I.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Würzburg.

(Damaliger Vorstand: Prof. Dr. E. St. Faust.)

Stoffwechselversuche an Hunden während der Gewöhnung an Morphin und während des Morphinhungers.

(Auszug aus einer von der Medizinischen Fakultät der Universität
Würzburg im Jahre 1912 preisgekrönten Arbeit.)

Von

Dr. phil. et med. Konrad Schübel.

Die nachstehenden Untersuchungen¹⁾ wurden in der Absicht unternommen, einen Beitrag zur Beantwortung der Frage nach den Ursachen der bei Morphinisten häufig beobachteten schweren Entwöhnungserscheinungen zu liefern.

Dabei war meines Erachtens die Frage zu beantworten, ob beim morphingewöhnten Menschen oder Tier, nach plötzlicher Entziehung des Morphins irgendwelche Veränderungen in der chemischen Zusammensetzung des Zentralnervensystems auf direktem oder indirektem Wege nachzuweisen seien, dann aber auch die Stoffwechselvorgänge im allgemeinen, sowohl während der Gewöhnung als während der Entwöhnung genauer zu verfolgen, um daraus gegebenenfalls gewisse Schlüsse auf das chemische Verhalten des Zentralnervensystems oder auf sonstige abnorme, chemische Vorgänge im Organismus ziehen zu können.

Die Wirkungen ein- oder mehrmaliger Injektionen kleiner Morphinmengen auf den Gasaustausch und den allgemeinen Stoffwechsel

1) Die vorliegende Arbeit konnte infolge des Krieges und anderer äußerer Umstände halber nicht früher veröffentlicht werden. Die mir zugängliche Literatur der letzten Jahre wurde noch verwendet.

haben v. Böck¹⁾ und v. Böck und Bauer²⁾ schon in den Jahren 1871 und 1874 zum Gegenstand eingehender Untersuchungen gemacht. Sie experimentierten an Hunden und Katzen und beobachteten, unter Einhaltung von 3—4 tägigen Perioden, so daß also von einer Gewöhnung in diesen Versuchen kaum die Rede sein kann, Gewichtsabnahme der Versuchstiere, trotz geringen N-Ansatzes, der durch verminderte Zersetzung N-haltiger Körperbestandteile erklärt wurde. Außerdem zeigten die Tiere Verdauungsstörungen, verlangsamte Resorption der Nahrung und endlich Vergrößerung des respiratorischen Quotienten.

Auch Kratschmer³⁾ und später J. Seegen⁴⁾ haben Stoffwechseluntersuchungen unter dem Einfluß kleiner Morphingaben angestellt. Ersterer untersuchte hauptsächlich die Stickstoff- und Phosphorsäureausscheidung, letzterer den Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel. (Nähere Angaben hierüber siehe unten S. 9.)

Über die Resorptionsfähigkeit des Verdauungstraktus.

Zunächst galt es, die Stoffwechselvorgänge im allgemeinen genauer zu verfolgen — und zwar sowohl während der Gewöhnung als nach plötzlicher Entziehung des Morphins — dann aber insbesondere zu prüfen, ob etwa beim morphingewöhnten Menschen oder Tier nach plötzlicher Entziehung des Morphins bestimmte und charakteristische, auf chemischem Wege nachweisbare Veränderungen in der Zusammensetzung des Zentralnervensystems aufzufinden seien, wobei insbesondere der Nukleinstoffwechsel, d. h. Purinbasen- und Phosphorsäureausscheidung zu verfolgen waren.

Von den Klinikern und Pathologen sind tiefgreifende Veränderungen zahlreicher Organe und Organgebiete bei Morphinisten beobachtet worden. Danach war zu erwarten, daß häufig wiederholte, chronische Morphinzufuhr nicht ohne Wirkung auf den allgemeinen Stoffwechsel bleiben könne. Ja, es schien geradezu geboten, durch

1) H. v. Böck, Untersuchungen über die Zersetzung des Eiweißes unter dem Einfluß von Morphin, Chinin und arseniger Säure. Zeitschr. f. Biol. 1871, Bd. 7, S. 418.

2) H. v. Böck und J. Bauer, Über den Einfluß einiger Arzneimittel auf den Gasaustausch bei Tieren. Ebenda 1874, Bd. 10, S. 336.

3) Dr. Kratschmer, Über Zucker- und Harnstoffausscheidung beim Diabetes mellitus unter dem Einfluß von Morphin, kohlen- und schwefelsaurem Natron. Sitzungsber. d. k. Wien. Akad. 1872, Bd. 66, III. Abtlg., Oktoberheft.

4) J. Seegen, Über die Einwirkung einiger Gifte auf Zuckerbildung und Zuckerumsetzung im Tierkörper. Wiener med. Wochenschr. 1888, Nr. 28 und 29. Zentralbl. f. die med. Wissensch. 1888, Nr. 14 und 15.

Versuche an Tieren das Verhalten des Stoffwechsels zunächst bei der Morphingewöhnung genauer zu untersuchen. Man durfte hoffen, aus den so erhaltenen Resultaten gegebenenfalls wichtige Schlüsse ziehen zu dürfen, die zur Aufklärung der Ursachen der am Menschen beobachteten Erscheinungen führen oder wenigstens dazu beitragen können.

Derartige Untersuchungen müssen naturgemäß auch die Grundlage bilden für die Beurteilung des Verhaltens des Stoffwechsels bei der Morphinentziehung, d. h. der sog. »Entwöhnung«, wobei vielleicht plötzlich einsetzende Stoffwechselveränderungen oder Stoffwechselverschiebungen als Ursache der beim Menschen beobachteten, schweren Symptome der »Entwöhnung« eine gewisse, möglicherweise sogar eine maßgebende Rolle spielen können. Der Gedanke, daß vielleicht Stoffwechselstörungen bei den Morphinentwöhnungserscheinungen ganz besonders in den Vordergrund treten könnten, war um so naheliegender, als die Wirkungen des Morphins auf die Verdauungssekrete bereits geraume Zeit bekannt sind, jedoch bisher, wie es scheint, zu wenig beachtet wurden.

Ich habe im ganzen vier Versuchsreihen an vier Hunden angestellt, indem ich die Tiere durch subkutane Injektion von Morphinum hydrochloricum, unter aseptischen Kautelen, an das Alkaloid gewöhnte. Zwei dieser Tiere reagierten in der Art, wie sie Versuche früherer Autoren beschreiben. Ein dritter Hund zeigte große Empfindlichkeit und erbrach noch nach 14 Tagen, so daß Idiosynkrasie, wie sie Faust¹⁾ ebenfalls an Hunden beobachtet hat, zu befürchten war. Als ich jedoch (Versuch 3) die Dosis rasch steigerte, trat doch langsam Gewöhnung ein. Ein viertes Versuchstier, das ich bei meinem letzten Versuche verwendet habe, erbrach nie unmittelbar nach den Injektionen, wohl aber späterhin kleine Mengen des verabreichten Futters.

Hier sei gleich bemerkt, daß sich Stoffwechseluntersuchungen an Hunden bei der Morphingewöhnung große Schwierigkeiten dadurch entgegenstellen, daß die Tiere bei höheren Dosen nicht direkt nach der Injektion, sondern oft stundenlang danach einen Teil des Mageninhaltes erbrechen, den sie dann auch nicht wieder fressen. Vielleicht erklärt sich dieses Verhalten durch die röntgenologischen Beobachtungen von Magnus²⁾, nach welchen der Magen unter Morphinwirkung, etwa in der Mitte, eine längere Zeit andauernde Einschnürung zeigt. Außerdem tritt in nicht unerheblichem Maße Harnretention ein, so daß man, um einen möglichst

1) E. St. Faust, Über die Ursachen der Gewöhnung an Morphin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1900, Bd. 44, S. 233.

2) R. Magnus, Die stopfende Wirkung des Morphins. Pflügers Archiv, 1. Mitteilung 1906, Bd. 115, S. 316; 2. Mitteilung 1908, Bd. 123, S. 210.

guten Ausgleich zu erzielen, lange Sammelperioden des Urins, nicht unter 4—5 Tagen, einhalten muß. Trotz aller Vorsichtsmaßregeln wurde durch das Erbrochene und auch durch die heftigen Diarrhöen der Harn oft verunreinigt. Bei den beiden ersten Versuchen mit reiner Fleischkost traten langwierige, sehr störende Diarrhöen auf, die ich durch tägliche Zugabe von 20—30 g reinem Knochenmehl zur Nahrung und auch durch Verabreichung von Tannigen in Mengen von 0,1—0,4 g nicht immer dauernd beseitigen konnte. Vielleicht hatte die große Hitze, die zur Zeit meiner Versuche (Juli 1911) herrschte, auf die Tiere und ihren Zustand einen großen Einfluß. Bald stellte sich bei den Hunden Appetitlosigkeit ein, so daß sie oft das für 24 Stunden bemessene Futter erst in 2 Tagen fraßen. Diese Fraßunlust ist aber nicht allein auf das Morphin, sondern wahrscheinlich auch auf den Umstand zurückzuführen, daß die Tiere, wochenlang im Käfig verharrend, stets die gleiche, einseitige Kost erhielten, wodurch ja bekanntlich auch Appetitlosigkeit und verminderte Nahrungsaufnahme herbeigeführt wird.

Die Morphinausscheidung in den Magen und Darm¹⁾ dürfte dabei wohl auch eine wesentliche Rolle spielen. Es ist schon von Jul. Rosenthal²⁾ am Hunde beobachtet worden, daß Morphin in beträchtlichen Mengen durch den Speichel ausgeschieden wird und dann natürlich nicht nur auf diesem Wege in den Magen gelangen kann, sondern daß es auch die Geschmacksempfindungen beeinflussen und stören muß. Ich habe schon nach 3—4 Tagen bei sämtlichen Versuchen regelmäßig Salivation eintreten sehen, die bereits während der Vorbereitung zur Injektion beginnt und einige Zeit nach derselben noch andauert. Indirekt übt das Morphin sicherlich auch einen Einfluß auf die Verdauung aus, wegen der

Wirkung des Morphins auf die Sekretionen.

