XXII.

Aus dem Institut für experimentelle Pharmakologie der
Kgl. Universität Pavia.

Experimentelle Untersuchungen über den chronischen Morphinismus; Kreislaufstörungen hervorgerufen durch das Serum morphinistischer Tiere in der Abstinenzperiode.

Erste Mitteilung.

Von

Dr. Adriano Valenti.

Ein vom experimentellen Standpunkt aus noch sehr wenig aufgeklärtes Kapitel in der Erforschung des chronischen Morphinismus ist zweifellos dasjenige, das eine Erklärung für das Auftreten der schweren Störungen während der Abstinenzperiode bei den Individuen liefern soll, die an die Wirkung dieses Alkaloids gewöhnt sind. Denn die gesamten experimentellen Daten und die Hypothesen, die betreffs des vielumstrittenen Kapitels der Gewöhnung aufgestellt wurden, genügen nicht, um uns zu erklären, warum eigentlich die Abstinenzerscheinungen auftreten.

Die Tatsache, daß der Organismus sich gewöhnt, immer größere Mengen Morphinum zu zerstören [Faust¹⁾] und zwar wahrscheinlich infolge einer Verstärkung der gewöhnlichen Fermentreaktionen des Zerfalls, die sich in den Geweben regelmäßig vollziehen (Schmiedeberg) erklärt den Zustand nicht. Ebenso wenig genügt Rübsamens²⁾ Ansicht, daß die Zellen während des Gewöhnungsprozesses sich in ihrer Empfindlichkeit gegen das Gift immer mehr abstumpfen, um die Erklärung der schweren Erscheinungen in der Abstinenzperiode zu begründen.

1) Faust, E., Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 44, 1900, S. 217.

2) Rübsamen, ebenda, Bd. 59, 1908, S. 227.

Dagegen wurde eine Reihe von Versuchen angestellt, um zu konstatieren, ob die gegen dieses Alkaloid oder andere, ähnliche, erworbene Immunität der durch bakterielle Toxine erzielten analog sei; dann hätte man dem hypothetischen Antimorphin von Gioffredi¹⁾ die toxischen Phänomene zuschreiben können, die durch das Fehlen des neutralisierenden Giftes entstehen; doch mangelte allen diesen Experimenten genügende Beweiskraft.

Zwar zeigt das Morphinum zum Unterschied von anderen Alkaloiden ein antikomplementäres Vermögen (Ferrai²⁾); infolgedessen hemmen die Morphinsalze unter besonderen Versuchsbedingungen das Auftreten der Hämolyse im hämolytischen System: Meerschweinchenkomplement und Immunum boceptor von Kaninchen für Hammelblut und Hammelblutkörperchen. Trotzdem zeigen die Experimente von Morgenroth³⁾, Cloetta⁴⁾, Mirto⁵⁾ und Ferrai⁶⁾ übereinstimmend ein negatives Ergebnis bei dem Versuch, ein eventuelles Auftreten von Antikörpern bei der chronischen experimentellen Morphinumvergiftung nachzuweisen; sie vernichten damit die spärlichen positiven Resultate bei der Immunisierung von Mäusen, die Hirschlauff⁷⁾ durch Seruminjektionen von Kaninchen, die an Morphinum gewöhnt waren, erhielt.

Marmè⁸⁾ hat die Theorie aufgestellt, daß die Erscheinungen der Morphinumabstinenz einem Oxydationsprodukt des Alkaloids (Dehydromorphin oder Oxydimorphin) zuzuschreiben seien; dieses hat er aus der Leber und Lunge von Hunden dargestellt, die mit steigenden Dosen des Giftes vorbehandelt waren. Aber andere Autoren wie Donath⁹⁾ und Stark¹⁰⁾ konnten unter denselben Versuchsbedingungen keine Spur von Oxydimorphin im Blut und im Urin der mit Morphinum behandelten Tiere finden. Außerdem steht fest, daß dieses Oxydationsprodukt des Morphins, das man mit Leichtigkeit entweder durch die Einwirkung der pflanzlichen Oxydasen auf das Alkaloid

1) Gioffredi, C., Arch. ital. de Biologie T. XXVIII fasc. 3º 1897 u. id. T. XXXI, fasc. 3º 1899, S. 398.

2) Ferrai, C., Pathologica, Vol. I, Nr. 20—91, 1909, S. 509.

3) Morgenroth, J., Berl. klin. Wochenschr. Bd. 40, 1903, S. 471.

4) Cloetta, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 50, 1903, S. 453.

5) Mirto, D., Arch. di farmac. sper. e scienze aff. Vol. IV, 1905, S. 406.

6) Ferrai, C., a. a. O.

7) Hirschlauff, Berl. klin. Wochenschr. Bd. XXXIX, 1902, S. 49.

8) Marmè, Deutsch. med. Wochenschr. Nr. 14, 1883, S. 197.

9) Donath, Pflügers Arch. Bd. 38, 1886, S. 528.

10) Stark, Inaug.-Dissert., Erlangen 1887.

(Bougault¹⁾) oder durch den Einfluß des atmosphärischen Sauerstoffs auf alkalische Morphinlösungen [Tolstorff²⁾] erhält, sehr wenig toxisch ist; nach einigen Autoren ist es sogar absolut inaktiv, indem es sehr leicht abgebaut und ausgeschieden wird.

Auch die Versuche von Albanese³⁾ zeigen, daß die Leber von morphinisierten Hunden zwar während der Morphinperiode nicht imstande ist, *in vitro* irgendeine Wirkung auf das Gift auszuüben, daß sie aber in der Abstinenzperiode befähigt wird, größere Mengen davon zu zerstören oder zu verändern; diese Experimente können uns zwar Andeutungen bezüglich der Gewöhnungsfrage liefern, sagen uns aber nichts über das unleugbare Auftreten der schweren Störungen, die sich nach Unterbrechung der Giftzufuhr zeigen.

Angesichts so spärlicher experimenteller Daten schien es mir angezeigt, das Studium dieses interessanten Problems wieder aufzunehmen.

