

1418.

Beiträge zur Kenntniss  
der Chinidin- (Conchinin-) Resorption

nebst Berücksichtigung  
seines forensisch-chemischen Nachweises.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

**Doctors der Medicin**

verfasst und mit Bewilligung

Einer Hochverordneten Medicinischen Facultät der Kaiserl.  
Universität zu Dorpat

zur öffentlichen Vertheidigung bestimmt

von

**Alexander Hartge,**

Arzt.

Ordentliche Opponenten:

Docent Dr. C. Dehio. — Prof. Dr. A. Vogel. — Prof. Dr. G. Dragendorff

Biblioth.  
Academ.  
Dorpat.

Dorpat.

Druck von H. Laakmann's Buch- und Steindruckerei.

Gedruckt mit Genehmigung der medicinischen Facultät.  
Dorpat, den 19. Mai 1884.

Nr 213.

Decan: Stieda.

Meinen Brüdern

in Dankbarkeit.

D 7572

Die vorliegende Arbeit entstand zum grössten Theil im pharmaceutischen Institut zu Dorpat, und spreche ich Herrn Prof. Dr. G. Dragendorff, dem Director desselben, meinen aufrichtigen Dank aus für seine freundliche Anleitung.

Die Herren Prof. Dr. F. Hoffmann und A. Vogel, deren Assistent zu sein ich die Ehre habe, ersuche ich an dieser Stelle, gleichfalls meinen Dank anzunehmen für die während meiner Thätigkeit auf der medicinischen Klinik mannigfach gebotene Anregung.

---

Selten dürfte wohl ein Fall zur Begutachtung einem Gerichtschemiker vorgelegt werden, wo in Folge leichtsinniger Verordnung der Chinaalcaloide von Seiten des Arztes langdauernde Störungen beim Menschen resultirten, oder wo man in Folge übermässigen Gebrauchs dieser Mittel bedenkliche Zustände eintreten sah. Eher könnte die Frage zur Entscheidung gelangen, ob ein Medicament eine entsprechende Menge Chinin enthalte oder nicht, oder ob im gegebenen Fall Chiningebrauch bei einer Vergiftung auszuschliessen sei. Denn wenn die Chinaalkaloide auch nicht zu den eigentlichen Giften im strengsten Sinne des Wortes gerechnet werden können, so werden sie ihrer hohen medicinischen Bedeutung wegen doch immer nicht allein das Interesse der Chemiker und Pharmacologen, sondern auch das der forensischen Chemie in Anspruch nehmen; denn für den Gerichtschemiker kann es sich oft darum handeln, den Gebrauch dieser Alcaloide einerseits stricte negiren, im andern Falle wieder ihre Unschädlichkeit hervorheben zu müssen.

Das Chinidin <sup>1)</sup> wurde bereits im Jahre 1833 von Henry und Delondre beobachtet, aber später irrthümlich von ihnen für Chininhydrat gehalten. Der eigentliche

---

1) Husemann: Die Pflanzenstoffe, Berlin 1883, giebt ein ziemlich vollständiges Literaturverzeichniss über das Chinidin.

Entdecker desselben ist van Heyningen 1848, der es Betachinin nannte; später wurde es von Pasteur, der die jetzt übliche Bezeichnung wählte, Chinidin, von andern Autoren Chinotin, Cinchotin (Hlasiwetz), Pitayin, von Kerner zur Unterscheidung gewisser Chinidinsorten des Handels  $\beta$ -Chinidin genannt. Hesse schlug zur Vermeidung jedes Irrthums den Namen Conchinin vor. Das Chinidin von Winkler, Leers und Hesse wird jetzt nach Pasteur fast allgemein Cinchonidin genannt. Im Jahre 1877 trat in Amsterdam ein chinologischer Congress zusammen, welcher ein für allemal die Bezeichnung Chinidin sanctionirte, sodass jetzt fasst in allen Pharmacopoeen dieser Name vorwaltet. Nach Koch und Hesse findet sich das Chinidin in allen gegenwärtig in den Chininfabriken verarbeiteten echten Chinarinden, insbesondere in den Pitoyarinden, die nach letzterem bis zu 1,6 % davon enthalten, ausserdem in *Cinchona amygdalifolia*, *C. ovata*, *C. calisaya*.

Das Chinidin ist eine dem Chinin isomere tertiäre Diaminbase von der Formel  $+ 2(C_{20}H_{24}N_2O_2) + 5H_2O$ . Es krystallisirt in grossen, glasglänzenden, vierseitigen Prismen und besitzt einen sehr bitteren Geschmack. In Wasser ist es schwer löslich, weniger schwer in Petroläther, Weingeist, Aether, leicht in Chloroform, Schwefelkohlenstoff, Benzol und siedendem Alcohol. Die Lösungen des Chinidins lenken die Ebene des polarisirten Lichts nach rechts ab. In mit Säuren versetztem Wasser ist es unter Bildung von Chinidinsalzen leicht löslich, letztere fluoresciren in ihren Lösungen schön blau, wie Chininsalze. Es giebt zwei Reihen von Chinidinsalzen, neutrale und saure

Das zu therapeutischen Zwecken bis jetzt ausschliesslich angewandte Präparat ist das neutrale schwefelsaure Chinidin  $2(C_{20}H_{24}N_2O_2)H_2SO_4 + 2H_2O$ , krystallisirt in

langen weissen zarten Prismen, ist nach Hesse in 108 Theilen Wasser von 10° C., nach Kerner in 98–110 Theilen Wasser von 15° C. löslich, leicht ist es in Chloroform löslich und hinterbleibt nach dem Verdunsten des Chloroforms in amorphem Zustande.

Das Chinidin theilt mit dem Chinin auch die Eigenschaften, sich mit Chlorwasser und Ammoniak grün (Talleiochinreaction) und mit Chlorwasser, Blutlaugensalz und Ammoniak roth zu färben. In seinem Verhalten zu genau neutralisirten Lösungen von Jodkalium unterscheidet es sich von allen andern Chinaalcaloiden.

Das Chinidin ist mehrfach Gegenstand eingehender Betrachtungen gewesen. Die früheren Arbeiten mit Chinidinum sulfuricum des Handels und namentlich die Bernatzik'schen<sup>1)</sup> pharmacologischen Betrachtungen beziehen sich in Folge der bestehenden Confusion der Nomenclatur möglicherweise auf das Sulfat des Cinchonidins.

Physiologisch steht Chinidin in Bezug auf die Erzeugung von Convulsionen nach Laborde<sup>2)</sup> dem Chinin näher als eine andere Chinabase. Nach Byasson<sup>3)</sup> geht Chinidin wie die anderen Chinaalcaloide bei Dosen von 1,0 zu 45 % in den Harn über und wird in circa 42 St. eliminirt. Ueber Byasson's Angaben kann ich mir kein Urtheil erlauben, da mir seine Methode, nach welcher er den Procentgehalt des Alkaloids im Urin berechnete, nicht zugänglich gewesen. Auch lässt sich aus den Daten Byasson's nicht mit Sicherheit entnehmen, in wie weit danach beobachtete merkliche Abnahme der Harnmenge und Zunahme der Stick-

1) Wiener med. Wochenschrift 1867, 102 u. 103

2) Bull. Soc. Thér. 1883 (Husemann).

3) citirt nach Husemann.

stoffausscheidung zufällig (in Folge gleichzeitig eingetretener Diarrhoe) oder wesentlich ist.

Die grösste Aufmerksamkeit hat begreiflicherweise die antipyretische Wirkung der Chinidinsalze beansprucht und ist diese Eigenschaft mit Sicherheit als denen des Chinins ausserordentlich nahestehend nachgewiesen worden.

Die ersten Versuche in dieser Hinsicht veranstaltete Wunderlich im Jahre 1855 auf der medicinischen Klinik in Leipzig. Er empfiehlt in der zweiten Auflage seines Handbuches das neutrale schwefelsaure Chinidin als „ein dem Chinin an Wirksamkeit fast vollkommen gleichstehendes Präparat“. Diese Empfehlung ist in viele Handbücher übergegangen. Nach Versuchen, welche in Madras an 376 Malariakranken (grösstentheils Quotidiana) auf Veranlassung der ostindischen Regierung angestellt wurden, wurden 365 geheilt. Aehnliche Resultate hat Macchiavelli<sup>1)</sup> 1875 bei Malaria in den italienischen Militärhospitälern erlangt. Strümpel<sup>2)</sup> hat Chinidin bei Abdominaltyphus, Erysipelas, Puerperalfieber und Pneumonie dem Chinin in der Wirkung gleichstehend gefunden. Auf hectisches Fieber scheint der Effect unbedeutend; als Nebenerscheinungen schildert er Ohrensausen selten, dagegen häufig Erbrechen. Aehnliche günstige antipyretische Effecte erhielt auch Ziemssen in München. Steffen<sup>3)</sup> urtheilt über Chinidin bei Kindern nicht besonders günstig, da es bei bestehender Herzschwäche Oedem und Anasarka hervorrufen könne.

Ueber den forensisch-chemischen Nachweis des Chinidins sowie über dessen Vertheilung im Thierkörper finden

1) Il sulfato di conchinina nelle infezione da malaria nuovo contributo del dottor Macchiavelli Pavlo Milano 1878.

2) Berl. kl. Wochenschrift 46, 1878.

3) Jahrb. Kinderheilk. 18, 171.

wir, meines Wissens in der Literatur der Chinaalcaloide nichts von Belang. Die Annahme, dass das Chinidin sich analog den übrigen Chinaalcaloïden verhalten müsse, liegt sehr nahe, umso mehr gilt es, im Anschluss an die Arbeiten Kerner's<sup>1)</sup> über das Chinin und Johansson's<sup>2)</sup> über das Cinchonin, die bestehende Lücke auszufüllen.

Zur Abscheidung des Alcaloids aus den Organen und Excreten bediente ich mich der Methode von Dragendorff<sup>3)</sup> Anfangs wurde daher immer das Benzin zur endgiltigen (alkalischen) Ausschüttelung verwandt, später das Chloroform, nachdem dieses die Eigenschaft documentirt hatte, leichter als das Benzin das Alcaloid aufzunehmen. Bevor die geeigneten Präparate aus Deutschland arrivirt, experimentirte ich mit demselben reinen Alcaloid aus der Sammlung des pharmaceutischen Institutes, welches auch Hilbig<sup>4)</sup> bei seinen Arbeiten benutzt hatte, später, wo von Chinidinum sulfuricum die Rede ist, mit dem von Jobst aus Stuttgart bezogenen neutralen schwefelsauren Salz, mit dem Strümpel seine Versuche an Fiebernden anstellte. Zum Vergleich standen mir in grosser Auswahl Präparate aus der Zimmer'schen Fabrik in Frankfurt a. M. zu Gebote, welche ich der ausserordentlichen Liebenswürdigkeit und Munificenz des Herrn Dr. G. Kerner verdanke. Zur Auflösung der Verdunstungsrückstände benutzte ich immer eine verdünnte Schwefelsäure 1:50 oder 1:80.