M. L. Guinard³⁾ hat bei verschiedenen Tieren vergleichende Studien über den Mechanismus der Morphinwirkung auf Speichel-

1) E. Vogt, Über das Auftreten von Morphin in Harn und Fäzes. Arch. d. Pharmazie 1875, S. 207, Heft 1. — K. Alt, Untersuchungen über die Ausscheidung des subkutan injizierten Morphins durch den Magen. Berliner klin. Wochenschr. 1880, S. 25. — E. Tauber, Über das Schicksal des Morphins im tierischen Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890, Bd. 27, S. 336. — E. St. Faust, Über die Ursachen der Gewöhnung an Morphin. Ebenda 1900, Bd. 44, S. 217. — M. Cloetta, Über das Verhalten des Morphins im Organismus und die Ursachen der Gewöhnung an dasselbe. Ebenda 1903, Bd. 50, S. 453. — Eliassow, Zur Lehre vom Schicksal des Morphins im lebenden Organismus. Königsberg, Inaug.-Dissertation, 1882.

2) Jul. Rosenthal, Über die Ausscheidung subkutan injizierten Morphins durch den Speichel. Zentralbl. f. klin. Med. 1893, Bd. 14, S. 8—10.

3) M. L. Guinard, A propos de l'action excito-sécrétoire de la morphine sur les glandes salivaires et sudoripares. Compt. rend. soc. biol. 1895, Bd. 47, S. 370—372.

und Schweißdrüsen angestellt und gefunden, daß beim Hunde unter der Morphinwirkung die Salivation gleich nach der Injektion beginnt. Sie dauert so lange, bis Schlaf eintritt und verschwindet dann. Die Experimente Guinards zeigten, daß ein nicht unerheblicher Teil der Wirkung direkt dem Einfluß des Morphins auf die nervösen, »sekretorischen Zentren« zugeschrieben werden muß. Wenn man vor der subkutanen Morphininjektion die Chorda tympani durchtrennt, so tritt die Hypersekretion der Submaxillaris nicht ein.

F. Riegel¹⁾ beobachtete an Hunden mit Pawlowscher Magen-fistel bei Applikation von Morphin — gleichgültig in welcher Weise dasselbe dargereicht wurde — anfangs Hemmung der Magensaftsekretion, bei Steigerung der Morphinmenge starke Vermehrung der Sekretion, sowie Verstärkung der Magenperistaltik und Steigerung der Schleimsekretion.

Ebenso erfolgt nach Hirsch²⁾ nach subkutaner Applikation von Morphin verstärkte Magenperistaltik und fester Pylorusverschluß, anfangs herabgesetzte Salzsäuresekretion, die jedoch später abnorm gesteigert war.

Am Menschen hat Schneider³⁾ Versuche zur Aufklärung der Morphinwirkung auf den Magen angestellt. Das Ansteigen der Säuresekretion wie beim Hunde trat jedoch beim Menschen nicht regelmäßig ein.

Bei gesunden Individuen wirkt Morphin, wie Abutkow⁴⁾ festgestellt hat, sowohl auf die Magenverdauung als auch auf die Salzsäuresekretion hemmend.

Daß der Salzsäuregehalt des Magens öfter zunimmt, wenn die Morphindosen verringert werden oder die Zufuhr des Alkaloids ganz unterbrochen wird, hat Hitzig⁵⁾ experimentell nachgewiesen.

Die Wirkung auf die Sekretion bei dauernder Einverleibung soll auf eine Summation von Reizen zurückzuführen sein, sie schwindet wieder langsam nach Abbruch der Zufuhr. Die Magennerven

1) F. Riegel, Über den Einfluß des Morphins auf die Magensaftsekretion. Zeitschr. f. klin. Med. 1900, Bd. 40, S. 347.

2) A. Hirsch, Zur Kenntnis der Wirkung des Morphins auf den Magen. Zentralbl. f. inn. Med. 1901, Bd. 22, S. 33—47.

3) N. Schneider, Über den Einfluß des Morphins auf die sekretorische und motorische Tätigkeit des Magens. Gazeta lekarska 1902, Bd. 22, S. 1024.

4) A. D. Abutkow, Über die hemmende Wirkung des Opiums, Morphiums und Kodeins auf die Magenverdauung und die Salzsäuresekretion bei Gesunden. Inaug.-Diss., St. Petersburg, 1890.

5) E. Hitzig, Morphin, Abstinenzerscheinungen und Magen. Berliner klin. Wochenschr. 1892, Nr. 49.

— Sympathikus- und Vagusfasern — werden wahrscheinlich durch die Morphinausscheidung im Magen sehr stark lokal »narkotisiert«. Das Aufhören dieser Narkose wird Abstinenzerscheinungen auf nervöser Basis hervorrufen. Die erneute Salzsäureausscheidung wird dann vielleicht als krankhafter Reiz empfunden.

Beim Hunde konnte dagegen Kleine¹⁾ keine sekretionshemmenden, sondern wie andere Autoren, ebenfalls eine sekretionsfördernde Wirkung im Magen konstatieren. Die vermehrte Sekretion hängt jedenfalls mit der Nausea zusammen. Das Morphin verzögert die Verdauung ganz außerordentlich, bei fortgesetzter Zufuhr wird die Salzsäureausscheidung herabgesetzt. Die schlechte Verdauung, d. h. die mehr oder minder herabgesetzte Motilität des Verdauungstraktes, ist durch die Wirkung des Alkaloids auf die sensiblen Nerven-elemente des Intestinaltraktes bedingt. Infolge der motorischen Lähmung bleibt der Mageninhalt lange im Magen und gerät leicht in Gärung. Die Schleimhaut wird krankhaft verändert. Bei Morphingewöhnung wird dieser Zustand dauernd, die Sekretion muß infolgedessen abnehmen und kann ganz versagen. Zwischen Magen- und Blinddarminhalt soll sich nach Krylow²⁾ bei normalen Kaninchen eine Art Gleichgewicht einstellen, welches bei Morphinapplikation (0,14—0,27 g in 3—5 Tagen) im Hungerzustand kaum gestört wird. Das Gewicht des Magen-Darminhaltes insgesamt nimmt aber nach Morphinzufuhr im Hunger bedeutend zu. Bei größerer Dosis überwiegt der Blinddarminhalt.

In neuerer Zeit hat E. Zunz³⁾ die Morphinwirkung auf die Fleischverdauung beim Hunde studiert. Unter dem Einfluß von Morphin verweilen sowohl rohes wie gekochtes Fleisch viel länger als normal im Magen. Erst lange nach der Mahlzeit fängt der Mageninhalt an, in den Pfortnerteil überzutreten und noch später gelangt er in den Darm. Unter diesen Umständen dauert es etwa dreimal länger wie normal, bis der Speisebrei aus dem Magen entleert wird. Die Proteine werden im Magenfundus viel weiter als beim normalen Hunde zerlegt. Jedenfalls scheint festzustehen, daß, während beim

1) F. K. Kleine, Der Einfluß des Morphins auf die Salzsäuresekretion des Magens. Deutsche med. Wochenschr. 1897, Nr. 46, S. 1038—40.

2) N. W. Krylow, Über den Einfluß des Morphins auf die Fortbewegung des festen Magen-Darminhaltes hungernder Kaninchen. Pflügers Archiv 1904, Bd. 102, S. 287—304.

3) E. Zunz, Contribution à l'étude de l'action de la morphine sur la digestion de la viande chez le chien. Travail du laboratoire thérapeutique de l'université de Bruxelles, publié par l'académie royale de Médecine de Belgique 1909, Bd. XX, S. 3.

normalen Tiere der Darm den Hauptanteil an der Verdauung hat, diese Rolle beim morphinisierten Tiere dem Magen zufällt.

Aber nicht nur über Sekretion und Verdauung im Magen, sondern auch über das Verweilen von aufgenommener Nahrung im Magen unter dem Einfluß von Morphin, hat man, wie oben schon kurz angedeutet, genaue Untersuchungen angestellt. R. Magnus¹⁾ arbeitete nach dem bereits von Cannon angewendeten Verfahren. Er vermischte die Nahrung mit Wismutoxynitrat und machte so den Mageninhalt mit Röntgenstrahlen leicht sichtbar. Die Speisen verweilten länger (mehrere Stunden) im Magen als in der Norm. Die stopfende Wirkung des Morphins wird also nach Magnus zum Teil auf die Verspätung und Verlangsamung der Magenentleerung zurückgeführt. Im Dünn- und Dickdarm werden nach genanntem Autor nur Erregungszustände hervorgerufen, niemals trat vollkommene Ruhestellung ein. Es ist anzunehmen, daß infolge der vermehrten Säuresekretion, die Nahrung besser verdaut ins Duodenum gelangt. Die stopfende Wirkung des Alkaloids wird teilweise auf die anfangs erfolgende Hemmung der mit der Darmerkrankung einhergehenden lebhafteren Sekretion zurückgeführt.

Diese Darmwirkung wurde auch von Pal²⁾ bestätigt. Nach subkutaner Injektion von Morphin sah er immer vorübergehende Steigerung der Dünndarmbewegung eintreten. Der Inhalt des Dünndarmes wurde rasch nach dem Kolon verschoben und zwar äußerten sich Erregungszustände des Darmes solange keine Gewöhnung eingetreten war, in häufiger Kotentleerung.

Bei meinen sämtlichen Tieren konnte ich bis zur erfolgten Morphin-gewöhnung fast regelmäßig nach der Injektion Defäkation bemerken.