Ich begann damit, zu untersuchen, ob das Serum von morphinisierten Hunden, denen das Gift entzogen war, imstande sei, bei Injektion in die Venen normaler Hunde Kreislaufstörungen hervorzurufen; solche Störungen treten nämlich konstant und in schwerster Form im toxischen Bild der Morphinabstinenz auf.

Und die Resultate scheinen mir der Veröffentlichung wert zu sein.

Versuch 1.

Kräftiger Hund von 4,200 kg wird tracheotomiert, die linke Carotis freigelegt, die Injektion in die rechte Jugularis externa gemacht.

Das diesem Tier injizierte Serum wurde aus dem Blut eines Hundes von 8,8 kg erhalten, der seit 50 Tagen mit Morphin behandelt worden war. Er hatte, beginnend mit der Dosis von 0,05 Morphin hydrochloricum pro die, im ganzen 17,92 g subkutan bekommen, wobei die höchste Tagesdosis 1,50 g betrug. Nach einer dreitägigen Morphinabstinenz wird an der Vena femoralis der Aderlaß ausgeführt; es werden 150 cem Blut aufgefangen, das zentrifugiert 58 cem zitronengelbes klares Serum absetzt.

1) Bougault, J., Comptes rendus de l'Acad. des Sciences 134, 1361.

2) Tolstorff, Berl. deutsche chem. Ges. 13, 87.

3) Albanese, Arch. di farmac. sper. e scienze aff. Vol. VIII, 1909, S. 307.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Puls- frequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blut- druck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
4,21	70—70	158—172	Normal
4,26	72—72	156—170	»
4,31	70—70	156—170	»
4,34	—	—	Hier wird mit der Seruminjektion begonnen. Ich bemerke ein für allemal, daß ich bei allen Ver- suchen das Serum mit der kon- stanten Geschwindigkeit von 1 ccm pro Minute injiziert habe
4,37	66—66	158—172	Nach 3 ccm
4,40	66—72	160—178	» 6 »
4,44	60—66	158—182	» 10 »
4,50	58—66	160—176	» 16 »
4,51	—	—	Die Injektion wird unterbrochen
4,54	60—66	148—180	
4,58	60—66	156—176	
4,59	—	—	Die Injektion wird fortgesetzt
5,4	54—60	152—189	Nach 21 ccm
5,9	66—72	150—182	» 26 »
5,10	—	—	Die Injektion wird wieder unter- brochen
5,12	60—66	150—176	
5,15	58—62	158—164	
5,20	50—54	144—154	
5,24	48—54	144—160	
5,25	—	—	Die Injektion wird fortgesetzt
5,29	50—52	140—152	Nach 26 ccm geht durch einen Zwi- schenfall das Serum verloren und der Versuch wird abgebrochen.
5,35	46—48	132—148	
5,38	46—48	132—144	

Tabelle 1.

		Vor	Nach
		der Injektion	
Blutdruck in Millimeter Quecksilber	höchster	172	184
	niedrigster	156	132
		<u>16 mm</u>	<u>52 mm</u>
Pulsfrequenz in einer halben Minute	höchste	72	72
	niedrigste	70	46
		<u>No. 2</u>	<u>No. 26</u>

Aus dieser Tabelle ergibt sich ganz deutlich der Unterschied des Pulses und des Blutdruckes unter normalen Bedingungen und nach der Seruminjektion; da der Vergleich der Minimal- und Maximalzahlen zeigt, daß in normalen Bedingungen die Schwankungen des Druckes die 16 mm Hg nie übersteigen, und die Pulszahl beinahe unverändert bleibt; nach der Seruminjektion dagegen schwanken die Minimal- und Maximalzahlen des Druckes um 52 mm Hg und die Pulszahl um 26.

Versuch 2.

Kräftiger Hund von 6 kg, wird tracheotomiert, linke Carotis freigelegt, Injektion in die rechte Jugularis externa.

Diesem Tier wird das Serum eines Hundes von 9,100 kg injiziert, welchem, mit 0,05 g beginnend, im Verlauf von drei Monaten subkutan bis zu 2,25 g pro die Morphin hydrochloricum injiziert worden waren, im ganzen 55,12 g. Nach dreitägiger Unterbrechung der Morphingaben wird der Aderlaß ausgeführt und aus der Vena femoralis werden 150 ccm Blut entnommen, das zentrifugiert 60 ccm zitronengelbes Serum abscheidet.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Puls- frequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blut- druck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
4,34	110—114	124—130	Normal
4,40	106—108	126—134	»
4,45	112—114	128—134	»
4,46	—	—	Die Injektion wird begonnen
4,54	120—120	134—144	Nach 8 ccm
5,2	72—78	132—156	» 16 ccm
5,11	72—72	130—156	» 24½ ccm
5,17	78—108	120—150	» 30 ccm
5,18	—	—	Die Injektion wird unterbrochen
5,20	84—102	112—146	
5,25	90—114	116—138	
5,34	72—84	112—148	
5,39	—	—	Die Injektion wird fortgesetzt
5,40	84—120	126—138	Nach 35 ccm
5,48	102—126	112—130	» 43 ccm
5,52	126—132	106—110	» 47 ccm
6	66—72	120—152	» 54 ccm
6,4	78—84	125—152	Die Injektion wird sistiert
6,10	108—120	118—134	
6,15	72—78	130—144	

Tabelle 2.

		Vor der Injektion	Nach
Blutdruck in Millimeter Quecksilber	höchster	134	156
	niedrigster	124	106
		10 mm	50 mm
Pulsfrequenz in einer halben Minute	höchste	114	132
	niedrigste	106	66
		No. 8	No. 66

An diesem zweiten Versuch zeigt die Tabelle noch deutlicher die großen Schwankungen zwischen Minimal- und Maximalzahlen des Blutdruckes und der Pulszahl, und noch auffallender werden die Pulsverschiedenheiten die in ein und derselben Zeiteinheit auftreten können, wie die Kurven zeigen, die ich vom Protokoll entnehme.

Kurve 1. (Versuch 2.)

Normal

U. 5,17, nach 30 cem Serum.

Aber hier erscheint es mir wichtig, sofort festzustellen, daß das Serum eines normalen Hundes keine ähnlichen Erscheinungen hervorruft, auch wenn es einem anderen Hunde in beträchtlicher Menge eingespritzt wird, wie aus den folgenden Versuchen hervorgeht.

