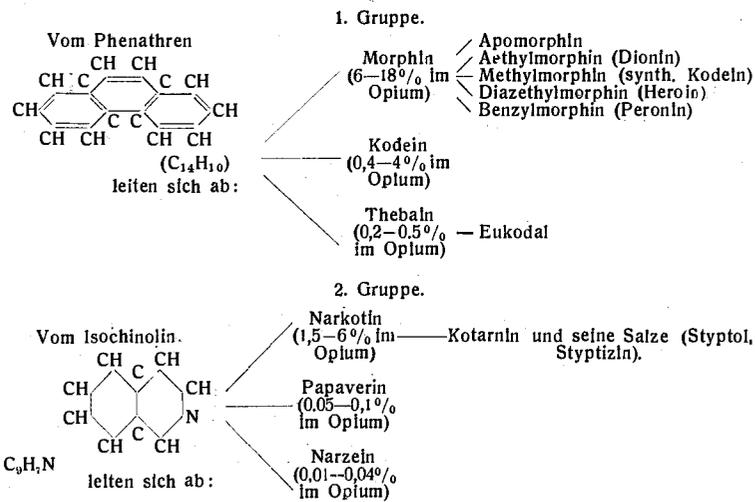


Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität in Berlin.

Ueber Opium und seine Präparate.

Von Priv.-Doz. D. G. Joachimoglu.

Um die Wirkungen einer Droge zu verstehen, müssen wir uns zuerst fragen, welche wirksamen Stoffe darin enthalten sind. Aus der Analyse der Wirkung dieser Körper werden sich in den meisten Fällen die pharmakologischen Eigenschaften der betreffenden Droge herleiten lassen. Ob es ratsam sein wird, Drogen in der Therapie durch chemisch reine Stoffe zu ersetzen, hängt davon ab, ob ihre Chemie vollständig erforscht ist oder nicht. Bei den Digitalisdrogen z. B. sind wir noch nicht so weit. Man darf aber nicht dieses Ziel aus den Augen verlieren. Im Gegensatz zu den Digitalisblättern sind wir bei der Opiumdroge über ihre chemische Zusammensetzung ziemlich gut unterrichtet. Seitdem der Apotheker Sertürner im Jahre 1806 aus dem Opium das Morphin isoliert hat, ist bis heute eine große Reihe von weiteren Opiumalkaloiden bekannt geworden. Die meisten von ihnen kommen in so geringen Mengen im Opium vor, daß wir sie vernachlässigen können. Es wird genügen, wenn wir uns hier mit den sechs Alkaloiden Morphin, Narkotin, Kodein, Papaverin, Narzein und Thebain beschäftigen. Wenn auch die chemische Konstitution aller dieser Verbindungen noch nicht restlos aufgeklärt worden ist, so wissen wir, daß sie Derivate zwei verschiedener organischer Ringsysteme darstellen. Folgendes Schema soll darüber Auskunft geben. Es sind dabei einige Derivate der Opiumalkaloide, die therapeutisch angewandt werden, berücksichtigt worden.



Es hat sich nun gezeigt, daß die Alkaloide der I. Gruppe den Tonus der glatten Muskulatur verschiedener Organe (Gefäße, Blase, Uterus usw.) erhöhen können, während die der II. Gruppe eine Erschlaffung dieser Organe hervorrufen. Diese hauptsächlich von Pal und Popper vertretene Ansicht hat eine besondere Bedeutung erlangt für das Verständnis der Wirkung der Opiumalkaloide auf den menschlichen Darm. Es scheint in der Tat, daß sie für den Darm von Hunden und Kaninchen zutrifft, während z. B. am isolierten Meerschweinchendünndarm nach den Untersuchungen von P. Trendelenburg die 3 Phenatrendervative Morphin, Kodein und Thebain lähmend wirken und von den Isochinolinderivaten das Narkotin eine lähmende Wirkung nicht zeigt. Wie sich der Darm von Menschen gegenüber den Opiumalkaloiden im einzelnen verhält, ist experimentell noch nicht genügend erforscht. Nach P. Trendelenburg verhält sich der Meerschweinchendünndarm wie der menschliche, und es ist interessant, daß dieser Autor durch Opium und Morphin eine Lähmung beobachtet hat. Noch in der Konzentration 1:100 Millionen war Morphin am isolierten Meerschweinchendarm wirksam. Jedenfalls zeigen diese Untersuchungen, daß wir auf Grund der chemischen Konstitution eine allgemein gültige Einteilung der Opiumalkaloide vorläufig nicht machen können. Eine Schematisierung erweist sich auch hier als nicht durchführbar.