Morphin wirkt auch auf das Pankreas³⁾. A. Bickel und Pincussohn⁴⁾ experimentierten an zwei Hunden mit Pankreasfistel. Während durch Opiumtinktur die Pankreassekretion aufgehoben wurde, wirkte subkutan injiziertes Morphin sowohl auf die Magensaft- wie Pankreassekretion zuerst hemmend, später aber sehr stark erregend.

In Übereinstimmung mit den Angaben ebengenannter Autoren habe ich beobachtet, daß bei meinen Hunden oft 13 und 14 Stunden nach der letzten Fütterung bei Morphinapplikation oder auch ohne

1) R. Magnus, Die stopfende Wirkung des Morphins. Pflügers Archiv, I. Mitteilung 1906, Bd. 115, S. 316 und II. Mitteilung 1908, Bd. 122, S. 210.

2) Pal, Neue Untersuchungen über die Wirkung des Opiums und Morphins auf den Darm. Wiener med. Presse 1900, Nr. 45.

3) Meyer und Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie 1918, 3. Aufl., S. 162.

4) A. Bickel und L. Pincussohn, Über den Einfluß des Morphins und Opiums auf Magen- und Pankreasssekretion. Sitzungsber. d. Kgl. preuß. Akad. d. Wissenschaft 1907, S. 217—223.

äußerlichen Anlaß Erbrechen von Mageninhalt erfolgte, ein Beweis dafür, daß die einverleibte Nahrung sehr lange im Magen liegen bleibt und dort vielleicht einer, infolge der anfangs vermehrten Salzsäuresekretion, etwas besseren Magenverdauung unterworfen wird.

Neben einer indirekt bedingten Wirkung auf die Harnsekretion¹⁾ äußert sich die Wirkung des Morphins aber auch noch in anderer Weise am Urogenitalapparat, indem es, wie G. Zeppenfeld²⁾ an Tieren beobachten konnte, *retentio urinae* verursacht, die sich so weit steigerte, daß in einigen Fällen die Blase platzte. Das Alkaloid bewirkt vielleicht eine spastische Kontraktion des Harnblasensphinkters, oder aber die Entleerung der Blase bleibt aus, weil der Sphinkterreflex fehlt³⁾.

Aus diesen Befunden ging für mich bei meinen Versuchen hervor, daß nicht der Harn von einem, sondern von mehreren Tagen zur Analyse zu verwenden sei, um so einen Mittelwert für die einzelnen besonders interessierenden Harnbestandteile zu gewinnen.

Alle die genannten Wirkungen des Morphins auf Drüsen, d. h. auf die Sekretionsvorgänge im Magen, im Darme, sowie die Wirkungen auf die Magen- und Darmbewegungen⁴⁾ und auch auf die Respiration und Zirkulation⁵⁾ müssen natürlich auch den allgemeinen Stoffwechsel mehr oder weniger beeinflussen.

1) W. H. Thompson, Verlangsamten Atropin und Morphin die Absonderung des Harnes? Du Bois-Reymonds Arch. f. Physiologie 1894, S. 117—127.

2) G. Zeppenfeld, Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung des Morphins auf die Harnentleerung. Inaug.-Diss., München, 1898.

3) Meyer und Gottlieb, Exp. Pharm. 1918, 3. Aufl., S. 34. — W. Ritter v. Kaufmann-Asser, Über die Ausscheidung des Morphins im Harn. Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 54, S. 161—73. — A. Czapek und S. Wassermann, Akute Harnverhaltung. Deutsche med. Wochenschr. 1914, Bd. 40, S. 1567—69.

4) E. Popper und C. Frankl, Über die Wirkung der wichtigsten Opiumalkaloide auf den überlebenden Darm. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Bd. 38, S. 1318. — E. Popper, Über einen Unterschied in der Wirkung des Morphins und Opiums auf den Darm. Ebenda 1912, S. 308. — E. Stierlin und N. Schapiro, Die Wirkung von Morphin, Opium und Pantopon auf die Bewegungen des Verdauungstraktes beim Menschen und beim Tier. Münch. med. Wochenschr. 1912, Bd. 59, S. 2714. — M. Zehbe, Über den Einfluß des Opiums und seiner Derivate auf die motorische Funktion des normalen menschlichen Magen-Darmkanales. Therapeut. Monatshefte 1912, Bd. 27, S. 406—413.

5) Harold L. Higgins und James H. Means, Die Wirkung gewisser Arzneistoffe auf Atmung und den Gasstoffwechsel bei normalen Menschen. Journal of Pharm. Therap. 1915, Bd. 7, S. 1—30. — D. J. Macht, Wirkung der Opiumalkaloide einzeln und in Kombination miteinander auf die Atmung. Ebenda 1915, Bd. 7, S. 339—373. — E. Anderes, Über die Morphinwirkung auf die Zirkulation. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 72, S. 331—346.

Frühere Untersuchungen über die Wirkung des Morphins auf den Stoffwechsel.

Schon im Jahre 1872 stellte Kratschmer¹⁾ Stoffwechseluntersuchungen an einem Diabetiker an. Bei Opiumdarreichung konnte eine Hemmung des Stoffumsatzes festgestellt werden. Bei Einverleibung von Morphin in steigender Dosis hörte die Zuckerausscheidung vollkommen auf. Die für die im Harn ausgeschiedenen Stoffe gefundenen Werte deuten darauf hin, daß die Morphinwirkung in noch ausgesprochenerem Maße wie Opium hemmend auf den Stoffwechsel wirkt und zwar hauptsächlich auf Stickstoff und Phosphorsäureausscheidung. Das Körpergewicht des Kranken hatte während der Morphinzufuhr beträchtlich zugenommen.

J. Seegen²⁾ zeigte an Tieren, daß in der Morphinanarkose die Zuckerbildung in der Leber kaum beeinflußt wird. Vor und nach der Narkose war dieselbe gleich. Erheblicher jedoch war der Einfluß auf den Zuckerumsatz im Körper. Das Blut enthielt viel mehr Zucker als vor der Morphineinverleibung und daraus schloß Seegen, daß die Zersetzungsfähigkeit des Blutes für Traubenzucker gehemmt werde.

Über die Resorptionsfähigkeit des Verdauungstraktus während der Morphinwirkung hat Barbera³⁾ beachtenswerte Untersuchungen angestellt. Nach kurzer Hungerperiode war die Resorption von Harnstoff und Glykose, die mit der Magensonde eingeführt wurden, entweder ganz aufgehoben oder mindestens stark gehemmt. Die genannten Substanzen konnten am Ende des Versuches nahezu quantitativ isoliert werden.

Neuerdings hat Riccardo Luzzato⁴⁾ mit anderen Forschern übereinstimmend gefunden, daß nur bei Einspritzung von großen Mengen des Alkaloids im Urin Zucker auftritt, was als eine Folge bestehender Hyperglykämie aufzufassen ist. Pentosen und Glukuronsäure traten bei akuten Morphinvergiftungen im Harn nicht auf. Mit der Morphinwirkung hörte auch regelmäßig die Ausscheidung von Zucker auf. Hunde, welche eine Hungerperiode durchgemacht hatten, bei denen also der größte Teil oder fast alles Glykogen des Organismus

1) Sitzungsber. d. k. Wien. Akad. 1872, Bd. 66, III. Abt., Oktoberheft.

2) Wien. med. Wochenschr. Nr. 28 und 29. — Zentralbl. f. d. med. Wissensch. 1888, Nr. 14 und 15.

3) A. G. Barbera, *Influenza di alcuni alcaloidi sull' assorbimento gastroenterico*. Boll. delle scienze med. di Bologna 1900, Bd. 2, S. 7.

4) R. Luzzato, *Über die Natur und die Ursachen der Morphinglykosurie*. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 52, S. 95—106.

aufgezehrt war, schieden bei akuter Morphinvergiftung keine Monosen aus. Die Morphinwirkung würde demnach hauptsächlich als Folge gesteigerter Umwandlung von Glykogen in einfachere Verbindungen aufzufassen sein, die aber im Organismus nicht vollkommen verbrannt werden können. In den sehr kurzen Perioden, die Luzzato eingehalten hat, ist gleichzeitig eine vermehrte Ausscheidung von Schwefel in Form von Schwefelsäure, von Stickstoff und von Phosphor konstatiert worden.

Eigene Versuche.

Bevor ich mit meinen Morphingewöhnungsperioden beginnen konnte, mußten sich natürlich die Tiere im Stickstoffgleichgewicht befinden.

Die Hunde wurden immer um dieselbe Zeit gefüttert. Das verwendete Fleisch — Lende vom Pferde — zerkleinerte ich in auf etwa 8 bis 10 Tage ausreichenden Mengen in einer Fleischhackmaschine, der Fleischbrei wurde dann gut durchgemischt und die für die Phosphor- und Stickstoffbestimmung nötigen kleinen Mengen aus der Mitte herausgenommen. Nur reines Muskelfleisch kam zur Verwendung; es wurden vorher Faszien, Fett und Sehnen sorgfältig abpräpariert. Bei den ersten beiden Versuchen verfütterte ich täglich zuerst 400 g, später 500 g Fleisch. Diesem wurden 400 ccm Wasser zugesetzt und 3—4 g Kochsalz, das so vorbereitete Material dann in luftdicht schließenden Blechdosen 2 Stunden in strömenden Wasserdampf gebracht. So sterilisiert konnte das Futter trotz zeitweilig sehr hoher Außentemperatur 8 Tage lang in unverändertem Zustande aufbewahrt werden. Es war natürlich bei meinen Untersuchungen auch von Wichtigkeit, immer dieselben Mengen Wassers zu reichen, denn größere Wassermengen bewirken bekanntlich schon an und für sich vorübergehende Steigerung der Stickstoffausscheidung. Bei dauernder reichlicher Wasseraufnahme sinkt die N-Abgabe bald, wie Neumann nachgewiesen hat, auf ihren früheren Wert zurück. Immerhin können durch Schwankungen in der Wasseraufnahme bei Stoffwechseluntersuchungen sich leicht Fehler einschleichen.