Versuch 3.

Kräftiger Hund von 7 kg, Tracheotomie, linke Carotis, rechte Jugularis externa. Diesem wird jedoch Serum aus dem Aderlaß der Jugularis externa eines gesunden Hundes von 8,400 kg eingespritzt.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Puls- frequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blut- druck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
10,5	64	156—160	Normal
10,17	60	146—154	»
10,22	66	140—146	»
10,25	72	142—150	»

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Puls- frequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blut- druck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
10,28	—	—	Die Seruminjektion wird be- gonnen
10,34	74	146—150	Nach 5 ccm
10,39	70	144—148	» 10 »
10,48	68	148—152	» 18 »
11	66	146—150	» 30 »
			Die Injektion wird unterbrochen
11,10	78	150—156	
11,25	72	144—148	
11,27	—	—	
			Die Injektion wird fortgesetzt
11,30	78	140—150	Nach 33 ccm
11,43	68	138—144	» 46 »
11,53	66	138—144	» 56 »
			Die Injektion wird sistiert
11,58	66	134—144	
12,7	66	146—150	

Tabelle 3.

		Vor der Injektion	Nach
Blutdruck in Millimeter Quecksilber	höchster	160	156
	niedrigster	140	134
		20mm	22mm
Pulsfrequenz in einer halben Minute	höchste	72	78
	niedrigste	60	66
		No. 12	No. 12

Versuch 4.

Kräftiger Hund von 7,5 kg, Tracheotomie, linke Carotis, rechte Jugularis externa. Das diesem Tier injizierte Serum wurde aus dem Blute eines gesunden Hundes von 6 kg gewonnen.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Puls- frequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blut- druck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
3,50	78	150—160	Normal
3,55	84	146—158	»
4	78	144—158	»
4,5	86	142—158	»
4,6	—	—	Hier wird mit der Seruminjektion begonnen

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Puls- frequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blut- druck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
4,10	78	146—158	Nach 4 ccm
4,18	78	148—156	» 12 »
4,25	78	146—158	» 19 »
4,35	86	138—156	» 29 »
4,36	—	—	Die Injektion wird unterbrochen
4,39	84	144—154	
4,46	80	146—154	
4,47	—	—	Die Injektion wird fortgesetzt
4,52	84	148—154	Nach 34 ccm
4,55	84	142—154	» 37 »
5,1	84	146—154	» 42 »
5,10	84	142—154	» 51 »
5,15	80	146—156	Die Injektion wird sistiert
5,25	84	144—154	

Tabelle 4.

		Vor der Injektion	Nach
Blutdruck in Millimeter Quecksilber	höchster	160	158
	niedrigster	142	138
		18 mm	20 mm
Pulsfrequenz in einer halben Minute	höchste	84	84
	niedrigste	78	78
		No. 6	No. 6

Versuch 5.

Kräftiger Hund von 6,100 kg, Tracheotomie, linke Carotis, rechte Jugularis externa. Das diesem Tier injizierte Serum wurde aus dem Blute eines gesunden Hundes von 8 kg gewonnen.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Blut- frequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blut- druck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
5,10	82—84	138—148	Normal
5,20	80—84	138—148	»
5,32	84—88	136—148	»
5,40	86—90	138—148	»
5,42	—	—	Hier wird mit der Seruminjektion begonnen
5,46	82—84	136—148	Nach 4 ccm
5,54	86—88	138—150	» 13 »

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Puls- frequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blut- druck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
6,2	84—86	136—148	Nach 22 ccm
6,11	88—90	138—150	» 31 »
6,23	78—80	138—150	» 43 »
6,30	78—80	144—152	» 50 »
6,31	—	—	Die Injektion wird unterbrochen
6,38	76—82	146—152	
6,42	76—78	148—154	
6,44	—	—	Die Injektion wird fortgesetzt
6,50	84—90	136—144	Nach 56 ccm
6,52	76—78	134—146	» 60 »
6,55	—	—	Die Injektion wird sistiert
7,9	86—88	136—150	

Tabelle 5.

		Vor der Injektion	Nach
Blutdruck in Millimeter Quecksilber	höchster	148	154
	niedrigster	136	134
		12 mm	20 mm.
Pulsfrequenz in einer halben Minute	höchste	90	90
	niedrigste	80	76
		No. 10	No. 12

Ich habe hier mehrere Versuche angeführt, da mir daran lag darauf zu bestehen, daß sich bei Einspritzung von homologem und normalem Blutserum in die Adern eines Hundes keine bedeutende Veränderung des Pulses und des Druckes ergab.

Daher wollte ich noch untersuchen, ob das Serum von morphinisierten Hunden in der Abstinenzperiode eine verschiedene Wirkung auf die Funktionen des Kreislaufes ausübe, je nach der Menge des Morphins, die dem serumliefernden Tier injiziert worden war und je nach der kürzeren oder längeren Dauer der Morphinabstinenz.

Schon bei den beiden ersten Versuchen, in denen das Gewicht der morphinisierten Tiere wenig differierte, konnte man beobachten, daß bei gleicher Dauer der Morphinabstinenz das Serum des Hundes, der eine größere Quantität des Alkaloids sowohl beim Vergleich der größten Tagesdosis (2,25 gegen 1,5 g) wie beim Vergleich der Gesamtmenge (55,12 gegen 17,92 g) bekommen hatte, die Kreislaufstörungen stärker und rascher bewirkt hatte. Aber dies zeigt sich in den folgenden Versuchen noch deutlicher, wo das Versuchstier sogar noch höhere Morphindosen vertrug.

Versuch 6.

