — " Tod.

Dihydromorphin.

Katze, 1700 g. Puls 49/10 Sec., Rect.-Temp. 38,2. Resp. unregelmässig, da das lebhaftes Tier heftig widerstrebt. Pupillen mittelweit.

- 11 Uhr 10 Min. 0,05 subcutan.
 11 " 15 " Sitzt still in der Ecke, gegen Geräusch sehr schreckhaft.
 11 " 20 " Unruhe, maximal erweiterte Pupillen.
 11 " 22 " Läuft aufgeregt im Käfig herum, kein Erbrechen.
 11 " 30 " Ängstliche, scheue Bewegungen, dreht sich um die eigene Achse, läuft wie verfolgt umher.
 11 " 45 " Idem.
 11 " 55 " Keine deutliche Respirationsbeschleunigung.
 12 " — " Die Erregung nimmt noch zu.
 3 " 30 " Aufgeregt, Salivation, Pupillen weit.
 4 " 30 " Aufregung, nimmt keine Nahrung.
 5 " 30 " Springt aufgeregt und ängstlich im Käfig herum.
 27. 6, 8 Uhr a. m. Noch immer erregt und schreckhaft. Seit Beginn des Versuchs kein Harn gelassen.
 28. 6. Schreckhaft.
 29. 6. Liegt auf der Seite. Tod gegen 12 Uhr mittags. Gewicht 1420 g.

Dihydronormorphin.

Katze, 1800 g.

- 10 Uhr 40 Min. 0,05 subcutan.
 10 " 42 " Erbrechen, Pupillen weit.
 10 " 44 " Steht ruhig da, leckt die Schnauze. Würgen.
 10 " 49 " Hockt apathisch in der Ecke.

- 11 Uhr 10 Min. Etwas ängstlich.
 11 " 17 " Die Scheu nimmt zu.
 11 " 25 " Ängstliche, etwas schwankende Bewegungen.
 11 " 45 " Läuft ängstlich, ratlos, taumelnd hin und her, dreht sich um die eigene Achse.
 12 " — " Aufregung nimmt noch zu.
 12 " 20 " Taumelt gegen die Käfigwand, sehr aufgeregt.
 4 " — " Taumelnder Gang, Zusammenfahren beim Anklopfen an den Käfig. Rect.-Temp. 38,4.

Katze, 1700 g. Puls 41/10 Sec., Resp. 10/10 Sec., 18/10 Sec., Rect.-Temp. 39,2. Pupillen mittelweit.

- 11 Uhr 55 Min. 0,05 subcutan.
 12 " — " Resp. 12/10 Sec. Sitzt auffallend ruhig, Augen halb geschlossen, Kopf sinkt vornüber, kämpft mit dem Schlaf.
 12 " 5 " Resp. 16/10 Sec. Leht halb liegend an der Käfigwand, unfähig sich aufrecht zu halten, Maul geöffnet.
 12 " 7 " Abgang von geformtem und ungeformtem Stuhl.
 12 " 9 " Resp. 26/10 Sec., etwas unregelmässig. Läuft langsam im Käfig herum, kläglich schreiend.
 12 " 15 " Resp. 39/10 Sec., Rect.-Temp. 38,5.
 12 " 16 " Resp. 30/10 Sec. Liegt stark dyspnoisch auf der Seite, Augen halb geschlossen.
 12 " 17 " Resp. 26/10 Sec., Puls 35/10 Sec.
 12 " 20 " Schläft, reagiert nicht auf Berührung, Reflexe +. Resp. 24/10 Sec.
 12 " 22 " Hebt den Kopf wieder, Pupillen sehr eng.
 12 " 25 " Resp. 33/10 Sec.
 12 " 28 " Richtet sich auf, sitzt.
 12 " 33 " Liegt wieder mit geschlossenen Augen. Resp. 22/10 Sec.
 12 " 50 " Liegt lang ausgestreckt, wie schlafend. Resp. 13/10 Sec.
 1 " 35 " Schläft ruhig. Resp. 10/10 Sec.
 2 " — " Idem.
 2 " 15 " Abgang von dünnem Stuhl.
 2 " 25 " Liegt, fast völlig gelähmt, mitunter krampfartige Bewegungen, versucht aufzustehen, krampfhaft zuckende Resp. 5/10 Sec. Reflexe stark herabgesetzt.
 2 " 35 " Idem. Allgemeine krampfartige Zuckungen, stark dyspnoische Atmung. Resp. 5/10 Sec.
 2 " 50 " Tod.

Section: Darmschleimhaut anämisch, sonst o. B.

Pentamethyldinormorphin.

Katze mittelgross.

- 5 Uhr 7 Min. 0,042 subcutan.
 5 " 12 " Sitzt etwas apathisch da, leckt andauernd die Schnauze.
 5 " 13 " Brechbewegungen, Schlucken, Pupillenweite unverändert.
 5 " 15 " Augen halb geschlossen. Häufige Einziehungen des Leibes.
 6 " 25 " Sitzt immer noch ruhig in der Ecke, etwas schreckhaft, fährt bei Berührung des Käfigs zusammen. Resp. 24/60 Sec. Pupillen wie oben.