

**ÜBER DIE
ZERSTÖRUNG VON MORPHIN UND
MORPHINDERIVATEN BEI DER ENT-
WICKLUNG VON HÜHNEREMBRYONEN**



VON DER EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN
HOCHSCHULE IN ZÜRICH
ZUR ERLANGUNG DER
WÜRDE EINES DOKTORS DER NATURWISSENSCHAFTEN
GENEHMIGTE PROMOTIONSARBEIT

VORGELEGT VON

MAX GRÜTER, APOTHEKER
AUS LUZERN

128. Referent: Herr Prof. Dr. C. HARTWICH
 Korreferent: Herr Prof. Dr. E. WINTERSTEIN

LEIPZIG

1915

anderen Untersuchungen fand ich diese Reaktion nicht. Leider sind die verwendeten Substanzmengen viel zu gering gewesen, um irgendwelchen Aufschluß über die Natur dieses Abbauproduktes zu erhalten.

Bisweilen fand Marmé in Darmdejektionen und in Extrakten der Lunge und Leber morphinisierten Hunde, wenn dieselben längere Zeit größere, aber nicht tödliche Dosen von Morphin subkutan erhalten hatten, eine Substanz, die mit Fröhdes Reagens nicht violett, sondern rein blau und dann grün wurde. Bei akuter, tödlicher Vergiftung durch Morphin fand er diesen Körper nicht. Er glaubte, daß es sich um Oxydimorphin handle, dessen Reaktion von Polstorff so angegeben wurde. Donath (43) zeigte dann, daß die Fröhde-Reaktion für Morphin und Oxydimorphin die gleiche ist; somit konnte es sich bei der von Marmé beschriebenen Substanz nicht um Oxydimorphin handeln. Ich habe diese blaue Farbe mit Fröhdes Reagens auch zweimal beobachtet: einmal bei einem während des Aufbewahrens schimmelig gewordenen Ei, das natürlich nicht in die Untersuchungen einbezogen wurde, das andere Mal, als ich reines Morphin mit PbS und H₂S-haltigem Wasser etwa 2 Monate lang mazerierte, um zu sehen, ob bei einer eventuell kolloidalen Lösung des PbS dieses einen Einfluß auf das Morphin haben könnte. Im letzteren Falle handelt es sich sicher, im ersteren sehr wahrscheinlich um Reduktionsprozesse; denn wir kennen eine Reihe solcher Vorgänge, die durch Pilze an anorganischen und organischen Substanzen ausgelöst werden können (44). Vielleicht handelt es sich bei den Befunden von Marmé um ähnliche Vorgänge.

Zusammenfassung.

In befruchtete und bebrütete Hühnereier lassen sich Lösungen von Morphin, Heroin und Kodein einspritzen, ohne daß notwendig dadurch die Entwicklung des Embryo gehindert wird, wenn die Dosis von etwa 2 cg nicht überschritten wird.

Die nach einer besonders minutiösen Technik ausgeführten Alkaloidbestimmungen solcher eingespritzter Eier ergibt folgendes:

Ist der Embryo völlig entwickelt, so ist Heroin immer völlig zerstört, Morphin zwischen 50—100%, Kodein bleibt quantitativ erhalten. Vermehrte O₂-Zufuhr während der Bebrütung bringt auch eine völlige Zerstörung des Morphins.

Ist die Entwicklung nur etwa bis zur Hälfte gelangt und dann der Tod eingetreten, so finden sich sämtliche Alkaloide quantitativ wieder. Daraus folgt, daß es einer gewissen morphologi-

sehen Entwicklungsstufe bedarf, um die beiden Alkaloide zu zerstören.

Der eingespritzte Embryo ist als ein chronisch vergiftetes Individuum zu betrachten. In Analogie mit schon vorhandenen Tatsachen bei chronischer Vergiftung erwachsener Tiere tritt auch hier nur die Zerstörung bei Morphin und Heroin auf, Kodein bleibt unbeeinflusst.

Die Versuche mit vermehrter und verminderter Sauerstoffzufuhr während der Bebrütung, sowie die anderen Ergebnisse sprechen dafür, daß die beschriebene Zerstörung der Alkaloide durch den völlig entwickelten Embryo auf oxydativem Wege erfolgt.

Die Ursache, warum Morphin und Heroin zur Angewöhnung führen, und dabei zerstört werden, Codein und Dionin dagegen nicht, liegt in der Art der Veresterung des Phenolhydroxyls. Daß Heroin am leichtesten zerstört wird, hängt, abgesehen von der größeren Löslichkeit in Wasser und Öl, offenbar damit zusammen, daß die beiden Azetylgruppen im Körper leicht abgespalten werden.

Literatur.

1. Orfila, zitiert bei Tauber. — 2. Marmé, Deutsche mediz. Wochenschrift Bd. 14, 1883. — 3. Tauber, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 27, 1890, S. 336. — 4. Kaufmann-Asser, Biochemische Zeitschr. Bd. 54, S. 161. — 5. Faust, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 44, 1900, S. 217. — 6. M. Cloetta, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 50, 1903, S. 451. — 7. B. Frenkel, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 63, 1910, S. 331. — 8. Ch. Féré, Comptes rendus hebdomadaires des Séances et mémoires de la Société de Biologie, Paris 1894, S. 221. — 9. Derselbe, a. a. O., Paris 1896, S. 239. — 10. Derselbe, a. a. O., Paris 1894, S. 282. — 11. Derselbe, a. a. O., Paris 1895, S. 677. — 12. Derselbe, a. a. O., Paris 1895, S. 271. — 13. Derselbe, a. a. O., Paris 1896, S. 343. — 14. Derselbe, a. a. O., Paris 1899, S. 806. — 15. Jan Tur, a. a. O., Paris 1904, S. 236. — 16. Féré, a. a. O., Paris 1894, S. 346. — 17. Derselbe, a. a. O., Paris 1894, S. 429. — 18. Derselbe, a. a. O., Paris 1894, S. 369. — 19. Derselbe, a. a. O., Paris 1894, S. 490. — 20. Derselbe, a. a. O., Paris 1895, Bd. 47, S. 11. — 21. Derselbe, a. a. O., Paris 1897, S. 512. — 22. Derselbe, a. a. O., Paris 1897, S. 597. — 23. Derselbe, a. a. O., Paris 1897, S. 856. — 24. Derselbe, a. a. O., Paris 1900, S. 471. — 25. Derselbe, a. a. O., Paris 1898, S. 499. — 26. Derselbe, a. a. O., Paris 1898, S. 611. — 27. Derselbe, a. a. O., Paris 1900, S. 681. — 28. Derselbe, a. a. O., Paris 1901, S. 755. — 29. Derselbe, a. a. O., Paris 1899, S. 454. — 30. Derselbe, a. a. O., Paris 1899, S. 713. — 31. Jacques Loeb, Die chemische Entwicklungserregung des tierischen Eies (Berlin, J. Springer 1909). — 32. O. Warburg, Zeitschrift für physiologische Chemie 1908. — 33. W. Ostwald, zitiert bei Loeb. — 34. Burian, Ergebnisse der Physiologie, 5. Jahrgang, 1906, zit. bei Loeb. — 35. R. H. Aders Plimmer und F. H. Scott, The Journal of Physiology, edited by Langley, Vol. 38, 1909, S. 247. — 36. Cl. Bohr und K. A. Hasselbach,