Hund von 9 kg, Tracheotomie, linke Carotis, rechte Jugularis externa. Das diesem Tier injizierte Serum stammte von einem Hund von 11 kg; dieser war 55 Tage lang mit Morphinum behandelt worden, beginnend mit 0,1 g und langsam ansteigend bis zu einer Tagesmenge von 3,15 g Morphinum hydrochloricum subkutan, wobei es im ganzen 69,95 g erhielt. Der Aderlaß an der Vena femoralis wurde am dritten Tage der Abstinenz ausgeführt, und 190 ccm Blut aufgefangen, das zentrifugiert 80 ccm zitronengelbes Serum ergibt.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Puls- frequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blut- druck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
9,34	66	160—164	Normal
9,44	60	158—162	»
9,51	60	154—162	»
9,58	—	—	Es wird mit der Seruminjektion begonnen
10,3	54—60	170—178	Nach 5 ccm
10,6	66—72	154—162	» 8 »
10,9	72—78	152—162	» 11 »
10,15	72—108	150—164	» 17 »
10,18	72—108	140—164	» 20 »
10,20	66—90	150—164	» 22 »
10,24	72—108	140—160	» 26 »
10,25	66—68	164—174	» 27 »
10,26	—	—	Die Injektion wird unterbrochen
10,30	78—78	154—162	
10,33	72—90	144—162	
10,34	—	—	Die Injektion wird fortgesetzt
10,40	72—78	150—162	Nach 33 ccm
10,43	72—84	142—160	» 36 »
10,48	66—96	132—154	» 40 »
10,51	60—72	140—154	Die Injektion wird sistiert
10,55	78—90	140—152	
10,59	66—72	140—152	
11,10	74	152—156	

Tabelle 6.

		Vor der Injektion	Nach
Blutdruck in Millimeter Quecksilber	höchster	164	178
	niedrigster	154	152
		<u>10 mm</u>	<u>26 mm</u>
Pulsfrequenz in einer halben Minute	höchste	66	108
	niedrigste	60	60
		<u>No. 6</u>	<u>No. 48</u>

Es zeigt sich also sehr deutlich, daß, obgleich geringere Serummengen als bei den anderen Tieren injiziert wurden, diese imstande sind, größere Schwankungen des Blutdruckes und des Pulses hervorzurufen; vor allem aber erscheint bei diesem Versuch das Phänomen der Schwankungen im Herzrhythmus im gleichen Zeitabschnitt sehr auffällig. In der zweiten hier angeschlossenen Kurve sind wenigstens drei verschiedene Pulsrhythmen zu bemerken, und diese Arrhythmien hielten den ganzen Versuch hindurch an, was aus den kurzen hier angeführten Kurven besser als aus den Zahlen zu ersehen ist.

Versuch 7.

Hündin von 6,4 kg, Tracheotomie, linke Carotis, rechte Jugularis externa. Das diesem Tier injizierte Serum stammt aus dem Blut eines Hundes von 9,6 kg, der in 48 Tagen bei einer Anfangstagesdosis von 0,02 bis zu

1 g pro die subkutan injiziert bekommen hatte, im ganzen 18,87 g Morphin hydrochloricum. Der Hund war seit drei Tagen morphin abstinent.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Puls- frequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blut- druck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
5,35	66	162—178	Normal
5,48	66	160—168	»
5,52	66	160—174	»
5,53	—	—	Es wird mit der Seruminjektion begonnen
5,56	72—78	156—174	Nach 3 cem
5,59	72—78	160—178	» 6 »
6,5	84	158—178	» 12 »
6,10	84—90	154—182	» 17 »
6,12	84—86	160—180	» 19 »
6,18	78—84	158—178	» 25 »
6,20	80—86	156—182	» 27 »
6,27	84	158—172	» 34 »
6,29	90	158—164	» 36 »
6,34	90	140—152	» 41 »
6,43	96	146—160	» 50 »
6,50	90—102	130—146	» 57 »
			Die Injektion wird sistiert
6,55	90—104	122—134	
7,1	82—94	124—138	

Tabelle 7.

		Vor der Injektion	Nach
Blutdruck in Millimeter Quecksilber	höchster	178	182
	niedrigster	160	124
		18 mm	58 mm
Pulsfrequenz in einer halben Minuten	höchste	66	104
	niedrigste	66	72
		No. 0	No. 32

Aus diesem Versuch geht klar hervor, daß eine gewisse Pulsbeschleunigung zwar sehr rasch auftritt, aber doch die Injektion einer größeren Serummengende nötig ist, damit die Arrhythmie und die schwere artielle Blutdruckherabsetzung auftreten, die bei den anderen

Versuchen mit Serum von Hunden, die an weit höhere Mengen von Morphin hydrochloricum gewöhnt waren, beobachtet wurden.

Kurve 3. (Versuch 7.)

Normal

U. 6,55 nach 57 cem Serum.

Deswegen scheint mir aus den angeführten Versuchen zweifellos hervorzugehen, daß bei gleicher Dauer der Morphinabstinenz ein direkter Zusammenhang besteht zwischen der Menge Morphin, die dem in der Abstinenzperiode befindlichen, serumliefernden Tier nach und nach eingeführt worden ist und der Größe der Kreislaufstörungen, die dieses Serum bei der Injektion in die Venen von Tieren derselben Gattung hervorruft.

In der Tat verursacht bei gleicher Dauer der Morphinabstinenz (3 Tage) das Serum von Hunden von beinahe gleichem Gewicht, denen beim ersten und sechsten Versuch fast gleiche Morphinmengen beigebracht worden waren (17,92 bzw. 18,87 g) Herzarhythmien und Blutdruckschwankungen bei der Dosis von ungefähr 5 cem pro Kilogramm; hingegen ruft das Serum von Hunden von 9,1 kg und 11 kg beim zweiten und fünften Versuch, die 55,12 bzw. 69,94 g Morphinum hydrochloricum, also im Verhältnis zum Gewicht fast gleiche Mengen des Alkaloids erhalten hatten, dieselben Kreislaufstörungen schon bei der Dosis von ungefähr 1,6 g pro Kilogramm hervor.

Sehen wir nun zu, ob ein ähnlicher Zusammenhang auch zwischen Kreislaufstörung und Dauer der Morphinabstinenz nachweisbar ist.

Versuch 8.