Um später zu einem annähernden Urtheil über die Menge des in Untersuchungsobjecten vorhandenen Chini-

1) Pflüger's Archiv-III. pag. 93—166.

2) Beitrag zur Cinchoninresorption. Inaug.-Dissert. Dorpat 1870.

3) Die gerichtl.-chemische Ermittlung von Giften. St. Petersburg 1876. p. 221—224.

4) Inaug.-Dissert. Dorpat 1880.

dins gelangen zu können, prüfte ich die Empfindlichkeit der Gruppenreagentien Chinidinlösungen gegenüber. Schwach mit Schwefelsäure versetzte Lösungen von Chinidin in Wasser im Verhältniss von 1:20000; 1:10000; 1:5000; 1:1000; 1:500; 1:200 wurden mit unten folgenden Reagentien behandelt, wobei dieselben nach ihrer Energie, mit der sie Trübungen oder Niederschläge bewirkten, geordnet sind. 1. Jodkalium, 2. Kaliumquecksilberjodid, 3. Pikrinsäure, 4. Kaliumwismuthjodid, 5. Phosphormolybdänsäure, 6. Goldchlorid, 7. Kaliumkadmiumjodid, 8. Phosphorwolframsäure, 9. Gerbsäure, 10. Bromkalium, 11. Quecksilberchlorid, 12. Platinchlorid, 13. Kaliumbichromat, 14. Ferrocyankalium, 15. Jodkalium.

Die Gruppe 1—3 präsentirt sehr empfindliche Reagentien, 11—15 erst bei bedeutenderer Concentration der Chinidinlösung wirkende, zwischen beiden liegen successive die übrigen. An der Hand dieser Reactionen kann man ungefähr die Menge des vorhandenen Alcaloids bestimmen. Die Pikrinsäure beispielsweise bewirkt schon bei Gegenwart von circa 0,000005 Chinidin in einem Tropfen Wasser eine erkennbare Trübung. Die beiden bekannten Farbenreactionen, von denen ich die grüne einfach mit GR, die rothe mit RR bezeichnen will, erweisen sich als gleich scharf unter einander, dagegen ungefähr vier mal schwächer als eine deutliche Reaction mit der Pikrinsäure.

Von den Niederschlägen und Trübungen ist zu bemerken, dass nur die Pikrinsäure und das Jodkalium einen krystallinischen in Wasser unlöslichen oder schwer löslichen Niederschlag hervorrufen. Bei der Pikrinsäure erweist er sich als moosförmiges Gebilde, aus dem sich bald rhombische tafelförmige Krystalle abscheiden. Im Niederschlag des Jodkalium treten erst nach einigen Tagen gelbe durch-

scheinende Krystalle auf. Ferrocyankalium giebt auch schöne Krystalle, ist aber seiner schwachen Wirkung wegen nicht zu gebrauchen. Alle übrigen Reagentien bewirken amorphe Fällungen oder in Wasser leicht lösliche krystallinische Gebilde. Zieht man noch in Erwägung, dass Jodkalium das schwächste Reagens dieser Reihe ist, die Pikrinsäure eines der stärksten, so wird man unfraglich letzteren der ersten Platz in den Gruppenreagentien zum Nachweis des Chinidins einräumen.

Die Niederschläge mit Pikrinsäure, welche sich gleich beim ersten Versuch als etwas besonderes präsentirten, wurden einer nähern Controlle unterzogen, umsomehr als späterhin diese Krystallformen zum Nachweis auch minimaler Spuren von Chinidin oder seines Zersetzungsproductes herangezogen werden. Zu diesem Behufe behandelte ich obige Chinidinlösungen wiederum mit Pikrinsäure und beobachtete die Niederschläge unter dem Mikroskop. Bei den Lösungen 1:1000, 1:5000 und 1:10000 sieht man anfangs nur schöne moosförmige und drusenartige Gebilde, 1:20000 weist nur amorphe Massen auf. Beim Stehen an der Luft scheiden sich jedoch allenthalben binnen kurzem rhombische Tafeln oder tafelförmige Krystalle aus. Sie besitzen eine schöne Wirkung aufs polarisirte Licht und lösen sich nicht in Wasser, sie bestehen demnach aus einer Verbindung der Pikrinsäure mit dem Chinidin,

Nach dem Vorgange Godéffroy's<sup>1)</sup> und Schrage's<sup>2)</sup> musste auch die Einwirkung des Jodkalium und Rhodankalium einer Prüfung unterzogen werden. Chinidinum sulfuric. wurde zu diesem Zwecke in verschiedenen Portionen —

1) Zeitschrift des allg. österreichischen Apothekervereins 1878.  
2) Archiv für Pharmacie 1874 und 1878.

gelöst in Alcohol 96° 1 : 1000 — mit einem Tropfen Salzsäure versetzt, auf Uhrschälchen verdunstet, der Rückstand in Wasser aufgelöst; hierzu Lösungen des Jodkalium und Rhodankalium (1 : 1 Wasser) hinzugefügt riefen Niederschläge hervor. 0,00005 Chinidin gaben eine eben wahrnehmbare Trübung mit beiden Reagentien. Dies ist die untere Grenze, von der nach oben die Niederschläge gradatim stärker werden, besonders auf Zusatz des Rhodankalium.

Die Niederschläge mit Jodkalium, anfangs farblos, nehmen allmählig einen gelblichen Farbenton an, und erweisen sich als drusige Gebilde oder als rhombisch zugespitzte Nadeln, welche stellenweise in Drusenform angeordnet sind, sie sind ähnlich den Abbildungen Godeffroy's. In Wasser sind sie sehr schwer löslich.

Rhodankalium ruft einen rosa gefärbten, stärkern Niederschlag hervor als Jodkalium, mikroskopisch besteht er aus sphärokrystallinischen Massen, ähnlich den Zeichnungen Schrage's, andere Partien ähneln wieder den Angaben Godeffroy's. Auch diese Krystallformen sind in Wasser sehr schwer löslich.

Ihrer schweren Löslichkeit wegen können diese krystallinischen Niederschläge als Verbindungen des Jodkalium, respective Rhodankalium mit Chinidinum sulfuric. angesehen werden.

Die Feinheit beider Reactionen ist zum mindesten eine zehnmal geringere als die mit Pikrinsäure.

Chinidinum pur., ebenso bearbeitet, gab mit Jodkalium auf dem Uhrgläschen mitunter erst nach einiger Zeit gelbliche Massen, welche hier aus schwerlöslichen rhombischen Krystallen und mit in Wasser leicht löslichen Würfeln (Jodkalium) gemengt sind. Mit Rhodankalium traten Drusen und Nadeln in grosser Anzahl auf, und lösten sich leicht

in Wasser. Letztere Formen präsentirten demnach keine Verbindungen mit dem Chinidinum purum. Allerdings traten auch bei Anwendung sehr geringer Mengen Chinidin nach Verdunstung des überschüssigen Wassers überall allmählich Trübungen auf, welche aber dann auf die sich ausscheidenden leicht löslichen Krystalle des Jodkalium und Ferrocyankalium zu beziehen waren.

Die Versuche mit Jodkalium und Rhodankalium konnten späterhin leider nur da in Ausführung gebracht werden, wo die Auszüge genügend reichhaltig waren. Nur in seltenen Fällen wurde nach der Behandlung mit Pikrinsäure, Darstellung der Farbenreactionen, kurz, nach dem positiven Nachweis des Alcaloids noch so viel Material erübrigt, um damit andern Fragen näher treten zu können.

An diese Voruntersuchungen schliessen sich einige zufällige Entdeckungen:

Eine Lösung von 0,1 Chinidin pur. in 2 Cc. Chloroform (1 : 20) behufs Fluoreszenzbeobachtung gemacht, wurde mit einem Tropfen Chlorwasser geschüttelt — von der Chinidinlösung 1 : 20 waren 5 — 6 Tropfen genommen — es trat nach einigen Secunden eine schöne violettrothe Farbenerscheinung auf, welche sich speciell ans Chlorwasser band, während das darunter schwimmende Chloroform vollkommen farblos blieb. Die Farbenerscheinung trat nach einigem Schütteln immer sehr exact auf und hielt sich dann durch mehrere Tage. Eine Lösung von 1 : 40 Chloroform gab gleichfalls die violettrothe Färbung; 1 : 200 bewirkte nur noch eine blass rothe oder rosa Färbung des Chlorwassers. Auf Ammoniakzusatz zeigte sich schöne Grünfärbung, welche ebenfalls mehrere Tage bestand. Bromwasser gab dieselben Verhältnisse rascher und präziser als Chlorwasser. Ferrocyankalium störte bei beiden die Grünfärbung mit Ammoniak

nicht. Ammoniak nach einiger Zeit hinzugeträufelt rief nur undeutliche oder gar keine Grünfärbung hervor.

Chininlösungen in Chloroform gaben mit Chlorwasser eine sehr blassrosa Färbung und mit Ammoniak wenig bemerkbare Grünfärbung. Bromwasser gab zwar deutlichere Röthung, doch bei Weitem nicht so stark wie beim Chinidin, auch die Ammoniakgrünfärbung war wenig ausgesprochen. Concentrirtes Chlorwasser gab mit Chinin und Chinidin gleich intensive Röthung, beim ersteren nur etwas später, und Grünfärbung.

Das Verhalten des Chinins und Chinidins in Chloroformlösung zu Chlor- und Bromwasser ist demnach ein analoges; es besteht nur ein gradueller Unterschied, indem das Chinidin bereits mit verdünntem Chlorwasser intensive Rothfärbung aufweist, das Chinin sehr schwache. Beim Bromwasser ist die Differenz um ein geringes weniger markirt.

Diese Farbenreactionen verdienen ihrer zufälligen Entdeckung halber Erwähnung, eine besondere practische Tragweite lässt sich vom Standpunkte dieser Arbeit nicht erzielen, da die bereits bekannten Farbenreactionen um vieles feiner sind.

Eine Reihe anderer Alcaloide wurde auf diese neue Reaction hin einer Prüfung unterzogen, vor allem Cinchonin und Cinchonidin. Beide gaben mit Chlor- und Bromwasser nichts bemerkenswerthes, auch Ammoniak rief nichts hervor. Codein gab mit concentrirtem Chlor- und Bromwasser eine langsam eintretende annähernd röthliche Färbung, welche auf Ammoniak nicht verschwand, sondern nur noch blassere Nüancirung annahm. Alle andere Alcaloide gaben negative Resultate, und zwar wurden geprüft: Strychnin, Brucin, Caffein, Theobromin, Piperin, Berberin, Emetin, Atropin, Aconitin, Veratrin, Morphin, Narkotin, Papaverin,

Narcein, Delphinin, Delphinoïdin, Colchicin, Solanin, Nicotin, Coniin.