Sehr wichtig ist der Zusatz von Kochsalz zum Futter, denn abgesehen davon, daß die Tiere gesalzene Nahrung lieber zu sich nehmen, kann der tierische Organismus (Hund) anorganische Salze, insbesondere Chlornatrium, nicht längere Zeit entbehren. Als Folge der sonst bald entstehenden Verarmung an Salzen würden sich sehr bedeutende Störungen im Stoffwechsel einstellen, die durch angemessene Salzzufuhr vermieden werden.

Nachdem die Tiere längere Zeit mit derselben Kost gefüttert waren, stellte sich Stickstoffgleichgewicht ein. Nun konnte mit der Morphinzufuhr begonnen werden. An den Injektionsstellen, meist seitlich am Bauche oder an den Hinterschenkeln, wurden die Haare abrasiert, erstere vor der Injektion immer mit einem Gemenge von

einem Teil Azeton und zwei Teilen Alkohol sterilisiert. Spritze und Hohnadel wurden immer in obiger Flüssigkeit aufbewahrt. Daher habe ich auch niemals Entzündungen oder Abszesse auftreten sehen. Die einzelnen Stichwunden waren nach wenigen Tagen abgeheilt.

Versuch 1.

Spitz, lebhaftes Tier von 9 kg 600 g Körpergewicht mit gutem Appetit.

11.—18. VII. 1911. 0,03 g Morphinum hydrochloricum. Gleich nach der Injektion wiederholte Defäkation, Nausea und regelmäßiges Erbrechen nach 2—5^h.

In den ersten Tagen enthielt das Erbrochene selbst noch 8—10^h nach der Mahlzeit Speisereste. Am 7. Tage wurde nur eine fadenziehende, schaumige, von Fleischresten freie Masse erbrochen. Das Tier erholte sich erst nach etwa 7—8^h von der Morphinwirkung. Nach etwa 8 Tagen trat sichtlich gute Gewöhnung ein, das Versuchstier erholt sich relativ rasch.

Um das Erbrechen zu verhüten, wurde dem Tiere das Maul mit einem feuchten Schwamme abgewischt. Allmählich stellt sich starke Salivation sowohl vor als auch nach der Injektion ein, die aber bald wieder nachläßt.

19.—20. VII.	0,06 g	Morphin.	hydrochl.	} Salivation, Nausea, das Tier ist leicht erregt, Diarrhöe.
21.—22. VII.	0,09 >	>	>	
23.—24. VII.	0,12 >	>	>	
25.—26. VII.	0,18 >	>	>	
27.—28. VII.	0,24 >	>	>	} Das Tier ist sehr vergnügt, wälzt sich im Käfig, dann Ruhelage.
29. VII.	0,3 >	>	>	
30. VII.	0,33 >	>	>	
31. VII.	0,43 >	>	>	} Nausea, Salivation, tagelang anhaltender soporöser Zustand.
1. VIII.	0,51 >	>	>	
2. VIII.	0,63 >	>	>	} Diarrhöe.
3. VIII.	0,75 >	>	>	
4. VIII.	0,9 >	>	>	} Vor und nach den Injektionen starke Salivation, oft Atembeschleunigung, die bald verschwindet, dann erhöhte Reflexerregbarkeit; große Schreckhaftigkeit.
5. VIII.	1,2 >	>	>	
6. VIII.	1,5 >	>	>	
7. VIII.	1,8 >	>	>	
8. VIII.	2 >	>	>	

Gewicht des Hundes am Schluß der Gewöhnung: 8 kg 200 g.

Gewichtsabnahme: 1 kg 400 g.

Datum	N der täglichen Nahrung in g	P ₂ O ₅ der täglichen Nahrung in g	Harnmenge in ccm	N des Harnes in g	P ₂ O ₅ des Harnes in g	Purinbasenstickstoff in g	Eingeführter N in g	Ausgeschiedener N in g	N-Bilanz in g	Eingeführtes P ₂ O ₅ in g	Ausgeschiedenes P ₂ O ₅ in g	P ₂ O ₅ -Bilanz in g
5., 6. VII.	13,56	2,00	770	25,7210	—	—	27,12	25,72	+ 1,40	—	—	—
8., 10. VII.	13,56	2,00	525	22,5242	—	—	27,12	22,52	+ 4,60	—	—	—
Morphingewöhnung												
11., 12. VII.	13,56	2,16	695	27,4680	—	—	27,12	27,46	— 0,34	—	—	—
18., 19. VII.	14,65	2,63	700	30,3241	0,6657	—	29,30	29,30	0	5,26	0,6657	+ 4,60
20., 21. VII.	15,75	3,13	895	19,6542	—	—	31,50	19,65	+ 11,85	—	—	—
22., 23. VII.	15,75	3,13	855	26,6931	—	—	31,50	26,69	+ 4,81	—	—	—
24., 25., 26., 27. VII.	15,75	3,13	1885	63,0104	—	—	63,00	63,01	— 0,01	—	—	—
29., 30., 31. VII., 1. VIII.	17,75	2,65	1635	71,8900	2,6052	0,1643	71,00	71,89	— 0,89	9,60	2,605	+ 6,99
2., 3., 4., 5. VIII.	17,56	2,67	1790	64,4728	6,3593	0,1348	70,24	64,47	+ 5,77	10,68	6,36	+ 4,32
6., 7., 8., 9. VIII.	17,00	3,26	1950	59,2410	7,5710	0,1841	68,00	59,24	+ 8,76	12,94	7,37	+ 5,57

Die Kotanalyse unterblieb wegen ständiger Diarrhöe.

Versuch 2.

Foxterrier, 8 kg 400 g Körpergewicht.

11.—18. VII. 1911. 0,03 g Morphinum hydrochloricum. Nausea, regelmäßiges Erbrechen nach 2—4'. Diarrhöe.

Am 19. VII. trat starke Salivation nach der Mahlzeit ein.

19.—20. VII. 0,06 g Morphin. hydrochl.

21.—22. VII.	0,09 »	»	»	} Salivation, Nausea, andauernde Diarrhöe.
23. VII.	0,12 »	»	»	
24. VII.	0,15 »	»	»	
25. VII.	0,18 »	»	»	

26. VII. wurde wegen Appetitlosigkeit nicht injiziert.

27. VII. 0,18 g Morphin. hydrochl.

28. VII.	0,24 »	»	»	} Nausea, Salivation, Ruhelage, andauernde Diarrhöe. Schwache Hypnose.
29. VII.	0,24 »	»	»	
30. VII.	0,3 »	»	»	
31. VII.	0,33 »	»	»	

1. VIII. 0,42 »

2. VIII. 0,51 »

3. VIII. 0,63 »

4. VIII. 0,75 »

5. VIII. 0,9 »

6. VIII. 1,2 »

7. VIII. 1,5 »

8. VIII. 1,8 »

}	Nausea, Salivation, Unruhe, erhöhte Reflexerregbarkeit. Häufiges Winzeln, geringe Freßlust.
---	---

Gewicht des Tieres: 7 kg 300 g.

Gewichtsabnahme: 1 kg 100 g.

Datum	N der täglichen Nahrung in g	P ₂ O ₅ der täglichen Nahrung in g	Harn- menge in cem	N des Harnes in g	P ₂ O ₅ des Harnes in g	Purin- basen- stickstoff in g	Einge- führter N in g	Aus- geschie- dener N in g	N- Bilanz in g	Einge- führtes P ₂ O ₅ in g	Aus- geschie- denes P ₂ O ₅ in g	P ₂ O ₅ - Bilanz in g
5, 6. VII.	13,56	2,00	895	26,7029	—	—	27,12	26,70	+ 0,42	—	—	—
8, 10. VII.	13,56	2,00	810	27,5166	—	—	27,12	27,51	— 0,39	—	—	—
Morphingewöhnung												
11., 12. VII.	13,56	2,16	951	28,98	—	—	27,12	28,98	— 1,86	—	—	—
18., 19. VII.	14,65	2,63	1095	29,740	2,1083	—	29,30	29,74	— 0,44	5,26	2,11	+ 3,15
20., 21. VII.	15,75	3,13	1050	24,507	—	—	31,50	24,50	+	—	—	—
22., 23. VII.	15,75	3,13	1115	35,8230	—	—	31,50	35,82	— 4,32	—	—	—
24., 26. VII.	15,75	3,13	1325	21,4101	—	—	31,50	21,41	+ 10,09	—	—	—
29., 30., 31. VII., 1. VIII.	17,75	2,65	2235	65,9415	4,7237	0,0719	71,00	65,94	+ 5,06	5,30	4,72	+ 0,58
2., 3., 4., 5. VIII.	17,56	2,67	2325	65,5277	7,8613	0,1207	70,24	65,52	+ 4,72	10,68	7,86	+ 2,82
6., 7., 8., 9. VIII.	17,00	3,26	1615	48,3854	5,2584	0,0897	68,00	48,39	+ 19,61	13,04	5,25	+ 7,79

Auch in diesem Versuche fehlen Kotanalysen wegen heftiger Diarrhöe des Hundes.

Versuch 3.

Bastard, phlegmatisches Tier, von 10 kg 500 g Körpergewicht, hatte durch die Vorperiode um 0,5 kg zugenommen.

16.—26. XI. 1911. 0,03 g Morphinum hydrochloricum. Nausea, regelmäßiges Erbrechen, verstärkte Peristaltik des Darmes, Kotentleerung, geringe Freßlust, Salivation nach den Injektionen.

27.—30. XI.	0,06 g Morphin. hydrochl.	} Nausea, Salivation, Obstipation.
1.—2. XII.	0,09 » » »	
3.—4. XII.	0,12 » » »	

Der Hund zeigte schon lange vor den Injektionen starke Salivation, bei den Injektionen macht das Tier immer heftige Abwehrbewegungen, ist sehr mürrisch und bissig. Am 4. XII. wurde nicht gefüttert, da das Tier die Aufnahme der Nahrung vom vorhergehenden Tage verweigerte.