Hund von 6 kg, Tracheotomie, linke Carotis, rechte Jugularis externa. Es wird ihm Serum von einem Hund von 8,7 kg eingespritzt, der in drei Monaten, beginnend mit 0,05 g pro die bis zu 2 g Morphin hydrochloricum pro die gestiegen war und im ganzen 52,97 g erhalten. Nach

36stündiger Morphinabstinenz wird der Aderlaß an der Vena femoralis ausgeführt und aus dem Blut erhält man nach dem Zentrifugieren 68 cem klares zitronengelbes Serum.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Puls- frequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blut- druck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
5,22	74	164—172	normal
5,24	66	158—170	»
5,29	66	156—172	»
5,31	72	156—170	»
5,34	66	156—174	»
5,39	—	—	Es wird mit der Seruminjektion begonnen
5,40	66—84	162—172	Nach 5 cem Serum
5,44	66—78	152—166	» 10 » »
5,47	54—60	134—168	» 12 » »
5,48	90—114	146—166	» 13 » »
5,52	60—66	129—162	» 17 » »
5,56	60—66	134—170	» 21 » »
6,2	54	144—164	» 27 » »
6,8	54—72	126—168	» 39 » » Der Versuch wird sistiert, weil sich in der Carotis ein langer Thrombus gebildet hat

Tabelle 8.

		Vor	Nach
		der Injektion	
Blutdruck in Millimeter Quecksilber	höchster	174	172
	niedrigster	156	126
		18 mm	46 mm
Pulsfrequenz in einer halben Minute	höchste	74	114
	niedrigste	66	54
		No. 8	No. 60

Kurve 4. (Versuch 8.)

Normal

U. 5,47 nach 12 cem Serum.

Beim folgenden Versuch hingegen habe ich Serum von einem Hund angewendet, der seit vielen Tagen kein Morphin mehr erhalten hatte.

Versuch 9.

Gesunde Hündin von 7,3 kg, Tracheotomie, linke Carotis, rechte Jugularis externa. Dieser wird Serum von einem Hund von 10 kg injiziert, der, beginnend mit 0,02 g Morphin hydrochloricum, bis zur Toleranz von 2,5 g pro Tag gestiegen war und im ganzen 69,39 g Morphinsalz erhalten hatte. Er bekam durch 20 Tage kein Morphin mehr, dann wird der Aderlaß an der Vena femoralis ausgeführt und ungefähr 60 cem zitronengelbes Serum gewonnen.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Puls- frequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blut- druck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
4,5	60	160—174	Normal
4,15	60	158—172	»
4,19	60	160—166	»
4,20	—	—	Es wird mit der Seruminjektion begonnen
4,25	78—90	166—174	Nach 5 cem
4,27	48	174—194	» 7 »
4,31	48	172—180	» 11 »
4,37	54—60	166—176	» 17 »
4,40	54	154—170	» 20 »
4,46	54	154—166	» 26 »
4,51	66—96	140—169	» 31 »
4,55	78—114	150—160	» 35 »
4,56	—	—	Die Injektion wird unterbrochen
5	90—108	156—174	
5,8	96—108	160—184	
5,9	102—108	162—170	
5,10	—	—	Die Injektion wird fortgesetzt
5,15	102—104	158—176	Nach 43 cem
5,25	108—114	154—168	» 50 »
5,28	98—102	158—170	» 53 »
5,35	78—90	158—166	» 60 »
5,45	96—102	146—152	Die Injektion wird sistiert
5,50	79—90	140—148	
5,53	90—102	140—166	
5,55	102	138—144	
5,59	108	134—140	

Tabelle 9.

		Vor der Injektion	Nach
Blutdruck in Millimeter Quecksilber	höchster	174	194
	niedrigster	158	134
		<u>16 mm</u>	<u>60 mm</u>
Pulsfrequenz in einer halben Minute	höchste	60	114
	niedrigste	60	48
		<u>No. 0</u>	<u>No. 66</u>

Kurve 5. (Versuch 9.)

Normal

U. 5,18 nach 43 cem Serum.

Schließlich wollte ich in einem letzten Versuch die Injektion von Serum eines Hundes ausprobieren, der an eine nicht zu hohe Morphindosis gewöhnt, aber seit längerer Zeit abstinenter war.

Versuch 10.

Gesunder Hund von 6,4 kg, Tracheotomie, linke Carotis, rechte Jugularis externa. Das injizierte Serum wird durch Zentrifugieren aus dem Blut eines gesunden Hundes von 9,05 kg gewonnen, der, beginnend mit 0,02 g pro die bis zu 0,98 g pro die Morphin hydrochloricum, im ganzen 16,96 g Morphinsalz in 58 Tagen erhalten hatte. Nach zehntägiger Abstinenz wird der Aderlaß an der Vena femoralis ausgeführt.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Puls- frequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blut- druck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
5,55	78	142—164	Normal
6	76	142—164	»
6,10	78	144—164	»
6,11	—	—	Es wird mit der Seruminjektion begonnen
6,14	72	144—164	Nach 3 ccm
6,24	68	142—160	» 13 »
6,29	78—84	146—164	» 18 »
6,37	66—70	136—160	» 26 » wird die Injektion unterbrochen
6,45	66	140—160	
6,52	66	134—155	
6,53	—	—	Die Injektion wird fortgesetzt
6,56	66—72	134—152	Nach 29 ccm leicht arhythmi- scher Puls
7	60—66	132—150	Nach 33 ccm
7,2	66—72	130—150	Nach 35 ccm arhythmischer Puls, der Versuch wird wegen fort- währender rascher Bildung von Coagulis sistiert

Tabelle 10.

		Vor der Injektion	Nach
Blutdruck in Millimeter Quecksilber	höchster	164	164
	niedrigster	142	130
		22 mm	34 mm
Pulsfrequenz in einer halben Minute	höchste	78	84
	niedrigste	76	66
		No. 2	No. 18

Kurve 6. (Versuch 10.)

Normal

U. 7,3 nach 35 ccm Serum.

Wenn man nun die Zahlen und Kurven dieser letzten Versuche mit den früher angeführten vergleicht, scheint mir daraus deutlich hervorzugehen, daß bei gleicher Morphinmenge die Dauer der Morphinabstinenz wenig Einfluß auf die Aktivität des Serums der giftgewöhnten Tiere hat.