Nach diesen Vorarbeiten kehre ich zu meiner eigentlichen Aufgabe zurück. Ich benutzte zum Nachweis des Chinidins immer die Fluorescenzerscheinung, dann die beiden Farbenreactionen GR und RR; in zweiter Linie kam die Pikrinsäure in Betracht, endlich je nach vorhandenem Material fanden die Reactionen mit Jodkalium und Rhodankalium und die neue Farbenreaction ihre Berücksichtigung.

### Forensisch-chemischer Nachweis.

Das Chinidin sollte zuerst aus verschiedenen animalischen Flüssigkeiten oder Gemischen, denen es zu diesem Zwecke beigemischt, isolirt werden.

#### Vorversuche mit Speisebrei, Urin und Blut.

I. Ein künstlicher Speisebrei, welcher durch einen diastatischen und peptonisirenden Fermentationsprocess<sup>1)</sup> dem natürlichen Mageninhalt einigermaßen gleich gemacht war, erhielt zu je 100 Cc. 0,01, 0,005 und 0,001 Grm. Chinidin. pur. gelöst in schwefelsäurehaltigem Wasser. Eine 4. Portion blieb der Controle wegen ohne Alcaloïdzusatz.

Untersuchung der Ausschüttelungen: Sauer mit Chloroform giebt weder Fluorescenz noch Farbenreactionen, dagegen mit Pikrinsäure Trübungen, welche sich unterm Mikroskop als rhombische, in Wasser unlösliche Tafeln präsentiren, mit schöner Wirkung aufs polarisirte Licht. Alcalische Benzinausschüttelung weist bei allen drei Par-

1) E. Schwarz: Inaug.-Dissert. Dorpat 1882. giebt die Bereitung eines solchen Speisebreis an.

tien Fluorescenz und Farbenreactionen auf. Die untere Grenze der Gruppenreactionen mit Kaliumwismuthjodid und Pikrinsäure ist bei Verdunstung von  $\frac{1}{50}$  der Partie 3, die der Farbenreactionen bei  $\frac{1}{10}$ .

II. Eiweissfreier Menschenurin wurde in Partien von 100 Cc., nach Zusatz derselben Mengen Chinidin wie beim Speisebrei, angesäuert mit wenig Schwefelsäure, direct sauer mit Benzin ausgeschüttelt. Auch hier verblieb eine vierte Portion zur Controle ohne Alcoloid.

Analyse der Ausschüttelungen: Saure Benzinausschüttelung zeigt weder Fluorescenz noch Farbenreactionen. Mit Pikrinsäure und Kaliumwismuthjodid erfolgen eben erkennbare Trübungen, welche auch bei Verdunstung von  $\frac{1}{4}$  der Partie 1 immer noch gering sind. Alcalische Benzinausschüttelung: Der Nachweis des Alcaloids ist überall gesichert durch Fluorescenz und Farbenreactionen. Die untere Grenze der Farben- sowie der Gruppenreactionen befindet sich hier an derselben Stelle wie beim Speisebrei. Die Pikrinsäureniederschläge bestehen sowohl bei den sauren als alcalischen Auszügen aus rhombischen, in Wasser unlöslichen Tafeln mit schöner Wirkung aufs polarisirte Licht.

III. Rinderblut wurde in analoger Weise wie der Speisebrei behandelt. Saure Benzinausschüttelung giebt auf Zusatz von Kaliumwismuthjodid oder Pikrinsäure keinerlei Trübungen. Die alcalischen Benzinausschüttelungen geben genau dieselben Verhältnisse wie beim Speisebrei und Urin.

Die Feinheit der Reactionen beim Nachweis des Alcaloids im Speisebrei, Urin und Blut kommt annähernd den früheren bei reinen Chinidinnmischungen gleich, wenn in Erwägung gezogen wird, dass die einmalige alcalische Benzinausschüttelung höchstens einen kleinen Bruchtheil des Alca-

loids aufgenommen. Die Controlflüssigkeiten von den drei Substanzen geben durchaus negative Befunde.

### Vorversuche mit gefaulten Flüssigkeiten.

Um zu eruiren, in wie weit die Fäulniss von Einfluss auf den chemischen Nachweis des Chinidins ist, ob dasselbe sich eventuell noch aus verwesenen Leichentheilen isoliren und nachweisen lassen würde, wurden die oben erwähnten Mengen von Speisebrei, Urin und Blut in leicht verkorkten Flaschen bei gewöhnlicher Zimmertemperatur ruhig stehn gelassen und mit ihnen nach Ablauf einiger Wochen genau ebenso verfahren wie mit den frischen Flüssigkeiten. Urin am 28. Jan. 1883 aufgestellt, wurde am 19. März nach 7 Wochen untersucht. Blut stand 8 Wochen, der Speisebrei 10 Wochen.

Die Analyse ergab bis ins Detail genau dieselben Verhältnisse wie bei den frischen Flüssigkeiten. Rhodankalium und Jodkalium dieselben Krystallformen wie beim Versuch mit dem reinen Chinid. sulfur. Chinidin lässt sich demnach in faulenden Substanzen bis zu 10 Wochen deutlich nachweisen, die Fäulniss hat auf seine chemische Erkennbarkeit in dieser Zeit scheinbar keinen Einfluss ausgeübt.

### Thierversuche.

Auch hier wurde anfangs das Benzin an Stelle des Chloroform zur alkalischen Ausschüttelung benutzt.

I. Junge Katze, 1550 Grm. schwer, erhält vier Tage hindurch je Morgens und Abends 0,1 Chinidin sulfur. in Lösung per Schlundsonde, am 5. Tage 11<sup>h</sup> Morgens noch 0,15, wird um 12 Uhr getödtet. Section ergab nichts wesentliches. Die Organe wurden zerkleinert, mit schwefelsäurehaltigem Wasser extrahirt und so fort (das Verfahren

mit ihnen war wie beim Speisebrei) dann einmal sauer und schliesslich einmal alkalisch mit Benzin ausgeschüttelt. Nur die letztere Ausschüttelung wurde geprüft. Von der alkalischen Benzinausschüttelung war immer  $\frac{1}{4}$  für die Behandlung mit Pikrinsäure bestimmt,  $\frac{3}{4}$  für Farbenreactionen. Sie ergaben für

Lunge schwache Fluorescenz und andeutungsweise GR, Milz und Pankreas weder Fluorescenz noch Farbenreaction, Leber Fluorescenz, GR nicht sehr ausgesprochen, Gehirn keine Fluorescenz und Farbenreactionen. Magen gab alle auf Chinidin charakteristischen Reactionen; es war hier unresorbirtes Chinidin vorhanden. Gesammter Darm Rhodankalium und Jodkalium gaben nicht charakteristische krystallinische Niederschläge, Blut keine Farbenreactionen. Nieren spurenhaltig GR. Die Leberflüssigkeit wurde zum zweiten Mal alkalisch mit Chloroform ausgeschüttelt und auf GR geprüft mit negativem Erfolge. Die Pikrinsäure rief allenthalben mehr weniger starke Niederschläge hervor, welche sich unterm Mikroskop bei allen Organen, exclusive der Leber, als rhombische in Wasser unlösliche Tafeln präsentirten und aufs polarisirte Licht einen schönen Effect hatten. Bei der Leber fehlten diese Tafeln vollständig, es finden sich hier schöne gelbe Drusen, mit Wirkung aufs polarisirte Licht (Gallenbestandtheile).

Die Alkaloidmasse aus der Leber allein hat deutliche Fluorescenz, bei allen übrigen Organen, das Gehirn ausgenommen, ist Fluorescenz per Lupe und Sonnenlicht erkennbar. Farbenreactionen sind nirgends deutlich. Der Nachweis des Alcaloids ist durch Fluorescenzerscheinung gesichert.

II. Katze, 4010 grm. schwer, erhält um 11<sup>h</sup> Vormittags 0,5 Chinidin sulfur. in schwefelsaurer Lösung per

Schlundsonde. Der Oesophagus wird unterbunden, um das Erbrechen des Alcaloids zu verhüten. 11<sup>h</sup><sup>1</sup>/<sub>4</sub> stellt sich erste Brechbewegung ein. Der Gang wird bald schleppend. Späterhin sitzt die Katze, bisweilen von Brechacten gequält, apathisch und träge auf einem Fleck. Um 6 Uhr wird sie durch einen Schlag auf den Kopf getödtet.

Die Organe wurden einmal sauer mit Benzin und alkalisch mit Chloroform ausgeschüttelt, und nur letztere Ausschüttelung geprüft.

Blut und Herz. Fluorescenz und Farbenreactionen deutlich.

Lunge. Fluorescenz und Farbenreactionen eben erkennbar.

Milz. Fluorescenz und Farbenreactionen nicht vorhanden.

Leber. Fluorescenz und Farbenreactionen deutlich.

Magen. Fluorescenz und Farbenreactionen sehr stark.

Urin ist nicht vorhanden.

Darm. Fluorescenz undeutlich, Farbenreactionen in Spuren.

Die Pikrinsäure bewirkte hier bei allen Organen dieselben Krystalle wie bei I.

Im Blut, der Leber und im Magen ist das Alcaloid durch Fluorescenz und Farbenreactionen sicher nachgewiesen.

Durch dazwischenfallende Versuche gewinnt die Annahme, dass das Chinidin im Thierkörper eine theilweise Zersetzung erleidet und dass sein Zersetzungsproduct auch aus saurer Lösung in die Ausschüttelungsflüssigkeiten übergeht, an Wahrscheinlichkeit. Daher prüfte ich beim folgenden Versuch auch die sauren Ausschüttelungen aufs Alcaloid.

III. Einer grossen Katze werden um 4<sup>h</sup> Nachmittags durch Eröffnung des Oesophagus in der Chloroformnarcose 2 grm. Chinidin. sulfur. in 50 Cc.-Lösung in den Magen eingeführt; der Oesophagus wird unterbunden. Die Katze liegt anfangs röchelnd und apathisch da, klonische Zuckungen machen sich von Zeit zu Zeit in den Extremitäten bemerkbar. Nach einer halben Stunde heftige Brechbewegungen; klonische Krämpfe besonders in den hintern Extremitäten. Die Katze macht Versuche sich aufzurichten, sinkt stets kraftlos zusammen, die hintern Extremitäten versagen hierbei ihren Dienst, die vordern werden als Stütze gebraucht; Krämpfe bestehen fort. Um 5<sup>h</sup> geht die Katze kraftlos, unruhig im Käfig umher, die hintern Extremitäten werden mühsam nachgeschleift, knicken häufig ein. Reflexerregbarkeit ist nicht gesteigert. Brechbewegungen seltener, treten aber mit derselben Heftigkeit auf. Pupillen weit, Katze lichtscheu, sucht den dunkelsten Winkel des Käfigs auf. Sie wird durch einen Schlag auf den Kopf getödtet.