5. XII. 0,12 g Morphin. hydrochl. Salivation, Nausea, Ruhelage.

Das Tier hat bereits um 1 kg abgenommen.

7.—8. XII.	0,12 g Morphin. hydrochl.	} Salivation, Nausea, geringe Freßlust, Obstipation, schwache Hypnose. Appetitlos.
10.—12. XII.	0,15 » » »	
13.—14. XII.	0,18 » » »	
16.—17. XII.	0,21 » « »	
19.—20. XII.	0,21 » » »	
21. XII.	0,27 » » »	

Die außerordentlich geringe Freßlust veranlaßte mich, das Tier oft erst jeden zweiten Tag zu injizieren.

23. XII.	0,27 g Morphin. hydrochl.	} Salivation, Nausea, Hypnose, Ruhelage, häufiges Stöhnen, meist Verstopfung. Appetitlosigkeit.
24. XII.	0,3 » » »	
26. XII.	0,33 » » »	
27. XII.	0,36 » » »	
29. XII.	0,42 » » »	
31. XII.	0,48 » » »	
2. I. 1912.	0,54 » » »	
3. I.	0,6 » » »	
5. I.	0,72 » » »	
7. I.	0,84 » » »	
9. I.	1,00 » » »	
11. I.	1,00 » » »	

Die Summe aller Morphininjektionen betrug 9,95 g Morphinum hydrochloricum.

Dieses Tier ist im allgemeinen sehr empfindlich gewesen, sträubte sich immer gegen die Injektionen und versuchte häufig zu beißen.

Von einer sehnstüchtigen Erwartung der Injektion konnte niemals die Rede sein.

Das Gewicht des Hundes betrug am Schluß der Morphingewöhnung 9 kg 100 g, die Gewichtsabnahme demnach 1 kg 400 g.

Datum	N der täglichen Nahrung in g	P ₂ O ₅ der täglichen Nahrung in g	Harnmenge in cem	N des Harnes in g	P ₂ O ₅ des Harnes in g	Purinbasen N des Harnes in g	Menge der Fäzes in Perioden g	N der Fäzes in g	P ₂ O ₅ der Fäzes in g	Purinbasen N der Fäzes in g	Eingeführtes N in g	Ausgeschiedenes N in g	N-Bilanz in g	Eingeführtes P ₂ O ₅ in g	Ausgeschiedenes P ₂ O ₅ in g	P ₂ O ₅ -Bilanz in g
-------	------------------------------	--	------------------	-------------------	---	------------------------------	-------------------------------	------------------	--	-----------------------------	---------------------	------------------------	---------------	---	--	--

Vorperiode bis N-Gleichgewicht

1., 2., 3. XI. 1911	6,52	1,12	1530	16,7076	5,6855	0,0241	80,2	2,4545	0,7904	0,0471	19,56	17,31	+	2,25	3,36	5,88	- 2,52
4., 5. XI.	6,52	1,12	1300	13,104	2,1476	0,0368					13,04	13,71	-	0,67	2,24	2,34	- 0,01
7., 8., 9., 10. XI.	6,28	1,11	1830	19,4712	3,1201	0,0378					25,12	20,03	+	5,04	4,44	3,31	+ 1,13
11., 12., 13., 14., 15. XI.	6,28	1,11	3065	31,0791	5,0266	0,0429					31,40	31,68	-	0,28	5,55	5,22	+ 0,33

Morphingewöhnung

28. 29. 30. XI. 1. 2. XII.	6,55	1,18	2045	25,6443	8,3906	0,0322	112	5,3357	2,2181	0,0406	32,75	28,31	+	4,44	5,90	9,50	- 3,60
3., 6., 7., 8., 9. XII.	6,40	1,14	1538	30,3601	3,6651	0,0413					32,00	33,03	-	1,03	5,70	4,78	+ 0,92
10., 12., 13., 15., 16. XII.	6,31	1,12	1985	29,1795	4,0494	0,0694					31,56	31,58	-	0,03	5,60	5,53	+ 0,07
18., 19., 20., 22., 23. XII.	7,10	1,20	1275	20,7060	2,7795	0,0558					35,50	23,84	+	11,66	6,00	3,35	+ 2,65
25., 26., 27., 29. XII., 1. I.	7,98	1,58	1865	22,4546	3,5082	0,0642					39,90	25,22	+	7,68	7,90	4,08	+ 3,82
3., 5., 7., 9., 10. I. 1912	7,98	1,58	3325	45,1535	6,6833	0,0582											+ 0,63

Pro Tag und Kilogramm Hund wurden ausgeschieden:

während der Gewöhnung:

normal:		während der Gewöhnung:	
N in g	P ₂ O ₅ in g	N in g	Purinbasen in g
0,60	0,09	0,53	0,18
		0,62	0,09
		0,60	0,10
		0,45	0,06
		0,48	0,08
		0,90	0,14
			0,0010
			0,0012
			0,0018
			0,0016
			0,0018
			0,0017

Gewöhnungsversuch 4.

Foxterrier, sehr lebhaftes Tier, von 7 kg 500 g Körpergewicht.

17. und 18. XII. 1911.	0,03 g Morphin. hydrochl.	} Nach der Injektion Unruhe, Nausea, dann Hypnose, rasche Er- holung. Niemals Er- brechen.
19. » 20. XII.	0,06 » » »	

Am 4. Tage erfolgte schon vor der Injektion starke Salivation; Nausea, Hypnose.

21. und 22. XII. 1911.	0,09 g Morphin. hydrochl.	} Starke Erregung, das Tier rennt im Käfig umher, Salivation, Nausea, dann deut- liche Hypnose. Oft Fäzesentleerung.
24. XII.	0,12 » » »	
25. XII.	0,15 » » »	
27. XII.	0,18 » » »	
29. XII.	0,18 » » »	
30. XII.	0,21 » » »	
31. XII.	0,24 » » »	}
2. I. 1912.	0,27 » » »	

Durch die Morphininjektionen stellte sich auch hier bald bedeutend herabgeminderte Freßlust ein. Die Nahrung wurde meist stehen gelassen und erst im Verlauf von 12—24 Stunden aufgenommen. Öfters erfolgte während des Tages Erbrechen von Speiseresten.

3. I. 1912.	0,3 g Morphin. hydrochl.	} Nach den Injektionen Unruhe, Salivation; Nausea. Nachmittag wurde wenig er- brochen.
5. I.	0,36 » » »	
7. I.	0,45 » » »	

Am 7. I. heult und winselt das Tier lange vor der Injektion, der Speichel fließt in dicken Strängen vom Munde.

9. I. 1912.	0,51 g Morphin. hydrochl.	} Lange vor den Injek- tionen starke Saliva- tion, danach kurze Erregung, Nausea, dann gut ausgeprägte Hypnose.
11. I.	0,6 » » »	
13. I.	0,69 » » »	
15. I.	0,78 » » »	
16. I.	0,96 » » »	
18. I.	1,00 » » »	

Hier wurden im ganzen 7,18 g Morphinum hydrochloricum einverleibt. Das Körpergewicht des Tieres betrug am Ende der Periode 6 kg 600 g. Dementsprechend ist der Gewichtsverlust 900 g gewesen.

Datum	N der täglichen Nahrung in g	P ₂ O ₅ der täglichen Nahrung in g	Harnmenge in com	N des Harnes in g	P ₂ O ₅ des Harnes in g	Purinbasen N des Harnes in g	Menge der Fäzes in Pehoden g	N der Fäzes in g	P ₂ O ₅ der Fäzes in g	Purinbasen N der Fäzes in g	Eingeführter N in g	Ausgeschiedener N in g	N-Bilanz in g	Eingeführtes P ₂ O ₅ in g	Ausgeschiedenes P ₂ O ₅ in g	P ₂ O ₅ -Bilanz in g
12., 13., 14., 15., 16. XII.	7,75	1,27	3620	30,9148	3,9458	0,0697	60	3,1374	0,6751	0,0258	31,00	34,90	— 3	5,08	4,61	+ 0,47
Morphingewöhnung																
17., 18., 19., 20., 22. XI.	8,30	1,28	2058	25,9308	4,6099	0,0809	206	15,1998	5,3726	0,1834	41,50	29,72	+ 11,78	6,40	5,67	+ 0,73
23., 24., 25., 27., 29. XI.	7,98	1,58	2015	22,0038	3,2039	0,0454					39,90	25,79	+ 14,11	7,90	4,27	+ 3,63
1., 3., 5., 7., 9. I. 1912	7,98	1,58	2087	37,6912	5,9480	0,0755					39,90	40,76	— 0,86	7,90	7,01	+ 0,89
11., 12., 13., 15., 17. I.	7,10	1,24	2145	27,3273	3,7538	0,0634					35,50	31,11	+ 4,39	6,10	4,82	+ 1,28

Pro Tag und Kilogramm Hund wurden ausgeschieden:

Während der Gewöhnung:

Normal:		Während der Gewöhnung:	
N in g	P ₂ O ₅ in g	N in g	P ₂ O ₅ in g
1,16	0,16	0,79	0,15
			0,0026
		0,69	0,12
			0,0024
		1,09	0,19
			0,0033
		0,83	0,13
			0,0029

Normal:		Während der Gewöhnung:	
N in g	P ₂ O ₅ in g	N in g	P ₂ O ₅ in g
1,16	0,16	0,79	0,15
			0,0026
		0,69	0,12
			0,0024
		1,09	0,19
			0,0033
		0,83	0,13
			0,0029

Bei meinen Untersuchungen legte ich besonderen Wert auf die Verfolgung des Phosphorstoffwechsels, denn Phosphorsäure ist ein wichtiger Bestandteil und ein Abbauprodukt der Nukleinsäuren im Organismus, und kann daher als Maßstab für den Nukleinerfall, also auch indirekt als Maßstab für etwaige krankhafte Veränderungen im Zentralnervensystem, bzw. dessen Stoffwechsel angesehen werden. Der Phosphor wird teilweise auch in Form von Phosphaten im Kote ausgeschieden. Daraus ergibt sich die Wichtigkeit und Unerläßlichkeit von Kotanalysen. Bei meinen beiden ersten Versuchen war es mir nicht möglich den Kot zu sammeln, weil die Tiere bei der reinen Fleischkost ständig heftige Durchfälle bekamen. Da infolgedessen meinen zwei ersten Perioden wichtige Analysen fehlen, können dieselben keinen Anspruch auf die erforderliche Genauigkeit machen. Immerhin geben sie ein Bild und eine Übersicht über die wesentlichen, besonders interessierenden Bestandteile des Harnes (N, H_3PO_4 , H_2O , Purin-N) und gestatten einen Vergleich dieser letzteren.