Vergleicht man nun den sechsten Versuch mit dem neunten, bei denen die mit Morphin behandelten Hunde im Verhältnis zu ihrem Gewicht fast gleiche Quantitäten Morphin hydrochloricum erhielten, nämlich ungefähr 6 g pro Kilogramm, so scheint es, daß das Serum des Hundes mit dreitägiger Morphinabstinenz die starken Pulsarrhythmien und schweren arteriellen Blutdruckschwankungen schon nach Injektion von ungefähr 3 ccm pro Kilogramm hervorruft, genau wie das Serum des seit 20 Tagen abstinenten Hundes. Ebenso sieht man beim Vergleich des zweiten mit dem achten Versuch, bei denen zwei Hunden mit fast gleichem Gewicht (9,1 und 8,9 kg) 54,12 bzw. 52,97 g Morphin hydrochloricum injiziert wurden, daß das Serum des seit kaum 36 Stunden abstinenten Hundes in fast gleicher Dosis (ungefähr 3 ccm pro Kilogramm) dieselben Kreislaufstörungen hervorruft, wie das Serum des seit drei Tagen abstinenten Tieres. Dieselbe Beobachtung kann man bei einem Vergleich zwischen dem ersten und dem zehnten Versuch machen, bei denen die Hunde fast dieselbe Morphinquantität erhalten hatten und sowohl nach dreitägiger wie nach zehntägiger Morphinabstinenz ein Serum von fast gleicher Aktivität lieferten (ungefähr 6 ccm pro Kilogramm).

Es erscheint demnach zweifellos, daß bei den durch das Serum morphinisierten und abstinenten Tiere hervorgerufenen Kreislaufstörungen ein direkter Zusammenhang zwischen der Aktivität des Serums und der Menge von Morphin, an die das zur Ader gelassene Tier gewöhnt war, besteht; doch erscheint nicht ein solcher Zusammenhang — wenigstens nicht offenbar — zwischen der Aktivität des Serums und der längeren oder kürzeren Dauer der Morphinabstinenz.

Um jedoch jedem Einwand begegnen zu können, schien es mir notwendig, festzustellen, ob auch das Serum von Tieren mit akuter Morphinvergiftung dieselbe Wirkung habe.

Zu diesem Behufe habe ich folgende Versuche ausgeführt.

Versuch 11.

Hund von 8 kg, Tracheotomie, linke Carotis, rechte Jugularis externa. Es wird ihm Serum eines großen Hundes von 15 kg injiziert, dem man

subkutan ungefähr 40 ccm einer 5 0/0 Morphinlösung (2 g) eingespritzt hatte.

Der Aderlaß an der Vena femoralis wird 6 $\frac{1}{2}$ Stunden nach der Injektion ausgeführt, aber schon nach 4 Stunden werden, ebenfalls aus der Vena femoralis, 50 ccm Blut aufgefangen, um festzustellen, ob es noch Morphinum enthalte.

Zwar sind fast alle Autoren einstimmig der Ansicht, daß das Morphin als solches rasch aus dem Blut verschwindet, und in den älteren Versuchen von Orfila¹⁾ und Lassaigne²⁾, den neueren von Marquis³⁾ und Cloetta⁴⁾ und auch in allen von mir zu anderen Zwecken ausgeführten Versuchen zeigt sich ebenfalls, daß es wenige Minuten (höchstens 25) nach der subkutanen Injektion nicht mehr möglich ist, das Morphin im Blute nachzuweisen. Doch ist in diesem besonderen Fall, in dem eine so hohe Dosis Morphin injiziert wurde, der Grund leicht einzusehen, warum ich es für nötig hielt, eine spezielle Untersuchung anzustellen.

Es wurde die folgende Methode eingeschlagen.

Zuerst wurde das Blut mit Acidum tartaricum deutlich angesäuert und im Wasserbad fast bis zum Eintrocknen eingedampft. Dann wurde es mit lauem absoluten Alkohol behandelt und einige Stunden digerieren gelassen. Darauf wird filtriert und der Alkohol bei 45° im Vakuum verdampft. Der Rückstand wird mit warmem Wasser wieder aufgelöst, nochmals filtriert und das Filtrat mit wenigen Tropfen Ammoniak alkalisch gemacht; dann wird es mehrmals mit Amylalkohol in der Wärme extrahiert. Der Amylalkohol wird mit kaltem Wasser geschüttelt, um ihn zu waschen, dann wird er abgegossen und im Wasserbad verdampft. Der Rückstand wird wieder mit lauem, mit Essigsäure angesäuertem Wasser aufgelöst, filtriert und bis zum Eintrocknen verdampft; an dem Rückstand wird die Fröhdesche Reaktion ausgeführt, die absolut negativ ausfällt.

Durch dieses Experiment werden auch für die früheren Versuche etwaige Zweifel zerstört, als ob nach erfolgter Injektion im Blutserum noch Morphin vorhanden sein könnte.

1) Orfila, Allgemeine Toxikologie 1830, Bd. II, S. 46.

2) Lassaigne, Journal de Pharmacie, April 1824.

3) Marquis, Pharmakol. Zeitschr. f. Rußland 1896.

4) Cloetta, Arch. f. experiment. Pathol. u. Pharmak. Bd. 50, 1903.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Puls- frequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blut- druck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
4,32	74—78	156—162	Normal
4,38	72—78	152—156	»
4,42	74—78	152—160	»
4,49	74—78	—	
4,50	—	—	Es wird mit der Seruminjektio begonnen
4,56	72—76	154—156	Nach 6 ccm
5,6	78—78	150—154	» 16 »
5,22	66—70	156—160	» 32 » , der Puls bleibt stets rhythmisch
5,25	72—76	152—160	Nach 38 ccm
5,26	—	—	Die Seruminjektion wird unter- brochen
5,29	66—70	154—158	
5,47	64—72	156—160	Der Puls bleibt rhythmisch
5,48	—	—	Die Injektion wird fortgesetzt
5,56	62—66	160—166	Nach 42 ccm
6,4	66—68	148—158	» 50 »
6,10	66—70	158—160	Die Injektion wird sistiert
6,18	68—72	154—166	

Tabelle 11.

		Vor der Injektion	Nach
Blutdruck in Millimeter Quecksilber	höchster	162	166
	niedrigster	152	148
		10 mm	18 mm
Pulsfrequenz in einer halben Minute	höchste	78	78
	niedrigste	72	62
		No. 6	No. 16

Kurve 7. (Versuch 11.)