Section weist nichts Bemerkenswerthes auf. Ich gebe hier die Protocolle über die Untersuchung der einzelnen Ausschüttelungen ziemlich unverkürzt wieder:

1. Urin und Nieren sauer mit Benzin:  $\frac{1}{2}$  der Ausschüttelung mit Kaliumwismuthjodid deutlichen Niederschlag, mit Pikrinsäure geringe Trübung — rhom. Tafeln in geringer Anzahl. Alkalisch mit Benzin: Weder Fluorescenz noch Farbenreactionen. Pikrinsäure Trübung. Alkalisch mit Chloroform: Fluorescenz und Farbenreactionen deutlich.

2. Blut sauer mit Benzin und Chloroform gaben keine Fluorescenz, mit Pikrinsäure Trübung. Alcalischer Chloroformauszug: Schöne Fluorescenz und beide Farbenreactionen.

Die übrigen Organe wurden ein Mal sauer mit Benzin und zwei Mal alcalisch mit Chloroform ausgeschüttelt.

Bei 3. Muskel, 4. Milz, 5. Gehirn und 6. untere Hälfte des Dünndarms gaben die sauren Benzinauszüge keinerlei Reactionen, die Chloroformauszüge weder Fluorescenz noch Farbenreactionen, mit Pikrinsäure rhombische Tafeln. 7. Magen und 8. obere Hälfte des Dünndarms enthielten unresorbirtes Chinidin; die sauren Benzinauszüge gaben deutliche Farbenreactionen. 9. Lungen, 10. Leber, 11. Galle, 12. Dickdarm gaben im sauren Benzinauszug mit Pikrinsäure rhombische Tafeln. Chloroform wies hier deutlich Fluorescenz und Farbenreactionen auf.

Blut, Lungen, Leber, Galle, Nieren, Magen, obere Hälfte des Dünndarms und Dickdarm gaben den positiven Nachweis. Untere Hälfte des Dünndarms, Muskel, Milz, Gehirn hatten wenig aufgenommen, mit Pikrinsäure erhält man die bekannten, in Wasser unlöslichen rhombischen Tafeln. Im Magen und obern Theil des Darms war unresorbirtes Chinidin vorhanden. Die sauren Auszüge hatten fast aus allen Organen etwas Alcaloid aufgenommen, besonders deutlich beim Magen und obern Theil des Dünndarms<sup>1)</sup>.

Nachdem aus diesen Versuchen die Vertheilung des Alcaloids in den einzelnen Organen klargelegt war, erschien es mir von Interesse zu erfahren, wie dieselbe sich nach subcutaner Application im Organismus gestalten würde.

IV. Junge Katze, 1090 grm. schwer, erhält um 5

1) Bei der regelmässigen Auflösung der Verdunstungsrückstände in Schwefelsäure entsteht nie die schöne Rothfärbung, welche einmal bei Auflösung des analog der Kerner'schen Vorschrift für Dihydroxylchinin mit Kaliumhypermanganat behandelten Chinidins sich jedesmal zeigte.

Uhr Nachmittags 0,13 Chinidin sulfur. subcutan (120 Mgr. pro Kilo) in zwei Pravatzschen Spritzen. Schon bei Application der zweiten Spritze ist die Katze wie narcotisiert, sie sträubt sich nicht gegen den Nadelstich. 5<sup>1/4</sup><sup>h</sup> erste Brechbewegung, nicht besonders stark, die Katze rührt sich nicht vom Fleck, stiert stumpf vor sich hin, legt sich nieder, besitzt nicht die Kraft sich aufzurichten; um 5<sup>1/2</sup><sup>h</sup> stellen sich Krämpfe ein. Um 6<sup>h</sup> liegt sie von häufigen clonischen und tonischen Krämpfen geschüttelt alle Viere ausgestreckt am Boden des Käfigs. Dieser Zustand währt einige Stunden, bis um 9<sup>h</sup> der Tod eintritt.

Section: Todtenstarre stark, im Magen Speisereste. Lungen etc. weisen Erstickungssymptome auf. Analysirt wurden Herz und Blut; Lungen und Milz; Nieren und 10 Cc. Urin; Magen; Leber. Alkalische Chloroformauszüge gaben weder Fluorescenz, noch Farbenreactionen. Mit Pikrinsäure traten überall Niederschläge auf, welche bei der Leber, Blut und Lunge deutlich rhombische Tafeln aufwiesen, Nieren hatten dieselben andeutungsweise, Magen keine Spur von ihnen. — Der Nachweis des Alkaloids ist nicht ganz sicher gestellt.

V. Katze, 1980 grm., erhielt subcutan 0,25 Chinidin (130 Mgr. pro Kilo) um 5<sup>1/2</sup><sup>h</sup> Abends. Bereits nach wenigen Minuten ist sie matt, träge, 5<sup>3/4</sup><sup>h</sup> erster Brechanfall. Um 6<sup>h</sup> beginnt Speichelfluss, der Speichel tritt in Blasen an den Mundwinkeln hervor. die Katze leckt sich unaufhörlich die Schnauze. Brechanfall, nach welchem sie unter beständigem Belecken der Schnauze matt am Boden liegt. Pupille weit. 6<sup>1/4</sup><sup>h</sup> Erbrechen, die Katze macht den Versuch sich aufzurichten, was ihr nach einiger Mühe gelingt, und zu gehen, wobei sie vorsichtig tastend die vordern Extremitäten aufsetzt, während die hintern mühsam nach-

geschleift werden. Sie schwankt beim Gehen und auch beim Sitzen mit dem Körper hin und her. Sie ist lichtscheu, was daraus zu entnehmen, dass sie jedesmal, wenn man den Käfig umkehrt, in die dunkelste Ecke desselben zu kriechen versucht. Zu verschiedenen Malen werden flüssige Faeces deponirt, besonders nach Brechbewegungen. Die Kraft in den Extremitäten nimmt allmählig ab, so dass sie um 7<sup>h</sup> sich nicht mehr aufzurichten vermag, Brechacte werden ebenfalls seltener. Von da ab liegt sie die ganze Nacht hindurch ohne sich zu rühren; am Morgen des folgenden Tages athmet sie noch oberflächlich, gegen Mittag tritt der Tod ein.

Section: Todtenstarre stark ausgebildet, im Magen kein Inhalt. Erstickungssymptome.

Analyse von Herz und Blut; Lungen; Leber; Nieren und wenig Urin. Fluorescenz und Farbenreaction bei keinem Organ. Mit Pikrinsäure überall rhombische Tafeln.

VI. Katze, 2360 Grm. an Körpergewicht, bekommt subcutan um 6<sup>h</sup> Abends 0,284 Grm. Chinid. sulfur (120 Mgr. pro Kilo). Es treten bald die bereits früher beobachteten Vergiftungssymptome auf mit der Abweichung, dass die Brechacte weniger zahlreich und stürmisch verlaufen, als bei Application per os. In der Nacht keine Beobachtungen. Am Morgen des folgenden Tages ist die Katze noch matt, träge, frisst nichts, erholt sich gegen Nachmittag ein wenig, wird munter erhält um 6<sup>h</sup> wieder 0,28 Chinid. subcutan. Heftige Vergiftungserscheinungen. Um 9<sup>h</sup> Abends ist sie todt.

Analyse der alkalischen Chloroformauszüge von 1. Herz, Blut und Lungen, 2. Leber, 3. Magen, 4. Milz, Nieren und Urin; Fluorescenz und Farbenreactionen nirgends deutlich. Mit Pikrinsäure besonders bei 1. und 2. die bekannnten Niederschläge.

Vergiftungsdosis ist hier bedeutend grösser als in den beiden vorangehenden Versuchen. Der positive Nachweis des Alcaloids, da Fluorescenz und Farbenreactionen fehlen, nicht ganz sicher.

VII. Katze, 2990 Grm. schwer, erhält um 5<sup>b</sup> Nachmittags 0,5 Chinidin sulfur. (170 Milgram. p. Kilo). Bei Application der zweiten Spritze ist sie narcotisiert. Heftige und rasch eintretende Vergiftungssymptome. Um 8 Uhr ist sie todt. Alkalische Chloroformauszüge: Leber gab Fluorescenz und beide Farbenreactionen deutlich. Magen nur mit Pikrinsäure spärliche rhombische Tafeln. Nieren und Milz GR undeutlich, RR eben erkennbar. Lungen, Herz und Blut RR deutlich, GR und Fluorescenz eben erkennbar. — Der Nachweis des Alcaloids durch Fluorescenz und Farbenreactionen, am deutlichsten in der Leber und im Blut, sicher gestellt.

Nachdem durch diese Versuche der Nachweis des Chinidins in frischen Organen vollkommen gesichert und nachdem gezeigt, dass eine Fäulniss von 10 Wochen Dauer auf die Reactionen des reinen Chinidins scheinbar gar keinen Einfluss ausgeübt, andererseits aber die Annahme, das Chinidin verlasse den Körper, oder befinde sich im Organismus bereits in einer modificirten Form, sehr nahe lag, wollte ich constatiren, ob das im Körper veränderte Alcaloid sich ebenso widerstandsfähig gegen die Fäulniss erweisen würde, wie das chemisch reine.

VIII. Katze bekommt 1,0 Chinidin sulfur. per Schlundsonde, mit nachfolgender Ligatur des Oesophagus; wird nach 6 Stunden, während sie sich in der Chinidinnarcose befindet, getödtet.

Untersuchung der Organe nach 4<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Monaten: Farbenreactionen und Fluorescenz bei keinem Organe deutlich,

Pikrinsäure rief überall Trübungen hervor. Zum Ansäuern der Organe wurde bei diesem Versuch im Versehen etwas mehr Schwefelsäure genommen, so dass der Nachweis des Alcaloids dadurch möglicherweise etwas beeinflusst wurde.

IX. Katze, 4 Kilo schwer, bekommt um 5 Uhr per os mit Ligatur des Oesophagus 0,8 Chinidin. sulf. (200 Mgr. p. Kilo) Erscheinungen: Nach <sup>1</sup>/<sub>2</sub> Stunde erster starker Brechanfall, welcher sich dann in kurzen Pausen mehrmals wiederholt. Um 7 Uhr schleppt sie sich mühsam im Käfig umher; um 8 Uhr liegt sie ausgestreckt am Boden des Käfigs, von Krämpfen bisweilen geschüttelt, am andern Morgen wird sie bereits todt und starr im Käfig vorgefunden.