Das komplizierte Gebilde, welches wir Organismus nennen, läßt sich schematisch behandeln. Bei allen Ueberlegungen, die wir zur Lösung der Frage der Abhängigkeit der pharmakologischen Wirkung von der chemischen Konstitution machen, müssen wir berücksichtigen, daß diese Wirkung eine Reaktion zwischen dem Pharmakon und dem Protoplasma darstellt. Ist nun die Konstitution des Pharmakons bekannt, so bleibt das lebende Protoplasma immer noch ein unbekanntes X, und was für das eine Protoplasma gilt, ist für ein anderes eben nicht gültig. Dafür ließe sich eine große Anzahl von Beispielen anführen.

Zum Verständnis der Wirkung der Opiumpräparate wird es zweckmäßig sein, die Pharmakologie der einzelnen Alkaloide ganz kurz zu besprechen. Zunächst das Hauptalkaloid, das Morphin.

Morphin ist ein Gift des Zentralnervensystems. Die Wirkung ist aber hier verschieden von der Wirkung der Schlafmittel aus der Methanreihe (Chloralhydrat, Urethan, Sulfonal usw.). Bei diesen Mitteln haben wir eine Lähmung des Zentralnervensystems in der Reihenfolge Großhirn, Rückenmark, Medulla oblongata, während wir bei Morphin die Reihenfolge Großhirn und dann Medulla oblongata, insbesondere Atemzentrum antreffen und eine Lähmung des Rückenmarks hier nicht beobachtet wird. Wir haben sogar bei verschiedenen Laboratoriumstieren eine Steigerung der Reflexe wie bei Strychnin. Die Wirkung des Kodeins und noch mehr des Thebains entspricht vollkommen der Wirkung des Strychnins. Was das Morphin so wertvoll für die Medizin gemacht hat, ist die Tatsache, daß bei der Lähmung des Großhirns die Zentren der Schmerzempfindung ganz besonders beeinflusst werden. Wollen wir durch die Narkotika der Fettreihe Analgesie hervorrufen, so müssen die Dosen so groß gewählt werden, daß eine vollständige Lähmung des Großhirns eintritt. Bei Morphin haben wir dagegen, lange bevor andere Zentren des Zentralnervensystems beeinflusst sind, eine Aufhebung der Schmerzempfindung. Wir kennen sonst kein Mittel, das dem Morphin in dieser Hinsicht gleichkommt, und wir wären während des Krieges nicht in der Lage gewesen, ein Ersatzmittel für dieses wertvolle Mittel anzugeben, wenn uns der Bezug des Opiums aus Kleinasien nicht möglich wäre. Glücklicherweise waren die Handelswege nach der Türkei während des Krieges offen. — Ein anderes Zentrum, das gegen Morphin besonders empfindlich ist, ist das Atemzentrum. Im ersten Stadium dieser Wirkung haben wir eine Abnahme der Frequenz, während Inspiration und Expiration ausgiebiger werden. Wird die Erregbarkeit des Atemzentrums weiter herabgesetzt, so kann dies zu bedrohlichen Erscheinungen führen, und die Todesursache ist bei Morphinvergiftung Lähmung des Atemzentrums. Die Wirkung auf den Magen besteht darin, daß seine Entleerung, wie Magnus gefunden hat, verzögert wird. Der Speisebrei verläßt den Magen nicht nach 2–3 Stunden, sondern bleibt im Fundus ventriculi 8–12 Stunden. Auf diese Wirkung haben wir zum Teil die

stopfende Wirkung des Morphins und des Opiums zurückzuführen. Daneben scheint aber die oben erwähnte lähmende Wirkung des Morphins auf den Darm von Bedeutung zu sein. Auch andere Organe mit glatter Muskulatur, wie Blase usw., können durch Morphin eine Herabsetzung ihres Tonus erfahren.