Meines Erachtens ist die Diarrhöe in der Hauptsache auf die reine Fleischkost zurückzuführen. Um aber ein sicheres Urteil über den Eiweiß- und Nukleinstoffwechsel zu gewinnen, habe ich später im Winter (November, Dezember, Januar) an zwei weiteren Hunden die Versuche wiederholt, und zwar habe ich in den Versuchen 3 und 4 nicht reine Fleischkost, sondern gemischte Kost, bestehend aus Fleisch, Fett und Kohlehydrat, gereicht und zwar in Versuch 3 vom 2. XII. ab: 150 g Fleisch, 120 g Reis und 30 g Schweinefett. Vom 17. XII. ab verfütterte ich an beide Hunde 200 g Fleisch, 80 g Reis und 30 g Fett. Täglich erhielten die Tiere mit der Nahrung 600 ccm Wasser. Auch in diesen Versuchen wurde die Kost 2 Stunden lang im strömenden Wasserdampf gekocht, sterilisiert und in Blechdosen aufbewahrt.

Die Nukleinsäuren sind phosphorhaltige Verbindungen und liefern bei ihrer Zersetzung neben Phosphorsäure oder Metaphosphorsäure als charakteristische Spaltungsprodukte Purinbasen, Pyrimidinderivate (Zytosin, Thymin und Urazil) und Kohlehydrate, hauptsächlich Monosen. Niemals konnte ich Zucker im Urin nachweisen. Die Kohlehydrate werden also im Organismus vollkommen zu Kohlensäure und Wasser verbrannt. Jedenfalls geht kein CuO direkt reduzierendes Kohlehydrat in den Harn über.

Die Phosphorsäure des Kotes und des Harnes bestimmte ich nach der Methode von Neumann¹⁾.

1) A. Neumann, Einfache Veraschungsmethode (Säuregemischveraschung und vereinfachte Bestimmung von Eisen, Phosphorsäure, Salzsäure und anderer

Zur quantitativen Bestimmung der im Harn vorhandenen Purinbasen verfuhr ich nach den Angaben von M. Krüger und J. Schmid¹⁾.

Die Urine sämtlicher Versuche zeigten regelmäßig stark alkalische Reaktion. Durch Zusatz einiger Tropfen Chloroform habe ich dieselben konserviert. Sie waren meist von dunkelbrauner Farbe und hatten häufig starke Sedimente von Tripelphosphat, Kalziumkarbonat, Harnsäure und Oxalsäure. Eiweiß konnte ich im Urin niemals nachweisen. In vereinzelten Fällen zeigte der Harn Reduktionsvermögen. Die reduzierende Substanz, die ich vorerst nicht näher untersuchen konnte, wurde durch Bleiazetat gefällt.

W. Spitta²⁾ hat eine aus dem Harn eines Morphinisten durch Fällung mit basischem Bleiazetat reduzierende Substanz in Form ihres Chininsalzes isoliert. Hier handelte es sich um eine reduzierende Substanz mit sauren Eigenschaften. Doch konnte er den chemischen Charakter derselben nicht ermitteln. Die aus dem Chininsalz in Freiheit gesetzte Säure reduzierte, gärte, war optisch inaktiv, reagierte mit Phenylhydrazin und gab die Seliwanoffsche Probe; die Orzinreaktion war negativ.

Bald nachdem ich mit den Morphininjektionen begonnen hatte, trat bei den Hunden bedeutende Verminderung des Harnvolumens ein. In einem Falle ist das Volumen innerhalb 5 Tagen von 3065 ccm auf 2045 ccm zurückgegangen. Die Abnahme betrug also mehr als 1 Liter. Dieser Befund stimmt mit den Beobachtungen von Zeppenfeld überein. Die verminderte Harnabsonderung ist vielleicht aber auch auf vermehrte Wasserabgabe des Organismus auf anderem Wege zurückzuführen, denn die Hunde lagen meist mit offenem Maul und weit heraushängender Zunge in ihrem Käfig (Dispnoe?). Im dritten und vierten Versuche, in welchen der Nahrung Fett beigegeben wurde, konnte ich im Urin chemisch und mikroskopisch Fett nachweisen. Die Fettkügelchen waren derartig klein und fein verteilt, daß ich sie oft nur mit starker Vergrößerung sehen konnte. Da die Hunde während der Gewöhnung öfters erbrachen, könnte nun der Einwand erhoben werden, daß durch erbrochene Nahrungsteile Fett in den Harn gelangt sei. Um ganz sicher zu gehen, habe ich die Tiere in einen mit Alkohol und Äther ausgewaschenen Emailletrichterkäfig gesetzt und den Urin sicher ganz frei von Erbrochenem auf-

Aschenbestandteile) unter Benutzung dieser Säuregemischveraschung. Zeitschr. f. physiol. Chemie 1902, Bd. 37, S. 129.

1) M. Krüger und J. Schmid, Zur Bestimmung der Harnsäure und Purinbasen im menschlichen Harn. Ebenda 1905, Bd. 45, S. 1.

2) W. Spitta, Über Morphiumberkrankungen. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie 1908, Bd. 5, S. 94–104.

gefangen, außerdem denselben wiederholt direkt bei und während der Entleerung gesammelt. Stets konnte ich auch in solchen Harnen Fett in feinsten Verteilung nachweisen. Aus 3,5 Liter Harn habe ich durch wiederholtes Ausschütteln mit Äther etwa 2 g bräunlich gefärbtes Fett gewonnen. Daß auch wirklich Fett vorlag, konnte ich durch Verseifen mit Ätzkali nachweisen, wobei die beiden Komponenten Glycerin und Fettsäuren isoliert wurden. Wenn Fett durch Erbrochenes oder durch Speisereste in den Urin gelangt wäre, so hätte sich dasselbe doch höchstwahrscheinlich auf der Oberfläche des Harnes angesammelt und wäre nicht in feinsten Form im Gesamturin verteilt gewesen. Nach Reale, Giuranna und Lucibelli¹⁾ soll ja allerdings auch der normale Harn Fett enthalten, jedoch nur in sehr geringen Mengen. Steigerung des Fettgehaltes soll übrigens manchmal bei Malaria und Tuberkulose zu beobachten sein.

Mehrere Proben des Fettes habe ich auf Phosphorsäure geprüft und zu diesem Zweck nach der Neumannschen Methode verascht. Doch konnte ich Phosphorsäure auch nicht in Spuren nachweisen, ein Beweis dafür, daß es sich nicht um sogenannte Lipide (Lezithin oder lezithinähnliche Stoffe) handeln konnte.

Einfluß des Morphins auf den Stoffwechsel während der Gewöhnung.

Wenn wir nun die Zahlen der Tabellen während der Morphin-gewöhnung genauer betrachten, so fällt beim Versuch 1 der N-Ansatz auf. Die Phosphorsäureausscheidung steigt an. In den letzten 10 Tagen erfolgte vermehrte Ausscheidung von Phosphorsäure und Purinbasen-N.

Ebenso findet in Versuch 2 während der Gewöhnung N-Ansatz statt, die ausgeschiedene Phosphorsäure steigt zuerst an und fällt dann wieder, parallel damit gehen die Purinbasen.

In Versuch 3 erfolgte zuerst N-Ansatz, dann vermehrte N-Ausscheidung, dann tritt wieder stärkerer N-Ansatz und folgende vermehrte N-Ausfuhr ein. Die Phosphorsäureausscheidung wird anfangs stark vermehrt bis etwa 61% der einverleibten Menge, später dann verbleibt wieder mehr Phosphorsäure im Organismus.

Während im normalen Zustand pro Tag und Kilogramm Hund 0,6 g N, 0,09 g P_2O_5 und 0,001 g Purinbasenstickstoff ausgeschieden werden, trat während der Gewöhnung einmal Vermehrung bis auf 0,62 g N ein; meist bleibt jedoch dieselbe unter diesem Werte zurück; am Schluß steigt sie bis auf 0,9 g.

1) Zitiert nach Malys Jahresber. d. Tierchemie 1897, Bd. 27, S. 43.

Die Menge der ausgeschiedenen Phosphorsäure steigt anfänglich pro Tag und Kilogramm Hund bis auf 0,18 g, also auf das Doppelte des Normalwertes an, hierauf fällt der Wert der ausgeschiedenen Menge bis auf 0,06 g, steigt wieder bis auf 0,14 g. Parallel mit der Phosphorsäure ändert sich der Purinbasenstickstoff. Zu Beginn der Gewöhnung ist derselbe normal, steigt dann von 0,001 g bis auf 0,0018 g pro Tag und Kilogramm Tier, also um etwa 55,5%.