Section: Todtenstarre stark ausgebildet, Erstickungssymptome sehr deutlich. Die einzelnen Organe wurden zerkleinert und der Fäulniss in verkorkten Flaschen bei gewöhnlicher Zimmertemperatur ausgesetzt.

Untersuchung der Organe nach 4<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Monaten.

Nieren und 20 Cc. Urin gingen leider verloren.

Magen gab deutlich GR und RR.

Lungen, beide Reactionen spurenhaft, ebenso die Leber, Blut und Herz GR andeutungsweise. Fluorescenz ist nirgends zu beobachten. Die Pikrinsäure rief überall starke Niederschläge hervor, welche nur bei der Lunge aus rhombischen Tafeln bestehen, bei der Leber aus schönen moos- und baumförmigen gelben in Wasser unlöslichen Krystallen.

Alcaloid ist jedenfalls in allen Organen nachgewiesen.

Resultate der Untersuchungen über den forensisch chemischen Nachweis des Chinidins:

1. Die Methode, welche Dragendorff für den Nachweis der Alcaloide empfiehlt, giebt beim Chinidin sehr befriedigende Resultate, und zwar muss das Chloroform zur alkalischen Ausschüttelung in Anwendung gezogen werden.

2. Gewöhnliche therapeutische Dosen lassen sich in den Organen wieder erkennen und würden sich bei einer gerichtlich-chemischen Untersuchung von Leichentheilen für den Nachweis des Chinidins besonders eignen; erstens der Mageninhalt, dann Leber, Blut, endlich Urin.

3. Chinidin (reines) wird durch die Fäulniss längere Zeit (10 Wochen) hindurch nicht alterirt; auf resorbirtes wirkt die Fäulniss langsam zerstörend ein, nach 4½ Monaten lässt es sich in den Organen noch in deutlichen Spuren nachweisen.

4. Nach subcutaner Application lässt sich das Chinidin gleichfalls, wenn auch weniger leicht, als nach Darreichung per os, in den Organen nachweisen.

### Resorption und Ausscheidung.

Nachstehende Versuche fallen der Zeit nach zum grossen Theil vor die Sectionen, daher leiden sie anfangs an dem Missstande, dass das Benzin an Stelle des Chloroforms zur letzten alcalischen Ausschüttelung benutzt wird. Durch anderweitige Versuche<sup>1)</sup> und durch die bereits in der Medicin eingebürgerte Praxis, Chinin in Suppositorien und Klystieren zu verabfolgen, ferner durch Johannsen's<sup>2)</sup> Application des Cinchonins direct in das Darmrohr nach Unterbindung desselben zum Magen hin, ist die Thatsache, dass die Chinaalcaloide vom ganzen Darmkanal resorbirt werden, genügend erhärtet. Daher ziehe ich bei den folgenden Versuchen nur die bequemere Application per os in Anwendung. Die

1) Strümpel, Berlin. kl. Wchschr. 46. 1878. wendet das Chinidin in Klystieren an und erzielt Wirkung.

2) Johannsen: Beitrag zur Kenntniss der Cinchoninresorption. Dorpat. Dissert. 1870.

physiologischen Erscheinungen werden soweit thunlich beobachtet, um einerseits eventuelle Abweichungen von der Chininwirkung zu constatiren, andererseits, um die Vergiftungsdosen kennen zu lernen, respective die Grenzen, in denen man sich therapeutisch bewegen kann, ohne direct zu schaden.

Zugleich soll durch diese Versuche noch der geeignetste Weg zur Isolirung des eventuell im Körper entstehenden Zersetzungsproductes klar gelegt werden.

### Thierversuche.

I. Einer 4450 Grm. schweren Katze werden am 1. Febr. 5 Uhr Nachmittags 0,05 Chinid. sulfur. in schwefelsaurer Lösung beigebracht (11 Milligramm. pro Kilo Körpergewicht), 2 Febr. 10 Uhr Morgens desgleichen. 160 Cc. Urin; die Katze hat bis dahin 0,05 zu sich genommen.

Alcalische Benzinausschüttelung: Fluorescenz und Farbenreactionen nicht vorhanden. Kaliumwismuthjodid und Pikrinsäure gaben bei  $\frac{1}{8}$  der Verdunstung eben erkennbare Trübungen.

5 Uhr Nachmittags 0,05 Grm., desgl. am 3. Febr. 10 Uhr und 5 Uhr. Tagesmenge von 230 Cc. Urin wurde analysirt, nachdem die Katze bis dahin 3.0,05 = 0,15 erhalten.

Alcal. Benzinauszug: Mit Hilfe der Lupe und des Sonnenlichts war eben Fluorescenz zu bemerken, Farbenreactionen nicht. Feste Faeces 28 Grm.: Alcal. Benzinausschüttelung gab keine Fluorescenz; mit Kaliumwismuthjodid und Pikrinsäure erfolgten bei  $\frac{1}{10}$  der Verdunstung eben wahrnehmbare Trübungen. Die Pikrinsäure lieferte beim Urin und den Faeces immer die bekannten Krystalle, Kaliumwismuthjodid amorphem Niederschlag. — An der Katze

sind keinerlei objective Veränderungen zu registriren, man schreitet daher zur Verabfolgung grösserer Dosen.

II. 4. Febr 10<sup>a</sup> Morgens und 5<sup>a</sup> Nachmittags je 0,1 (22 Mgrm. pro Kilo). Harnmenge von 275 Cc. wurde analysirt.

Alkal. Benzinauszug gab nur bei Sonnenlicht Fluorescenz, GR undeutlich,  $\frac{1}{12}$  gab mit Kaliumwismuth jodid und Pikrinsäure deutliche Trübungen. Faeces 25 Grm. keine Fluorescenz,  $\frac{1}{5}$  eben bemerkbare Trübung.

5 Febr. Morgens und Abends 0,1 Grm. Harn 250 Cc. gab Fluorescenz und Farbenreact. deutlich. Am Abend macht sich an der Katze ein gelinder Speichelfluss bemerkbar.

6. Febr. wird nichts verabfolgt. 7. Morgens und Abends je 0,1 Grm. Urin (370 Cc.) von 2 Tagen wurde 2 mal alkalisch mit Benzin ausgeschüttelt; der zweite Auszug ging verloren, der erste wurde verdunstet, der Rückstand in Schwefelsäure haltigem Wasser aufgelöst, die Lösung mit Ammoniak alkalisch gemacht und darauf zweimal mit Benzin ausgeschüttelt. Der Rückstand von letzteren zeigte sich unterm Mikroskop als amorphe Masse. Fluorescenz und beide Farbenreactionen traten deutlich hervor.

Faeces von zwei Tagen: zwei mal alkalisch mit Benzin, der Rückstand von letzteren wieder gelöst und nochmals alkalisch mit Benzin ausgeschüttelt, zeigten weder Fluorescenz noch Farbenreactionen. Nach der Benzinausschüttelung wurde noch ein Chloroformauszug gemacht; auch letzterer gab negativen Befund. Pikrinsäure rief amorphen Niederschlag hervor.

7. Febr. bekommt die Katze nichts. 8. Morgens und Abends 0,1 Grm. Harn und Faeces wurden verwahrt, desgl. am 9. und 10. Am 9. tritt wieder Speichelfluss auf.

Harn von den letzten 3 Tagen, an denen die Katze

täglich 0,2 Grm erhalten, wurde einmal sauer mit Benzin dann drei mal alkalisch mit Benzin und schliesslich noch einmal alkalisch mit Chloroform ausgeschüttelt. Der letzte Auszug gab deutlich Farbenreact. Die drei alkal. Benzinauszüge wurden verdunstet, alkal. einmal mit Chloroform danach alkal. noch mit Benzin geschüttelt, welches letztere mit Kaliumwismuthjodid und Pikrinsäure keine Reactionen aufwies, demnach alcaloidfrei war. Die letzte Chloroformausschüttelung enthielt zum Nachweis genügend Alcaloid, war amorph, wurde verwahrt. Aus dieser letzten Prüfung geht hervor, dass das Chloroform ein viel besseres Lösungsmittel fürs Chinidin ist, als das Benzin,

Vom 11—17. Febr. erhält die Katze wiederum täglich zwei mal 0,1 Grm. Chinidinsulfat. Harn und Faeces werden gesammelt. Der Speichelfluss wird allmählig stärker; der Speichel tritt in Blasen an den Mundwinkeln hervor und tropft zu Boden. Bisweilen ist er so stark, dass das Einführen der Schlundsonde dadurch erschwert wird, der Kehlkopf wird verlegt und es werden Hustenanfälle hervorgerufen. Anderweitige Erscheinungen fehlen.

III. Eine 3200 grm. schwere Katze erhält am 7. März 6<sup>a</sup> Abends 0,1 (31 Mgrm. pro Kilo). Keinerlei Erscheinungen.

8. März 10<sup>a</sup> Morgens 0,2 (62 Mgrm. p. Kilo). Um 11<sup>a</sup> hat sie einen mässig starken Brechanfall, ist träge, Pupillen weit, um 12<sup>a</sup> frisst sie bereits wieder und scheint vollkommen munter zu sein. Das Erbrochene wurde nicht verarbeitet. 5<sup>a</sup> Nachm. 0,1. Vom 9.—14. täglich 2 Mal 0,1, um grössere Massen Urin zusammen verarbeiten zu können. Von Erscheinungen ist hier auch wieder der Speichelfluss zu beobachten, welcher beim Einführen der Schlundsonde hinderlich wird und bisweilen mit solcher Intensität auftritt, dass es gelingt, einige Cc. aufzufangen.

IV. Katze 1550 grm. schwer bekommt am 7. März 6<sup>h</sup> Abends 0,1 (65 Mgrm. p. Kilo). 6<sup>1/2</sup><sup>h</sup> ein Brechanfall.

8. März 10<sup>h</sup> 0,2 grm. (128 Mgrm. p. Kilo). 10<sup>1/2</sup><sup>h</sup> heftiges Erbrechen und anhaltendes Würgen, bald darauf klonische Krampfanfälle; sie liegt gegen 2 Stunden ausgestreckt am Boden des Käfigs, wobei sich Brechacte und Krampfanfälle wiederholen. Von 1<sup>h</sup> ab hören diese Erscheinungen auf; die Katze stellt schwankende Gehversuche an, ist wie betäubt, schläft mehrere Stunden sehr fest und erholt sich dann gegen Abend. Vom 9.—16. erhält auch sie täglich zweimal 0,1 grm. (65 Mgrm. pro Kilo). Ausgenommen einen starken Speichelfluss, fehlen andere objective Symptome; die Katze verträgt jetzt diese Dosis, welche anfänglich Erbrechen hervorrief, ganz gut. 17. Febr. Morgens 0.15 grm. (97 Mgrm. p. Kilo) rufen wieder eine stärkere Brechbewegung hervor. Um 12<sup>h</sup> wird die Katze Zwecks Section I getödtet. Urin, Faeces und Speichel werden verwahrt.