Normal

nach 50 ccm Serum.

Aus den Zahlen und Kurven geht demnach hervor, daß bei diesem Versuch weder eine Arrhythmie noch eine stärkere Blutdruckschwankung auftrat, was denn auch vollkommen von dem folgenden Versuch bestätigt wird.

Versuch 12.

Hund von 5 kg, Tracheotomie, linke Carotis, rechte Jugularis externa. Es wird ihm Serum aus der Vena femoralis eines Hundes von 8,6 kg eingespritzt, dem man 25 Stunden vorher auf einmal 26 ccm einer 5% Morphinlösung (1,30 g) injiziert hatte.

Ich werde ein anderes Mal über einige Besonderheiten referieren, die ich bei den Seruminjektionen beobachtete, wenn ich eine akute Vergiftung mit Morphin, aber in dosi refracta angewendet, ausführte.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Puls- frequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blut- druck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
10,32	66—70	126—138	Normal
10,40	66—72	130—140	»
10,46	66—68	124—132	»
10,47	—	—	Es wird mit der Injektion be- gonnen
10,54	66—78	126—136	Nach 7 cem
11,1	66—74	126—134	» 14 »
11,5	68—72	124—132	» 18 »
11,10	72—76	122—132	» 23 »
11,20	72—76	124—132	» 33 »
11,26	74—78	122—130	» 39 »
11,35	74—80	116—122	» 48 »
11,44	82—84	124—130	» 57 » , die Injektion wird sistiert
11,49	80—84	126—130	
11,54	72—76	124—134	

Tabelle 12.

		Vor der Injektion	Nach
Blutdruck in Millimeter Quecksilber	höchster	140	136
	niedrigster	126	116
		14 mm	20 mm
Pulsfrequenz in einer halben Minute	höchste	72	84
	niedrigste	66	66
		No. 6	No. 18

Was mir nun besonders interessant erscheint, ist, daß man bei den mit Morphin behandelten Tieren während der Abstinenzperiode ähnliche Kreislaufstörungen beobachten kann, wie die vom Serum morphinisierten und zeitweilig abstinenter Tiere hervorgerufenen, und zwar sind das schwere Arrhythmien, starke Pulsbeschleunigungen, heftige Blutdruckschwankungen. Diese Störungen werden allmählich schwächer, wenn man den Tieren wieder Morphin gibt, um schließlich ganz zu verschwinden, sobald man eine der früher gewohnten gleiche Tagesdosis injiziert; übersteigt man diese Dosis, so erhält man einen deutlich morphinistischen Puls wie bei einem nicht giftgewöhnten Tier¹⁾.

1) Bei Erwähnung der Kreislaufstörungen infolge von Morphin siehe auch die jüngsten Arbeiten von Patta, Pharmakologische Versuche über ein neues Digitalispräparat. Arch. di Farmac. e scienze aff., Jahrg. XII, Bd. 15, 1913 und E. Andery, Über Morphinwirkung auf die Zirkulation, Arch. f. exper. Path. u. Pharmak. Bd. 72, 1913, S. 331.

Bei dieser Versuchsreihe nahm ich zuerst die Blutdruckkurve normaler Hunde auf, die ich dann an Morphin gewöhnte. An verschiedenen Zeitpunkten während der Morphingewöhnung entzog ich ihnen das Gift für kürzere oder längere Zeit und nahm dann die Blutdruckkurve von neuem auf. Während des Versuchs injizierte ich subkutan Lösungen von Morphin hydrochloricum in steigenden Dosen, bis ich die am letzten Tage der Morphinperiode erreichte Menge überstiegen hatte.

Auszug aus dem Protokoll.

Versuch 13.

Gesunder Hund von 10 kg, ohne Tracheotomie oder Narkose wird die linke Carotis frei präpariert und die normale arterielle Blutdruckkurve aufgenommen. Dann wird das Tier zuerst mit 0,02 g Morphin hydrochloricum pro Tag subkutan behandelt, bei stets steigender Dosis gelangt man allmählich zu 1 g pro die. Bei Unterbrechung der Morphinbehandlung hatte das Tier 19,02 g Morphin hydrochloricum erhalten; das Morphin wird ihm durch 36 Stunden entzogen, dann wird nach vorheriger Tracheotomie die rechte Carotis frei präpariert und die neue Kurve aufgenommen.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Puls- frequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blut- druck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
4./I. 1913	—	—	Normal
4,10	64	134—146	»
4,15	58	140—144	
4,19	60	—	»
4,24	64	132—144	»
4,35	60	130—146	
22./II. 1913	—	—	Nach der Morphinbehandlung
4,48	78—84	126—144	
4,59	78—90	132—148	
5,1	—	—	Subkutane Injektion einer Lösung (0,5 g)
5,5	66—90	120—132	
5,10	72—78	130—142	
5,11	—	—	Der Puls beginnt regelmäßig zu werden
5,20	78	136—142	Es werden weitere 10 ccm derselben Lösung injiziert (0,5 g)
5,30	76	138—144	Der Puls ist rhythmisch
5,31	—	—	
5,38	48	130—150	Subkutane Injektion von weiteren 10 ccm derselben Lösung (0,5 g)
5,47	50	132—148	

Kurve 8. (Versuch 13.)

Versuch 14.