In Versuch 4 zeigt sich deutlich N-Ansatz. Dagegen wird auch hier Phosphor vermehrt ausgeschieden. Zuerst ist der Wert normal, dann fällt er von 0,15 auf 0,12 g, steigt dann aber rasch auf 0,19 g an. Mit der Phosphorsäure parallel wird zu Beginn der Morphingewöhnung etwa die normale Menge an Purinbasen ausgeschieden, dann erfolgt vermehrte Ausscheidung von 0,0024 bis 0,0033 g. Hierauf sinkt der Wert.

Der hier eingetretene N-Ansatz stimmt mit der von Luzzato angegebenen vermehrten N-Ausscheidung nicht überein, wohl aber mit den Versuchsergebnissen von Böck, Bauer und v. Thompson, die im Urin immer starke Verminderung des Harnstoffs und Gesamtstickstoffes fanden. Kratschmer will auch Verminderung der ausgeschiedenen Phosphorsäure im Harn, allerdings unter bereits bestehenden pathologischen Verhältnissen (Diabetes mellitus) konstatiert haben.

Morphinhunger.

Morphinhunger zeigt sich bei Tieren um so intensiver, je länger die Morphinzufuhr fortgesetzt wird. Das gilt auch für den Menschen. Es ist bekannt, daß man bei Morphinisten, die »entwöhnt« werden sollen, auf die größten Schwierigkeiten stößt. Wie schwer die Entsagung und Entbehrung des Alkaloids ist, wenn bereits Gewöhnung eingetreten ist, geht aus einem Brief des bekannten englischen Dichters Coleridge¹⁾, der selbst Opiophage war, hervor.

Er schreibt über seinen Zustand folgendes: »Denken Sie sich einen armen, elenden Menschen, der viele Jahre ein Leiden bekämpft, indem er fortwährend zu einem Laster seine Zuflucht nimmt, das eben das Leiden erzeugt. — Denken Sie sich das Jämmerlichste, Hilf- und Hoffnungsloseste was Sie kennen, und Sie werden einen ungefähren Begriff von meinem Zustande erhalten, soweit ein guter Mensch ihn zu fassen vermag.«

Ähnliches berichtet De Quincey, ein anderer bekannter englischer Schriftsteller von sich, in seinem Werke »Confessions of an opium-eater.«

Bei Hunden, die bekanntlich eine große Toleranz gegen Morphin besitzen, würde man wohl a priori geneigt sein, keine schweren

1) v. Bibra, Die narkotischen Genußmittel und der Mensch. Nürnberg 1855, S. 217.

Abstinenzerscheinungen, wie sie regelmäßig beim Menschen auftreten, zu erwarten. Allein schon am ersten Tage im Morphinhunger, begannen meine Tiere zur gewohnten Injektionszeit sehr unruhig zu werden. Sie winselten und heulten; wenn ich mich dem Käfig näherte, fingen sie an schrecklich zu bellen, kletterten an den Wänden empor, suchten schnüffelnd am Boden des Käfigs umher und machten im allgemeinen den Eindruck, als ob sie nach einer Hungerperiode gierig nach Nahrung verlangten. Die Lebhaftigkeit der Tiere nahm nach einigen Tagen ab. Sie verhielten sich dann wieder normal und zeigten schon 2—3 Tage nach der letzten Injektion sehr guten Appetit, erbrachen aber noch öfters.

Der dritte Hund lag während der ganzen Zeit der Morphinentbehrung im soporösen Zustande im Käfig, verhielt sich im allgemeinen ruhig, doch knurrte und stöhnte das Tier häufig. Schon am ersten Tage nach der letzten Morphininjektion nahm die Freßlust bedeutend zu. Am letzten Hunde (Versuch 4) waren keine besonders auffallenden Morphinhungererscheinungen zu beobachten. Das Tier verhielt sich meist ruhig. Nur selten begann es zu winseln. Bei allen Versuchstieren trat jedoch um die Zeit der gewohnten Injektion heftiger Speichelfluß auf. Diese Erscheinung wurde auch von Reach¹⁾ beobachtet. Die Appetitlosigkeit machte rasch sehr gutem Appetit Platz. Die zuweilen erbrochene Nahrung wurde meist wieder aufgefressen. Nach etwa 5—6 Tagen schwand die vermehrte Speichelsekretion und das Tier schien wieder vollkommen normal.

Wie bei der Morphingewöhnung sollte man unter diesen Umständen erst recht tiefgreifende Veränderungen des allgemeinen Stoffwechsels erwarten. Ich habe deshalb auch den Stickstoff-, Purin- und Phosphorstoffwechsel bei meinen Tieren nach Unterbrechung der Morphinzufuhr längere Zeit verfolgt und gebe hier die Resultate meiner Analysen in Tabellenform wieder.

Die Analysenzahlen und Bilanzen lassen ohne weiteres erkennen, daß im ersten und zweiten Versuche zuerst vermehrter, dann rasch verminderter Ansatz von Stickstoff erfolgt. Phosphorsäure und Purinbasen werden im Vergleich zur Morphingewöhnung in geringeren Mengen ausgeschieden.

In Versuch 3 dauert die vermehrte Ausscheidung von Stickstoff, Phosphorsäure und Purinbasen, pro Kilogramm Hund und Tag berechnet, noch vorläufig an; sie ist aber um etwa 33% geringer als während der Gewöhnung.

1) F. Reach, Zur Kenntnis der chronischen Morphinwirkung. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie 1914, Bd. 116, S. 321—326.

Versuch 1.
Morphininhunger.

Datum	N der täglichen Nahrung in g	P ₂ O ₅ der täglichen Nahrung in g	Harnmenge in ccm	N des Harnes in g	P ₂ O ₅ des Harnes in g	Purinbasen-N in g	Eingeführter N in g	Ausgeschiedener N in g	N-Bilanz in g	Eingeführtes P ₂ O ₅ in g	Ausgeschiedenes P ₂ O ₅ in g	P ₂ O ₅ -Bilanz in g
11., 12. VIII. 1911	17,12	3,00	900	28,224	3,4416	0,1173	34,24	28,22	+ 6,02	6,00	3,44	+ 2,56
13., 14. VIII. 1911	17,25	3,26	1150	31,073	3,6156	0,0925	34,50	31,07	+ 3,43	6,52	3,61	+ 2,91

Versuch 2.
Morphininhunger.

Datum	N der täglichen Nahrung in g	P ₂ O ₅ der täglichen Nahrung in g	Harnmenge in ccm	N des Harnes in g	P ₂ O ₅ des Harnes in g	Purinbasen-N in g	Eingeführter N in g	Ausgeschiedener N in g	N-Bilanz in g	Eingeführtes P ₂ O ₅ in g	Ausgeschiedenes P ₂ O ₅ in g	P ₂ O ₅ -Bilanz in g
11., 12. VIII. 1911	17,12	3,00	835	28,2898	2,8156	0,1190	34,24	28,29	+ 5,95	6,00	2,81	+ 3,19
13., 14. VIII. 1911	17,25	3,00	1175	30,4325	4,8663	0,0976	34,50	30,43	+ 4,07	6,52	4,36	+ 2,16

Versuch 3.
Morphinungen.

Datum	N der täg-lichen Nah-rung in g	P ₂ O ₅ der täg-lichen Nah-rung in g	Harn-menge in ccm	N des Harnes in g	P ₂ O ₅ des Harnes in g	Purin-basen- N des Harnes in g	Menge der Fäzes in Pe-rioden in g	N der Fäzes in g	P ₂ O ₅ der Fäzes in g	Purin-basen- N der Fäzes in g	Ein-geführ-ter N in g	Aus-ge-gele-der N in g	N-Bilanz in g	Ein-geführ-tes P ₂ O ₅ in g	Aus-ge-gele-ndes P ₂ O ₅ in g	P ₂ O ₅ -Bilanz in g
12, 13., 14., 15., 16. I.	6,88	1,16	2935	37,3919	4,0209	0,0873	94	2,9962	2,1282	0,0415	34,40	38,88	- 4,48	5,80	5,08	+ 0,72
17., 18., 19., 20., 21. I.	6,88	1,16	2375	36,9100	4,8688	0,0873					34,40	37,40	- 3,00	5,80	5,93	- 0,13

Pro Kilogramm Hund und Tag werden ausgeschieden:

Normal:

N	P ₂ O ₅	Purinbasen
in g	in g	in g
0,60	0,09	0,001

Im Zustand des Morphinungen:

N	P ₂ O ₅	Purinbasen
in g	in g	in g
0,85	0,11	0,0023
0,82	0,12	0,0023

 Versuch 4.
Morphinungen.

Datum	N der täg-lichen Nah-rung in g	P ₂ O ₅ der täg-lichen Nah-rung in g	Harn-menge in ccm	N des Harnes in g	P ₂ O ₅ des Harnes in g	Purin-basen- N des Harnes in g	Menge der Fäzes in Pe-rioden in g	N der Fäzes in g	P ₂ O ₅ der Fäzes in g	Purin-basen- N der Fäzes in g	Ein-geführ-ter N in g	Aus-ge-gele-der N in g	N-Bilanz in g	Ein-geführ-tes P ₂ O ₅ in g	Aus-ge-gele-ndes P ₂ O ₅ in g	P ₂ O ₅ -Bilanz in g
19., 20., 21., 22., 23. I.	7,10	1,18	2915	28,9750	3,9066	0,0663	152	8,4871	2,0869	0,1175	35,50	33,23	+ 2,27	5,90	4,95	+ 0,94
24., 25., 26., 27., 28. I.	8,08	1,30	2475	36,3825	5,6183	0,0736					40,40	40,62	- 0,22	6,50	6,66	- 0,16

Pro Kilogramm Hund und Tag werden ausgeschieden:

Normal:

N	P ₂ O ₅	Purinbasen
in g	in g	in g
1,16	0,15	0,0031

Im Zustand des Morphinungen:

N	P ₂ O ₅	Purinbasen
in g	in g	in g
1,00	0,15	0,0038
1,23	0,20	0,0039

In Versuch 4 erfolgt zuerst Stickstoffansatz, dann vermehrte N-Ausscheidung. Phosphorsäure wurde während der ersten 5 Tage wie im normalen Zustand ausgeschieden, dann wird die Ausfuhr vermehrt. Purinbasen wurden andauernd in erhöhtem Maße ausgeschieden.