200 Cc. Urin vom 11. u. 12. März aus Versuch III und IV wurden gesondert verarbeitet, um allendlich zu constatiren, welches von beiden Lösungsmitteln mehr Alcaloïd aufnimmt, das Chloroform oder das Benzin. Zuerst sauer mit Benzin, dann alcal. mit Chloroform, zuletzt noch einmal alcal. mit Benzin ausgeschüttelt gab der letzte Auszug weder Fluorescenz noch Farbenreactionen, mit Pikrinsäure schwache Trübung. Der Chloroformauszug zeigte deutliche Fluorescenz und wurde daher nicht weiter untersucht.

Alle Urinvorräthe vom Versuch III u. IV (7. bis 15. März excl. 11. u. 12.) und vom Versuch II (11.—16. Febr.) wurden zusammen verarbeitet, einmal sauer mit Benzin, dann alcalisch mit Benzin und Chloroform; die beiden letzteren nach der Verdunstung zusammen in Schwefelsäure

aufgelöst gaben starke Fluorescenz, wurden behufs Reinigung zweimal alcalisch mit Chloroform ausgeschüttelt, verdunstet — der Rückstand war amorph — in salzsaurem Wasser aufgelöst. Ein Tropfen dieser Lösung gab deutlich beide Farbenreactionen, schmeckte stark nach Katzenurin aber nicht ausgesprochen bitter.

Die salzsaure Lösung wurde langsam verdampft und in destillirtem Wasser wieder aufgelöst. Je  $\frac{1}{8}$  gab mit Jodkalium und Rhodankalium Niederschläge, welche sich unterm Mikroskop als nicht besonders charakteristisch erwiesen.

Die gesammelten Faecalmassen von denselben Tagen dienten zum stricten Nachweis des Alkaloids in ihnen, da bisher in kleineren Partien keine Farbenreactionen erhalten worden waren. Ausgeschüttelt wurde sauer mit Benzin, dann alkalisch mit Chloroform. Der Rückstand von letzterem wies voluminöse, braune, schmierige, übelriechende zum Theil in Schwefelsäure lösliche Massen auf. Nochmals gelöst und alkalisch mit Chloroform ausgeschüttelt, blieben beim Verdunsten, gleichfalls schmierige, stinkende Massen zurück, welche sich in Schwefelsäure vollständig lösten, deutlich Fluorescenz und GR aufwiesen. RR kam nicht zu Stande, weil das Ferrocyankalium sofort einen starken Niederschlag bewirkte. Pikrinsäure gab einen starken Niederschlag mit wenig rhom. Tafeln. Das Vorhandensein des Alcaloids in den Faeces ist erwiesen durch Fluorescenz und GR, die übrigen Reactionen sind offenbar durch den störenden Einfluss fremder Beimengungen nicht zur Geltung gekommen.

Speichel aus Versuch III und IV (10 Cc.). Alkalischer Chloroformauszug zeigte per Lupe und Sonnenlicht schwache Fluorescenz, GR kam nicht zu Stande.  $\frac{1}{4}$  gab mit

Pikrinsäure Niederschlag mit rhombischen Tafeln. Alcaloid ist im Speichel vorhanden.

Das aus den gesammelten Urinvorräthen durch Ausschütteln gewonnene Chinidin präsentirte einen sehr geringen Bruchtheil des angewendeten und war noch mit durch den Geruch erkennbare Verunreinigungen versetzt, so dass es nicht zweckmässig erschien, weitere Versuche mit ihm anzustellen.

Nach den bisher gesammelten Erfahrungen weicht das wiedergewonnene Alcaloid in seinen Eigenschaften von dem reinen entschieden in etwas ab. Es kann daher die Frage angeregt werden, ob hier nicht ein Zersetzungsproduct oder eine Mischung desselben mit Chinidin vorliege. Zur Motivirung dieser Frage lässt sich die Beobachtung anführen, dass die sauren Auszüge mehrfach Alcaloidreactionen gegeben haben. Von diesem Gesichtspuncte aus wurden 5 grm. Chinidin sulfur. nach Analogie der Kerner'schen <sup>1)</sup> Vorschrift mit Kaliumhyperpermanganat verarbeitet, um mit dem auf diesem Wege gewonnenen Product weiter zu experimentiren. Auf Zusatz von Salzsäure erfolgte kein Niederschlag; die Mischung wurde ausgeschüttelt: sauer mit Petroläther, Benzin und Chloroform, alkalisch gleichfalls mit Petroläther, Benzin und Chloroform. — Alle Auszüge gaben deutliche Fluorescenz und Farbenreactionen; die alkalischen hatten natürlich bedeutend mehr Alcaloid aufgenommen, als die sauren, doch war auch in letzteren mehr als genügend zum Nachweis vorhanden. Das Chloroform ist das beste Lösungsmittel, ihm zunächst das Benzin. Nach diesen sechs Auszügen wurde die Mischung wieder sauer gemacht und mit Chloroform ausgeschüttelt; letzteres zeigte deutliche

1) Pflügers Archiv 3 pag. 118.

Reactionen. Die alkalischen Auszüge wurden nach der Verdunstung mit Salzsäure behandelt u. s. f., dann mit Jodkalium- und Rhodankaliumlösung versetzt; Die Benzin- und Petrolätherextr. gaben schwache Trübungen, der Chloroformauszug starken atypischen Niederschlag. — In den alkalischen Auszügen war a priori noch am Meisten unzersetztes Chinidin erwartet. Da aber andere Krystallformen auftraten, so bestätigte sich dies nicht.

Mit den sauren Auszügen verursachten Jodkalium und Rhodankalium keine Trübungen; nach Verdunstung schieden sich nur die in Wasser löslichen Krystalle der beiden hinzugefügten Reagentien aus.

Die sauren <sup>1)</sup> Ausschüttelungen hatten unstreitig recht beträchtliche Quantitäten an Alcaloid absorbirt. In der Kernerschen Arbeit über das Chinin, finden wir keinen Hinweis darauf, namentlich nicht, wie sich das im Körper

1) Die sauren Benzinauszüge dieses ersten Versuches einer Oxydation des Chinidins lieferten Verdunstungsrückstände, welche beim Lösen in Schwefelsäure oder Salzsäure immer eine schöne kirschrothe Färbung erkennen liessen, die auf Zusatz von Ammoniak verschwand, um bei überschüssiger Säure wieder aufzutreten. — Diese Erscheinung war mir bei den mannigfachen Benzinauszügen aus den Organen etc. nie aufgefallen; daher stellte ich noch einen zweiten Versuch mit Chinidin sulfur. und Kaliumhyperpermanganat an. 5,0 Chinidin sulfur. in mit 3 Cc. 33 % Salzsäure angesäuertem Wasser gelöst, erhielten unter beständigem Umschütteln 8,0 übermangansaures Kali (gelöst in 250 Cc. Wasser) zugesetzt; die Mischung erwärmte sich bei dieser Manipulation. Auf dem Dampfbade bis 50–60° gebracht, wurde sie filtrirt, dann die spurenhaltig alkalisch reagirende Flüssigkeit mit Schwefelsäure angesäuert und sechs Mal wie die erste derartige Mischung ausgeschüttelt. Die Rückstände der sauren Benzinauszüge liessen hier auf Säurezusatz keine rothe Farbenercheinung zur Geltung kommen. Daher wurde eine Partie nochmals verdunstet, dem Rückstande einige Tropfen kohlen-saures Kali hinzugefügt, mit Salzsäure sauer gemacht und mit Benzin ausgeschüttelt. Der letzte Benzinrückstand wies gleichfalls mit Schwefelsäure oder Salzsäure keine Rothfärbung auf.

zersetzte Chinin zu dieser Frage stellen dürfte. Daher schüttelte ich zur Controle den Urin eines Pneumonikers aus, nachdem derselbe 2,0 Grm. Chinin per os eingenommen. Der Urin stammte von den ersten 36 Stunden nach Einnahme des Chinins.

Saure Auszüge: Petroläther wies negativen Befund auf, Benzin und Chloroform deutliche Fluorescenz und Farbenreactionen. Die alkalischen Auszüge hatten natürlich sehr deutliche Reactionen ergeben. Pikrinsäure rief ganz verschiedenartige Niederschläge hervor, theils amorphe, theils krystallinische, von letzteren waren wieder einige in Wasser löslich, andere unlöslich. — Die sauren Auszüge hatten zum Nachweis genügend Alcaloid aufgenommen.

An diese Erfahrungen schlossen sich noch zwei Versuche, welche definitiv den Uebergang des reinen und des im Körper modificirten Chinidins aus saurer Lösung zu constatiren hatten.

Chinidin sulfur. 0,1 grm. in schwefelsäurehaltigem Wasser gelöst, sauer mit Chloroform ausgeschüttelt, gab mit Pikrinsäure schwache Trübung, welche aus schönen, in Wasser unlöslichen Tafeln bestand. — Die Trübung und die Krystalle beweisen die Gegenwart des Alcaloids.

Katze, 3200 Grm. schwer, bekommt am 4. März Nachm. 0,15 (47 Mgrm. pro Kilo). Etwas Erbrechen und Kraftlosigkeit stellen sich ein, welche bald verschwinden. 5. und 6. März Morgens und Abends je 0,1 Grm. 200 Cc. Urin wurden analysirt. Saurer Petroläther- und Benzin-Auszug gaben weder Fluorescenz noch Farbenreactionen, letzterer mit Pikrinsäure Krystalle; Chloroform alle Reactionen deutlich.

Mit diesen Versuchen ist es erwiesen, dass sowohl das Chinidin in minimen Spuren, als auch sein Zersetzungsproduct, letzteres in bedeutend höherm Grade aus saurer Lösung in die Ausschüttelungsflüssigkeiten übergeht.

Kerner stellt nach genauen Prüfungen die Behauptung auf, das im Körper modificirte Chinin und das durch übermangansaures Kali aus Chinin erhaltene Oxydationsproduct (Dihydroxyl-Chinin) seien vollkommen identisch; da ihm nur von letzterem ausgiebige Quantitäten zu Gebote standen, veranstaltete er damit weitgehende Untersuchungen und kam in Betreff der physiologischen Bedeutung des Dihydroxyl-Chinin zu folgenden Schlüssen<sup>1)</sup>: »Das Chininderivat ist vollkommen wirkungslos oder besitzt keinen der Chininwirkung auch nur nahestehenden Einfluss auf Fäulnisfermente, das sauerstoffregende Protoplasma der Pflanzenzellen, die sauerstoffregenden Bestandtheile des kreisenden und entleerten Bluts, gegen die farblosen Blutzellen, den Eiterungsprocess und endlich gegen den Gesamtorganismus niederer und höherer Thiere.«

Es lag ursprünglich in meiner Absicht, mit beiden Zersetzungsproducten analoge Versuche anzustellen, und ich begann damit an Fröschen (*rana temporar.*); doch war ich gezwungen, dieselben bald einzustellen, da es sich erwies, dass diese Thiere ausserordentlich verschieden gegen Chinidin sulfur. reagirten.