Gesunder Hund von 8 kg. Auch bei diesem Tier wird die linke Carotis ohne Tracheotomie und ohne Narkose frei präpariert und Puls- und Blutdruckkurven unter normalen Bedingungen aufgenommen. Das Tier wird dann an Morphin gewöhnt, beginnend mit einer Dosis von 0,02 g, die langsam ansteigend in 3 Monaten bis 2,3 g pro Tag anwächst. Bei Unterbrechung der Morphinbehandlung waren dem Tier 70,59 g Morphin hydrochloricum eingespritzt worden. Bei der neuerlichen Aufnahme der Blutdruckkurve hatte die Morphinabstinenz drei Tage gedauert.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Puls- frequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blut- druck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
6. I. 1913			
10,3	64	132—148	Normal
10,10	66	132—156	»
10,20	70	132—150	»
10,30	68	136—148	»
10. IV.			
—	102—108	—	Nach der Morphinabstinenz
5,1	—	128—144	Der Puls ist beschleunigt
5,5	—	128—148	
5,7	94—108	—	Es werden 10 ccm einer 10% Lösung von Morphinum hydrochloricum injiziert (1 g)
5,10	90—96	132—144	
5,12	72—78	136—142	
5,15	54—60	136—142	
5,16	—	—	Es werden weitere 10 ccm (1 g) derselben Lösung injiziert
5,20	60—66	132—150	
5,25	66—70	128—148	

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Puls- frequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blut- druck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
5,26	—	—	Es werden weitere 5 cem (0,5 g) derselben Lösung injiziert. Diese Dosis ist etwas höher als die, an welche das Tier gewohnt war
5,30	36—48	128—152	
5,38	36—48	130—152	
5,39	—	—	Es werden weitere 5 cem (0,5 g) derselben Lösung injiziert
5,42	36—42	124—144	
5,48	36—42	128—150	

Kurve 9. (Versuch 14.)

Normal

nach der Morphin-
behandlungU. 5,20, nach 2,50 g Morphin-
hydrochloricum Injektion

Versuch 15.

Hund von 8,8 kg. Zuerst wurde ohne Tracheotomie oder Narkose die normale Blutdruckkurve aufgenommen, dann wird das Tier subkutan mit Morphin behandelt, beginnend mit 0,05 und 110 Tage hindurch langsam ansteigend bis zu 2,75 g pro die am Schlusse des Versuchs. In dem Zeitpunkt, da die Blutdruckkurve nochmals aufgenommen wird, befindet sich das Tier seit 21 Tagen in der Abstinenzperiode und hat vorher im ganzen 86,9 g Morphin hydrochloricum erhalten.

Zeit Uhr	Höchste und niedrigste Puls- frequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blut- druck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
10./X. 1912			
2,10	58	126—144	Normal
2,19	54	124—142	»
2,29	54	124—142	»

Zeit Uhr -	Höchste und niedrigste Puls- frequenz in einer halben Minute	Höchster und niedrigster Blut- druck in Millimeter Quecksilber	Bemerkungen
11./II 1913			
10,12	120—126	90—98	Nach der Morphinbehandlung Sehr kleiner arhythmischer Puls Dem Tier werden subkutan 10 ccm einer 10% Morphidlösung (1 g) eingespritzt
10,22	118—124	84—96	
10,24	—	—	
10,26	120—124	86—96	Es werden weitere 5 ccm der- selben Lösung (0,5 g) einge- spritzt
10,45	116—120	90—98	
10,46	—	—	
10,58	76—80	112—120	Es werden noch 5 ccm derselben Lösung (0,5 g) eingespritzt
11,5	78	114—122	
11,7	—	—	
11,20	72—76	126—130	Es werden noch 10 ccm derselben Lösung (1 g) eingespritzt; damit ist die habituelle Tagesdosis des Tieres um 0,25 g überschritten
11,25	74	128—132	
11,29	—	—	
11,38	72	130—138	
11,45	48—50	130—144	
11,52	50—52	130—144	

Kurve 10. (Versuch 15.)

Ob zwar mir diese Beobachtungen einer Veröffentlichung wert erschienen, können sie doch derzeit nicht mit Sicherheit gedeutet werden, auch weil ich während der vorliegenden Versuche Details beobachten konnte, die weitere Untersuchungen erfordern.

Das einzige, was man vielleicht zwanglos annehmen kann, ist, daß die schweren Störungen der Morphinabstinenz, wenigstens was

den Kreislauf betrifft, nicht das Fehlen des Reizes, den das Morphin auf die Organe ausübt, zur alleinigen Ursache haben können; ein Reiz, an den die Organe und speziell die Elemente des Zentralnervensystemes sich so gewöhnt hätten, daß das Fehlen des Giftes imstande wäre, einen »Defekt in der täglichen Funktion des Organs« (Cloetta) zu bewirken. Denn auch das Serum von mit Morphin behandelten Tieren in der Abstinenzperiode kann fast dieselben Kreislaufstörungen hervorrufen, wenn es normalen, nicht an den Reiz des Morphins gewöhnten Tieren eingespritzt wird.

Jede andere Schlußfolgerung oder Hypothese wäre beim gegenwärtigen Stande der Experimente verfrüht. Darum beschränke ich mich darauf, die beobachteten Fakten kurz zusammenzufassen, die in der Hauptsache folgende sind:

Während die intravenöse Injektion des Serums eines normalen Hundes bei Tieren derselben Gattung keinerlei merkliche Kreislaufstörungen hervorruft, verursacht dagegen das Serum von mit Morphin behandelten Hunden in der Abstinenzperiode konstant Kreislaufstörungen, die durch deutliche Pulsarrhythmien mit Tendenz zur Pulsbeschleunigung und Verminderung des Blutdruckes charakterisiert wird. Diese Schwankungen stehen in direktem Verhältnis zur Morphindosis, an die das Tier gewöhnt war, und treten ebenso deutlich auf, wenn man Serum von morphinisierten Tieren, die schon seit längerer Zeit abstinent sind, einspritzt.

Ähnliche Kreislaufstörungen, wie die infolge der Serumwirkung beobachteten, sieht man bei morphinisierten Hunden in der Abstinenzperiode. Tatsächlich kann man auch bei diesen eine bemerkenswerte Steigerung der Pulsfrequenz, schwere Arrhythmien, arterielle Hypotension konstatieren; alle diese Erscheinungen verschwinden in rascher Folge, wenn man den Tieren wieder Morphin gibt, bis wiederum ein deutlicher Morphinpuls nachzuweisen ist, sobald man die Tagesdosis des Alkaloids, an die das Tier früher gewöhnt war, überschreitet, ganz unabhängig von der Gesamtmenge, die während des Versuchs gegeben wurde.

Es ist ohne weiteres für jedermann ersichtlich, daß bei der Feststellung solcher Tatsachen neue Probleme auftauchen. Ich bin eben im Begriffe sie zu studieren und hoffe, daß sich aus ihnen allgemeingültige Schlüsse werden ziehen lassen.