Kodein wirkt weniger narkotisch als Morphin, zeigt aber eine stärkere Beeinflussung des Hustenzentrums. Dionin und Peronin wirken ähnlich. Narkotin ist insofern wichtig, als es die Wirkung des Morphins zu potenzieren vermag. Papaverin setzt den Tonus der glatten Muskulatur herab und bedingt eine Erweiterung der Gefäße, was bei Hypertonie, Angina pectoris usw. therapeutisch wertvoll ist. Das Papaverinmolekül enthält eine Benzylgruppe. Man hat (Macht in Baltimore) seine Wirkung auf diese Gruppe zurückgeführt und andere Benzylverbindungen, wie Benzylalkohol und Benzylbenzoat, an Stelle von Papaverin benutzt. Vor einiger Zeit hat Pal ein als „Akineton“ bezeichnetes Präparat empfohlen, welches ein Alkalisalz des Phthalsäuremonobenzylamids darstellt. In Dosen von 0,5–1,0 wird es bei spastischen Zuständen angewandt.

Aus dem Gesagten geht hervor, daß die Opium- und Morphinwirkung nicht identisch sein kann. Daß das Opium stärker stopfend wirkt als Morphin, ist zum Teil darauf zurückzuführen, daß die Resorption der Alkaloide aus der Droge langsamer vor sich geht als aus reinen Alkaloidlösungen. Das bedingt ein längeres Verweilen der Alkaloide im Darm. Es unterliegt aber keinem Zweifel, daß die Verschiedenheit der Wirkung des Morphins und Opiums zum Teil auf die Nebenalkaloide zurückzuführen ist. Eukodal ist ein aus Thebain hergestelltes Präparat, das man an Stelle von Morphin empfohlen hat. Es scheint einige Vorzüge zu besitzen, aber auch hier kann Gewöhnung eintreten, und wir haben einen Eukodalismus genau so wie einen Pantoponismus.

Um die im Opium vorkommende Kombination der Alkaloide auch subkutan anwenden zu können, hat Sahli das Pantopon eingeführt, ein Präparat, welches aus den salzsauren Salzen der Opiumalkaloide besteht. Dieses Präparat spielt bekanntlich in der Therapie eine große Rolle und hat zur Einführung vieler ähnlicher Präparate geführt, die sich vom Pantopon zum Teil nur durch die Verschiedenheit des geschützten Namens unterscheiden. Es seien erwähnt Glykopen, Glykomekon, Totopon, Holopon, Pavon usw. Es ist klar, daß lediglich merkantile Gründe zur Einführung einer so großen Anzahl von pantoponähnlichen Präparaten geführt haben. Von einigen dieser Präparate, wie z. B. von Pavon, ist behauptet worden, daß das Atemzentrum in therapeutischen Dosen nicht beeinflusst wird. Es ist unwahrscheinlich, daß man die Wirkung des Morphins (Pavon enthält 25% Morphin) durch Kombination mit anderen Nebenalkaloiden aufheben kann. Experimentell ist von Pohl nachgewiesen, daß Pavon eine Verlangsamung der Atmung hervorruft, und es empfiehlt sich, ähnlichen Behauptungen bezüglich der Vorzüge neuer Opiumpräparate mit größter Skepsis zu begegnen.

Narkophin ist ein Doppelsalz von Morphin und Narkotin mit Mekonsäure. Wie oben gesagt, soll hier das Narkotin die Wirkung des Morphins verstärken. Dieses Präparat hat den Vorzug, daß seine Zusammensetzung konstant ist, während bei anderen Präparaten (Pantopon usw.) der Alkaloidgehalt je nach dem Opium, welches zur Herstellung gedient hat, verschieden ist. Laudanon ist ein Gemisch verschiedener Opiumalkaloide. Eine Ampulle von Laudanon I enthält 0,01 Morphin, 0,001 Kodein, 0,002 Papaverin, 0,0005 Thebain, 0,0005 Narzein. Eine Ampulle von Laudanon II enthält: 0,01 Morphin, 0,002 Narkotin, 0,001 Kodein, 0,001 Papaverin, 0,0005 Thebain, 0,001 Narzein. Ist die Beurteilung der Wirkung eines Arzneimittels am Krankenbett sehr schwierig, so werden die Schwierigkeiten außerordentlich groß, wenn wir gleichzeitig mehrere Pharmaka applizieren, wie es hier der Fall ist.