Frosch 51 grm. schwer. Subcutane Application von 0,006 Chinid. (120 Mgrm. pro Kilo, tödliche Dosis bei Katzen). Eine besondere Einwirkung liess sich nicht auffindig machen, da er bei alsbaldiger Erneuerung des Wassers durchaus munter war. Ein zweiter Frosch, 33 grm. schwer, erhält 0,004 grm. (120 Mgrm. pro Kilo) gleichfalls ohne nachfolgenden Effect.

Da hier zweimal die Maximal — beziehungsweise letale Dosis, wie sie für Katzen ermittelt wurde, bei Frö-

1) Pflügers Archiv III, pag. 141.

schen ganz ohne Effect geblieben war, so unterliess ich alle fernern Experimente. Welche Dosis sollte ich da vom Zersetzungsproduct in Anwendung ziehen? Auch war das aus dem Urin gewonnene Product immer so unrein, dass man mit ihm zuverlässige Beobachtungen nicht hätte ausführen können. Ich beschränkte mich daher nur darauf eine Eigenschaft des Zersetzungsproductes zu constatiren: ob es den bitteren Geschmack besass oder nicht.

Das Oxydationsproduct des Chinid. sulf. mit Kaliumhyper-manganat (cf. p. 34 und p. 35 Anm.) war amorph und characterisirte sich als »entschieden bitter schmeckende Substanzen.« Weniger bitter schmeckte das aus dem Katzenurin gewonnene Product (cf. p. 32).

20 Kilo Urin von den mit Chinidin behandelten Fieberkranken wurden auf zwei Kilo eingedampft, dann gegen 20 Mal ausgeschüttelt, die endgiltigen alkalischen Auszüge 10 Mal mit Benzin, weil letzteres am wenigsten Verunreinigungen aufnahm. Der Rückstand so lange gereinigt, bis er sich in Schwefelsäure vollständig löste, zeigte sich als amorphe Masse und gab einen deutlich »bitteren Geschmack,« wovon sich gleichzeitig mehrere Commilitonen, welche ganz ohne Vorurtheil zur Sache standen, überzeugen konnten. „Die Rückstände der sauren Ausschüttelungen schmeckten nicht bitter.“

### Versuche am Menschen.

I. Am 15. Juli 1883 nahm ich 2,0 Chinidin sulfur. per os in caps. amylic. Der Urin wurde einmal alkalisch mit Chloroform ausgeschüttelt. Am 16. und 17. gaben bereits geringe Mengen deutliche Farbenreactionen 18—22, kamen ebenfalls die Farbenreactionen gut aus. Am 23. traten

die Reactionen bei Anwendung der gesammten Ausschüttelungsmasse hervor. Am 24. und 25. waren die Reactionen nur noch spurenhaf zu bemerken und verschwanden vollständig am 26. oder am 11. Tage nach Einnahme des Alcaloids. Im Urin vom 15. auf den 16. Juli war am meisten Alcaloid vorhanden, von da ab verringerte sich die Ausscheidung ganz allmählig, um am 11. Tage so gering zu werden, dass keine Farbenreaction mehr zu Stande kam. Andere Reactionen zum Nachweis des Alcaloids wurden hier nicht in Anwendung gezogen.

II. Ein Patient erhält am 12. Dec. 1 $\frac{1}{2}$  Uhr Mittags 1,2 Chinidin sulfur. per os. Der Urin vor Einnahme wies keinerlei auf Chinidin characteristische Reactionen auf. Urin vom 12. (2—9 Uhr Abends) gab deutliche Reactionen. Urin von 9<sup>h</sup> Abends bis 9<sup>h</sup> Morgens des 13. hatte am meisten Alcaloid aufgenommen; Urin von 9<sup>h</sup> Morgens des 13. bis 9<sup>h</sup> Morgens des 14. auch viel Alcaloid. Urin vom 15. bis 20. liess deutlich Alcaloid nachweisen. Am 21. gab die ganze Ausschüttelung Farbenreactionen spurenhaf, und am 22. zwei Chloroformauszüge dieselben nicht mehr. Alle Verdunstungsrückstände waren amorph. Pikrinsäure rief überall starke Niederschläge hervor, welche sich unterm Mikroskop zum grössten Theil als amorphe Gebilde erwiesen, zum Theil aber auch als rhombische in Wasser unlösliche Tafeln. In den auf den 22. folgenden Tagen gab Pikrinsäure immer sehr starke Niederschläge, in welchen sich bis zum 24. rhombische Tafeln nachweisen liessen, vom 25. ab waren die Niederschläge amorph und auf Beimengungen anderer Alcaloide, wie Morphin, welches Patient täglich erhält, zu beziehen.

Der Gang der Ausscheidung gestaltet sich folgendermassen: Sie beginnt eigentlich sofort nach Einnahme

des Alcaloids; die ersten 6 Stunden (einmalige Urinentleerung) geben sehr deutliche Alcaloidreactionen. Am meisten enthält der Urin von 9 Uhr des 12. bis 9 Uhr des 13. Dec. Am 13. selbst nimmt die Menge schon etwas ab und verringert sich zuerst in grösseren Absätzen, wobei die grösste Differenz zwischen dem 14. und 15. und dann zwischen 13 und 14 liegt. Vom 15. ab wird die Ausscheidung allmählich geringer bis zum 21., wo die Farbenreactionen nur Spuren des Alcaloids nachweisen lassen. — In den ersten 48 Stunden ist die Ausscheidung am stärksten, reichlich  $\frac{3}{4}$  der ganzen, überhaupt zur Abscheidung gelangenden Masse wird hier producirt, am reichhaltigsten ist sie hierbei in den Stunden 6–36 nach Einnahme, in denen reichlich  $\frac{3}{4}$  der 48-stündigen Menge gewonnen werden. Vom 4ten Tage ab nimmt der Alcaloidgehalt ganz allmählich ab, lässt sich am 9ten Tage noch sicher nachweisen. Mit dem 11ten Tage wird der Nachweis unsicher.

Die Analogie in der Ausscheidung bei diesem Patienten und in den Versuchen an mir selbst liegt auf der Hand, und gestaltet sich demnach das Auftreten des Chinidins im Urin wesentlich anders als das des Chinins nach Kerner's Angaben.

III. 24. Apr. 1884 0,3 Chinid. per os. 25. Apr. Tagesmenge gab deutliche Reactionen, am 26. gleichfalls, ebenso am 27. Am 28. war GR eben wahrnehmbar; zwei Chlorformauszüge liessen GR am 29. eben erkennen. Vom 30. an waren keine Farbenreactionen zu vermerken. Mit dem 6. Tage schwand der positive Nachweis.

### Einfluss des Chinidins auf die Zusammensetzung des normalen Menschenurins <sup>1)</sup>.

Der Einzige, welcher in dieser Richtung das Chinidin einer Bearbeitung gewürdigt, ist Byasson.) Letzterer beobachtete hierbei eine Abnahme der Harnmenge und Zunahme der Stickstoffausscheidung, doch traten während seiner Versuche Diarrhöen auf, welche natürlich den Werth seiner Angaben in hohem Masse beeinträchtigen. Nach Chinin und Cinchoningebrauch constatiren dagegen Kerner und Johannsen übereinstimmend eine wesentliche Abnahme der Harnstoffproduction; wieweit vom Chinidin Aehnliches zu erwarten ist, soll in Folgendem gezeigt werden.

Vor Eintritt in die eigentliche Versuchsreihe analysirte ich einige Tage hindurch bei gewöhnlicher Nahrung meinen Urin, einerseits um mir eine Sicherheit in den Harnanalysen anzueignen, andererseits um zu erfahren, wie die Ausscheidung der Harnbestandtheile sich bei gewöhnlicher Diät gestaltet.

#### 1. Reihe. Normaler Harn.

	1. Tag.	2. Tag.	3. Tag.	In 72 Stunden im Ganzen.	24-stünd. Mittel v. Reihe 1.
Harnmenge von 24 St.	1120	1750	1350	4220	1407
sp. Gew. (Westpfahl)	1,0239	1,01791	1,0214	—	1,0211
Harnstoff in Grm. . . .	38,64	42,5075	48,846	129,994	43,3312
Harnsäure „ . . .	0,943	0,945	1,08	2,968	0,989
Chloride a. Chlornatr. in Grm. . . . .	9,015	12,825	11,205	33,045	11,015
Phosphorsäure in Grm.	2,4416	2,1	2,605	7,1466	2,3822
Schwefelsäure „	2,781	2,879	3,401	9,011	3,02

<sup>1)</sup> Harnstoff wird titirt nach Liebig; Harnsäure mit Salzsäure gefällt; Phosphorsäure mit Uranlösung titirt; Chlorgehalt wird titirt nach Volhardt und Falck Schwefelsäure durch Wägung bestimmt.

Die Harnstoffausscheidung schwankt bei gewöhnlicher Diät hier in 24 Stunden bis über 10 Grm. Eine zweite Versuchsreihe veranschaulicht die Zusammensetzung des Harns, wo die Quantität der Speisen vorgeschrieben, die Qualität nicht streng festgesetzt.

## 2. Reihe. Normaler Harn.

	4. Tag.	5. Tag.	6. Tag.	In 72 Stunden im Ganzen.	24-stünd. Mittel v. Reihe II.
Harnmenge von 24 St.	1540	1620	1400	4560	1520
Spec. Gewicht . . .	1,0214	1,0204	1,0180	—	1,02025
Harnstoff in Grm. . . .	48,203	51,785	40,32	140,308	46,769
Harnsäure in Grm. . .	0,4204	0,5038	0,365	1,2892	0,4297
Chloride (Na Cl) in Grm.	12,859	13,77	12,32	38,949	12,983
Phosphorsäure „	3,496	3,272	2,464	9,232	3,077
Schwefelsäure „	3,312	3,654	2,763	9,929	3,243

Hier stellt sich die Differenz der 24stündigen Harnstoffproduction auf reichlich 11,5 Grm. Diese beiden Versuchsreihen ergeben demnach das Resultat, dass gewöhnliche Diät zur Hervorrufung eines auch nur sich einigermaßen nähernden Gleichgewichts in der Harnstoffausscheidung durchaus nicht genügt.