Zusammenstellung meiner Resultate.

Wenn ich nun alle meine Beobachtungen und Resultate zusammenstelle, so ergibt sich folgendes:

Während der Morphingewöhnung häufig eintretendes Erbrechen ist jedenfalls auf die von Riegel und Hirsch beobachtete anfängliche Hemmung und die dann folgende Verstärkung der Magensaftsekretion zurückzuführen. Bei fortgesetzter Morphinzufuhr schwinden nach Kleine diese Sekretionsanomalien wieder; es tritt dauernde »Narkose der Magennerven« ein. Infolge der bei Abwesenheit genügender Mengen von Salzsäure und peptolytischen Fermenten lange im Magen verharrenden Nahrung ist die Verdauung eine schlechtere. Verminderte Nahrungsaufnahme und schlechtere Ernährung sind die direkte Folge. Wenn auch während der Gewöhnung Stickstoffansatz eintrat, so ist derselbe, absolut genommen, nicht groß. Die Tiere nahmen ihr Futter wegen Appetitlosigkeit meist erst innerhalb zweier Tage, also in der doppelten Normalzeit auf. Die Gewichtsabnahme der Hunde findet ihre Erklärung einerseits, wohl zum Teil, in der beobachteten Lipurie, andererseits aber auch durch die Tatsache, daß Tiere in der Gefangenschaft an und für sich meist schon an Körpergewicht abnehmen, infolge der ungenügenden Nahrungsaufnahme.

Die während der Gewöhnung bei Hunden regelmäßig auftretende vermehrte Ausscheidung von Phosphorsäure, Purinbasen und Fett berechtigt zu der Annahme, daß durch die Morphinzufuhr gesteigerter Zerfall von Nervensubstanz eintritt. Hier wäre wohl in erster Linie an den Zerfall von Lezithin oder lezithinähnlichen Verbindungen zu denken. Durch die Beobachtung von Babel¹⁾, daß die Gehirnzellen bei reichlicher Zufuhr von Sauerstoff eine große Affinität zu Morphin zeigen und dasselbe relativ rasch zu oxydieren vermögen, wird diese Annahme unterstützt. Babel meint, daß »gewisse Hirnzellen eine größere spezifische Affinität zu Morphin zeigen wie andere, und daß eine direkte Anlagerung des Alkaloides an gewisse Elementarorganbestandteile stattfindet«.

1) A. Babel, Über das Verhalten des Morphins und seiner Derivate im Tierkörper. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1905, Bd. 52, S. 262—270.

Vielleicht sind die Vorgänge so zu deuten, daß der »chemische Fremdkörper« Morphin direkt gewisse basische Bestandteile bestimmter Zellen des Zentralnervensystems »ersetzt«, im chemischen Sinne also substituiert. Cloetta¹⁾ nimmt an, daß bei der Morphingewöhnung die Gehirnzellen deswegen eine starke Funktionsstörung erleiden, weil die Gehirnlipoide immer mehr Morphin binden. Parallel mit dem gesteigerten Morphinbindungsvermögen, soll eine vermehrte Spaltung des Morphinmoleküls einhergehen.

Biberfeld²⁾ konnte in vier Versuchen keine Abnahme der Gehirnlipoide nachweisen. Auch soll der Gesamtstickstoffgehalt des Gehirns nach der Morphingewöhnung unverändert gefunden worden sein. Diese Versuche können aber meines Erachtens nicht sicher beweisen, ob nicht doch gewisse stickstoffhaltige, basische Stoffe des Gehirns durch Morphin substituiert werden. Mit dieser Annahme stimmen auch Beobachtungen von G. Ghedini³⁾ überein, der Meerschweinchen mit dem Gehirn von an Morphinvergiftung gestorbenen Tieren behandelte. Die Meerschweinchen gingen nicht zugrunde. Ghedini zog daraus den Schluß, daß das Gehirn imstande sei, das Alkaloid Morphin zu »binden und zu neutralisieren«.

Diese Veränderungen in der Zusammensetzung der Nervenzelle würden sich dann durch Funktionsänderungen oder Funktionsausfall der betroffenen Zellen auch äußerlich erkennbar machen. Solche Hypothesen bedürfen aber jedenfalls noch sehr eingehender experimenteller Prüfung.

Nach Dorlencourt⁴⁾ beteiligen sich aber wahrscheinlich auch noch andere Organe, außer dem Gehirn, an der Zerstörung des Morphins. Die Leber von Hunden zerstörte in wachsendem Maße Morphin, parallel mit dem Grade der Morphingewöhnung.

Nach meinen Versuchen will es mir aber scheinen, daß fortgesetzte Morphineinverleibung vermehrten Zerfall von Nukleinsubstanzen bewirkt. Dafür spricht einerseits die vermehrte Phosphorsäure-, andererseits die erhöhte Purinausscheidung, welche nach

1) M. Cloetta, Über das Verhalten des Morphins im Organismus und die Ursachen der Gewöhnung an dasselbe. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1903, Bd. 50, S. 453—480.

2) J. Biberfeld, Über die Mengenverhältnisse der Hirnlipoide morphingewohnter Hunde. Biochem. Zeitschr. 1915, Bd. 70, S. 158—163.

3) G. Ghedini, Über den Einfluß der Hirnsubstanz auf die Toxizität des Morphins. Ann. Ist. Maragliano 1914, Bd. 2, S. 185—192.

4) H. Dorlencourt, Über die Zerstörung von Morphinum hydrochloricum in vitro durch Organe von unbehandelten und an Morphin gewöhnten Tieren. Compt. rend. soc. biol. 1913, Bd. 74, S. 895—897.

meinen Beobachtungen immer gleichzeitig eintreten. Wäre vermehrte Phosphorsäureausscheidung allein beobachtet worden, so wäre daran zu denken, daß H_3PO_4 auch aus anderen Organen stammen könnte, infolge allgemeinen, nicht lokalisierten Gewebszerfalls und Freiwerden von Nukleinsäuren aus Kernen.

Die Lipurie kann als Folge des bei Morphinisten häufig beobachteten Schwindens des Fettpolsters bei gleichzeitiger Nierenschädigung aufgefaßt werden und wird auch ihrerseits Abnahme des Körpergewichtes zur Folge haben.

Durch die während der Morphingewöhnung allmählich versiegende Magensaftsekretion muß die Verdauung sehr verlangsamt werden. Wenn nun im »Morphinhunger« plötzlich mit der Morphin-einverleibung abgebrochen wird, so ruft die nun nicht mehr bestehende oder nur in schwächerem Grade noch fortdauernde »narkotische Wirkung auf die Drüsenzellen« des Magens und wohl auch des Darmes und seiner Adnexe schwere Abstinenzerscheinungen hervor. Die Salzsäureausscheidung wird nun von neuem erheblich verstärkt beginnen, so daß der Mageninhalt mit Salzsäure überschwemmt wird. Diese Sekretion bzw. Hypersekretion wirkt auf die Magen- und auch Darm-schleimhaut als Reiz. Das im »Morphinhunger« häufig eintretende Erbrechen findet in diesem krankhaften Reiz eine befriedigende Erklärung.

Wenn im Zustand des »Morphinhungers« noch anhaltende, aber schon etwas verminderte Ausscheidung von Phosphorsäure und Purinbasen beobachtet wird, so muß dieselbe noch immer als ausgesprochene Morphinwirkung aufgefaßt werden; denn bald nehmen die Werte hierfür weiter ab.

Ich komme also auf Grund meiner Untersuchungen zu dem Schluß:

Die im Morphinhunger oder während der Entwöhnung beobachteten schweren Erscheinungen sind in der Hauptsache gastro-intestinalen Ursprungs. Es handelt sich dabei, wie es scheint, in erster Linie um die Folgen gewisser Sekretionsanomalien und damit zusammenhängend, plötzlich einsetzender Veränderungen in der Funktionsfähigkeit der Verdauungsorgane. Nimmt der Morphinist das Gift weiter, so dauert die »Sekretionsnarkose« weiter fort. Unterbricht er die Zufuhr, so wirkt die alsdann plötzlich eintretende Hypersekretion nun ihrerseits als heftiger Reiz. Neben diesen peripheren Wirkungen am Digestionsapparat und seinen Adnexa spielen aber auch Veränderungen im Zentralnervensystem bei dem Zustandekommen der »Entwöhnungserscheinungen« eine Rolle.

Die in meinen Stoffwechselversuchen an Hunden erhobenen Befunde, insbesondere die gleichzeitig vermehrte Ausscheidung von Purinbasen und von Phosphorsäure sprechen meines Erachtens entschieden dafür, daß das Zentralnervensystem bei länger dauernder Morphinzufuhr Veränderungen seiner normalen Zusammensetzung erleidet, die bei der Morphingewöhnung, weil diese sehr langsam und allmählich erfolgt, keine heftigeren Erscheinungen auslösen. Wird aber die Morphinzufuhr plötzlich unterbrochen, so machen sich die Folgen eines plötzlich einsetzenden Mangels integrierender Bestandteile von Nervenzellen geltend, welcher dann die bekannten, heftigen Erscheinungen auslöst. Man wird wohl nicht fehlgehen, wenn man annimmt, daß das basische Morphin oder Abbauprodukte desselben bei der Gewöhnung andere basische Stoffe der Nervenzelle zu ersetzen vermögen. Wegfall dieses neuen basischen Bestandteiles der Nervenzellen verursacht Änderungen im Chemismus der Zelle und somit auch äußerlich ohne weiteres erkennbare Funktionsstörungen.