Morphin wäre ein noch wertvolleres Arzneimittel, wenn es nicht die unangenehme Eigenschaft der Gewöhnung hätte. Es ist bekannt, daß der Morphinismus wie auch der Kokainismus während und nach dem Kriege ganz enorm zugenommen haben. Dem wissenschaftlich denkenden Arzt ist es klar, daß man einen Menschen, der Sklave des Morphins geworden ist, mit einem Arzneimittel nicht heilen kann. Gegen solche Zustände, wie auch gegen den Alkoholismus, ist kein Kraut gewachsen. Aus diesen Gründen muß man alle Mittel, die gegen Morphinismus empfohlen werden, äußerst vorsichtig beurteilen. Besonders gefährlich sind einige Geheimmittel. In dem Antimorphin Fromm, das Tinctura Colombo, Wein, Chinin und andere Stoffe enthalten soll, ist Morphin nachgewiesen worden. Ein anderes Antimorphin besteht aus einer Lösung von Dinatriumphosphat. Auch im Nikolizin, einem bei Morphinismus empfohlenen Mittel, ist Morphin nachgewiesen worden. Eumekon enthält 1,5% salzsaures Morphin. Trivalin enthält Morphin, Kokain und Koffein. Gegen solche Auswüchse der Arzneimittelindustrie haben wir nur eine Waffe, und das ist die gründliche Ausbildung der Aerzte in der experimentellen Pharmakologie.

Man hat auch mit gesetzlichen Mitteln versucht, den Mißbrauch von Morphin einzuschränken. Zunächst ist darauf hinzuweisen, daß Morphin und seine Derivate im Verzeichnis C. der „Vorschriften über die Abgabe stark wirkender Arzneimittel“ enthalten sind, d. h. ihre wiederholte Abgabe darf nur auf jedesmal erneute ärztliche Anweisung erfolgen. Inzwischen ist am 31. XII. 1920 ein Gesetz zur Ausführung des Internationalen Opiumabkommens vom 23. I. 1912 erlassen worden. Nach diesem Gesetz unterliegen Morphin, Opium, Heroin, Kokain usw. hinsichtlich der Ein- und Ausfuhr, Herstellung

und Verarbeitung einer behördlichen Aufsicht. Nur Personen, welche eine besondere Erlaubnis haben, und Apotheker dürfen diese Präparate erwerben. Dazu ist ein Bezugschein erforderlich, der von einer unter Aufsicht des Reichsgesundheitsamtes stehenden Opiumstelle erhältlich ist. Das Gesetz ist am 1. 1. 1921 in Kraft getreten. Es ist zu hoffen, daß es wesentlich dazu beitragen wird, den Schleichhandel mit diesen Alkaloiden einzuschränken.

Die Mitarbeit der Aerzte ist zur Bekämpfung des Morphinismus unerläßlich. Schematisch darf man diese so wertvollen, daneben aber so gefährlichen Mittel nicht verordnen. Bei jeder Morphinspritze denke der Arzt daran, daß sie zum Morphinismus führen kann.

In wirtschaftlich so schwierigen Zeiten muß sich der Arzt auch mit den Preisen der von ihm verordneten Mittel beschäftigen. Die Opiumpräparate gehören zu den teuersten Arzneimitteln, da ja das Rohprodukt aus dem Auslande bezogen werden muß. In der nachstehenden Tabelle habe ich die Preise für einige Präparate zusammengestellt, und zwar auf Grund der Arzneitaxe 1921, II. Ausgabe. Dabei ist nur der Materialpreis berücksichtigt. Dazu kommen, je nach der Art der Verordnung, Zuschläge für das Dispensieren usw.

	Preis für 1 g
	M.
Pulv. Ipecacuanh. opiat.	— 25
Opium pulv.	1,60
Extrakt. Opii	3,—
Tinct. Opii simpl.	— 25
Tinct. Opii crocata	— 55
Papaverin. hydrochlor.	2,95
Morphinum hydrochlor.	12,80
Diacetylmorphin. hydrochlor. (Heroin)	17,50
Paracodin bitartaricum	33,—
Eukodal	38,75
Aethylmorphin. hydrochlor.	15,—
Dionin	18,80
Codeonat	3,—
Narcophin	11,35
Laudanon	12,50
Pantopon	27,50

Vergleicht man nun den Preis des Morphins mit dem des Pantopons, so ergibt sich Folgendes: Pantopon wird in doppelt so großer Dosis verordnet als Morphin. Da nun der Preis des Pantopons etwa das 2fache des Morphinpreises beträgt, so wird für eine Dosis Morphin, wenn man es durch die entsprechende Dosis Pantopon ersetzen will, etwa das 4fache bezahlt werden müssen. In manchen Fällen wird man vielleicht für die subkutane Applikation das Pantopon und ähnliche Präparate nicht entbehren können. Wenn es sich um die Applikation per os handelt, so glaube ich, daß man in allen Fällen diese teuren Präparate durch Tinct. Opii simplex usw. vollkommen ersetzen kann.