Bei den ferneren Versuchsreihen gewöhnte ich mich einige Tage hindurch daran, Speisen und Getränke sowohl nach Qualität als Quantität durchaus gleichmässig zu mir zu nehmen. Meine Nahrung bestand in folgendem: Morgens Kaffee mit Sahne, Zucker und Weissbrod. Mittags Fleisch, Brod und Milch. Abends 2 Eier, Brod und Milch. Eigentliche Untersuchungen der Nahrungsmittel unterbleiben, dagegen wurden die festen Stoffe jedesmal einer Gewichtsbestimmung unterzogen und die flüssigen (Kaffe, Milch) nach festgesetztem Masse consumirt. Diese Nahrungsweise wurde streng die ganze Versuchszeit eingehalten.

## 3. Reihe. Normaler Harn. 1—3. Versuchstag.

	1. Tag.	2. Tag.	3. Tag.	In 72 Stunden im Ganzen.	24-stünd. Mittel v. Reihe III.
Harnmenge in 24 St.	1505	1585	1515	4605	1535
Spec. Gewicht . . .	1,0149	1,0154	1,0159	—	1,0154
Harnstoff in Grm.	36,659	37,3899	40,0566	114,1053	38,0351
Harnsäure „	0,3717	0,5371	0,4215	1,3804	0,460
Chloride (Na Cl) „	9,431	9,839	5,4035	24,6735	8,2245
Phosphorsäure „	2,784	3,047	3,294	9,125	3,042
Schwefelsäure „	2,680	2,713	2,799	8,192	2,731

## 4. Reihe. Normaler Harn, 4.—6. Versuchstag.

	4. Tag.	5. Tag.	6. Tag.	In 72 St. im Ganzen.	24-stünd. Mittel.
Harnmenge v. 24 St.	1122	1078	925	3125	1042
Spec. Gewicht . . .	1,0229	1,0196	1,0245	—	1,0225
Harnstoff in Grm. .	34,877	33,957	35,332	104,166	34,722
Harnsäure „	0,4118	0,582	0,588	1,5818	0,5273
Chloride (Na Cl) „	5,2360	5,0666	4,9025	15,2052	5,0684
Phosphorsäure „	3,258	2,781	2,960	8,999	2,9996
Schwefelsäure „	2,424	2,356	2,512	7,292	2,431

## 5. Reihe. Normaler Harn, 7.—9. Versuchstag.

	7. Tag.	8. Tag.	9. Tag.	In 72 St. im Ganzen.	24-stünd. Mittel.
Harnmenge v. 24 St.	1620	1708	1603	4931	1644
Spec. Gewicht . . .	1,0129	1,0119	1,0134	—	1,0127
Harnstoff in Grm. .	39,2364	39,904	38,23	117,3704	39,1235
Harnsäure „	0,676	0,688	0,377	1,741	0,58
Chloride (Na Cl) „	5,832	6,149	5,771	17,752	5,917
Phosphorsäure „	2,932	2,818	2,773	8,523	2,841
Schwefelsäure „	2,860	2,998	2,786	8,644	2,881

Auch hier begegnen wir nicht unwesentlichen Schwankungen in der Harnstoffausscheidung. Der Durchschnitt der Reihe 4 bleibt um fast volle 4,5 Grm. hinter dem der Reihe 3 und 5. Zum Theil erklärt sich diese Erscheinung aus der stark reducirten Urinsecretion während der Reihe 4, wodurch die Harnstoffausscheidung bekanntlich in hohem Grade alterirt wird. Die geringe Urinproduction hat ihre Begründung wiederum in der Temperatur, welche während der ganzen Versuchszeit durchschnittlich 14--15° R. betrug, zur Zeit der Reihe 4 dagegen 17--20° R.

Von jetzt ab wird der Urin unter dem Einfluss des Chinidins analysirt. Chinidin. sulfur. wird in verschiedenen grossen Partien per os in caps. amylac. eingenommen. Die Verarbeitung des Urins geschieht, wie auch früher immer, an dem der Einnahme des Alcaloids folgenden Tage; die 24-stündige Harnmenge umfasst den Zeitraum von 9 Uhr Morgens bis 9 früh des drauffolgenden Tages.

#### 6. Reihe. 10.—12. Versuchstag.

Harn nach Einnahme von Chinidin in wiederholten kleinen Dosen, 0,12 grm. 4 mal täglich um 9<sup>h</sup>, 1<sup>h</sup>, 4<sup>h</sup> u. 8<sup>h</sup> Abends.

	10. Tag.	11. Tag.	12. Tag.	In 72 Stunden im Ganzen.	24-std. Mittel.
Harnmenge von 24 St.	940	1085	1308	3333	1111
Spec. Gewicht . . . .	1,0219	1,0188	1,0159		1,0189
Harnstoff in Grm. . .	32,923	35,208	34,199	102,33	34,11
Harnsäure „ . . . .	0,1645	0,2669	0,3474	0,7788	0,2596
Chloride(Na Cl) „ . .	7,1875	7,0525	6,4692	20,7092	6,9031
Phosphorsäure „ . .	2,6132	2,5497	2,3481	7,511	2,5037
Schwefelsäure „ . .	2,217	2,561	2,414	7,192	2,397

#### 7. Reihe 13—15. Versuchstag.

Harn nach Einnahme grosser Dosen Chinidin.

13. Tag.	2 Mal	0,5 grm.	um 9 <sup>h</sup> und 1 <sup>h</sup>	Mittags = 1,0 grm.
14. „	3 „	0,5 „	„ „ 9 <sup>h</sup> „ 1 <sup>h</sup> „	= 1,5 „
15. „	4 „	0,5 „	„ „ 9 <sup>h</sup> „ 8 <sup>h</sup> Abends	= 2,0 „

	13. Tag.	14. Tag.	15. Tag.	In 72 St. im Ganzen.	24-stünd. Mittel.
Harnmenge von 24 Stunden . .	1308	1425	642	3375	1125
Spec. Gewicht . .	1,0144	1,0129	1,0266	—	1,01797
Harnstoff in grm.	34,688	33,302	27,422	95,412	31,804
Harnsäure „	0,3278	0,2779	0,364	0,9697	0,3232
Chloride(Na Cl) „	7,194	6,555	4,6009	18,3499	6,1166
Phosphorsäure „	2,2367	3,166	1,9517	6,3544	2,1181
Schwefelsäure „	2,473	2,290	1,763	6,526	2,175

#### 8. Reihe. 16—18. Versuchstag.

Harn der drei auf Reihe 7 folgenden Tage.

	16. Tag.	17. Tag.	18. Tag.	In 72 St. im Ganzen.	24-stünd. Mittel.
Harnmenge von 24 Stunden . .	1552	1465	704	3721	1240
Spec. Gewicht . .	1,0134	1,0135	1,028	—	1,0183
Harnstoff in grm.	39,141	36,478	31,68	107,299	35,766
Harnsäure „	0,2095	0,3438	0,3674	0,9207	0,3067
Chloride(Na Cl) „	8,6912	6,8855	4,928	20,5047	6,8349
Phosphorsäure „	2,259	2,599	2,5978	7,5558	2,5186
Schwefelsäure „	2,857	2,602	2,104	7,563	2,524

9. Reihe. 19 - 21. Versuchstag.  
Harn der drei auf Reihe 8 folgenden Tage.

	9. Tag.	20. Tag.	21. Tag.	In 72 St. im Ganzen.	24-stünd. Mittel.
Harnmenge von 24 Stunden . .	770	1360	1570	3700	1233
Spec. Gewicht .	1,0269	1,0139	1,0133	—	1,0180
Harnstoff in grm.	36,0129	38,345	39,77	114,3279	38,1093
Harnsäure „	0,3842	0,541	0,6023	1,5275	0,5092
Choride (Na Cl),,	5,1671	7,8916	8,152	21,2107	7,0702
Phosphorsäure „	2,576	2,7234	2,8631	8,1725	2,7242
Schwefelsäure „	2,6	2,784	2,799	8,183	2,728

Die Zusammenstellung der Mittelzahlen aus den  
neun Versuchsreihen ergibt:

	Normaler Harn Mittel aus mit Reihe gewöhnl. Diät 1 und 2.	Normaler Harn Genau vor- geschrieb. Diät. Mittel aus Reihe 3; 4 u. 5.	Harn nach fortge- setzter Ein- nahme kleiner Dosen Chinid. Reihe 6.	Harn nach Einnahme grosser Dosen Chinid. Reihe 6.	Harn der 3 auf Reihe 7 folgenden Tage Reihe 8.	Harn der 3 letzten Versuchs- tage Reihe 9.
Eingen. Chinid. sulfur. . . .	0	0	0,48	1,5	0	0
Harnmenge v. 24 Stunden	1463	1407	1111	1125	1240	1233
Spec. Gewicht	1,02065	1,0169	1,0189	1,01794	1,0183	1,0180
Harnst. in grm.	45,0501	37,2935	34,11	31,804	35,766	38,1093
Harnsäure . .	0,7093	0,5225	0,2599	0,3232	0,3067	0,5092
Chloride . . .	11,999	6,4033	6,9031	6,1166	6,8349	7,0702
Phosphorsäure	2,7296	2,9609	2,5037	2,1181	2,5186	2,7242
Schwefelsäure	3,088	2,681	2,397	2,175	2,524	2,728

Ueber die subjectiven Erscheinungen beim Gebrauch  
des Chinidins lässt sich Folgendes sagen:

Die kleinen Dosen äussern gar keinen Einfluss aufs  
Allgemeinbefinden. 1,0, in zwei Hälften Morgens und Mit-

tags eingenommen, bewirken etwas Trockenheit und faden  
Geschmack im Munde. 14. Versuchstag nüchtern Morgens  
9<sup>h</sup> 1,0; nach Verlauf 1/2 Stunde stellen sich successive ein:  
Schläfrigkeit, Benommenheit des Kopfes, Abgeschlagenheit  
Schwere in den Gliedern, Trockenheit im Munde, fader  
pappiger Geschmack, Unbehagen im Magen, Unlust zu je-  
der Thätigkeit. Um 11 Uhr sind obige Erscheinungen so-  
weit zurückgegangen, dass mit einigem Zwange die Be-  
schäftigung wieder aufgenommen werden kann und verlieren  
sie sich bis auf Ermattung und Abgeschlagenheit im Verlaufe  
des Vormittags fast vollständig, 0,5 Grm. um 1 Uhr Mit-  
tags rufen obige Erscheinungen wieder hervor, welche dann  
erst gegen Abend bis auf die Mattigkeit verschwinden.  
Der Appetit ist nur unwesentlich beeinflusst, da die vorge-  
schriebenen Quantitäten Nahrung unschwer bewältigt wer-  
den können.

15. Versuchstag, 0,5 Grm. um 9<sup>h</sup>, 1<sup>h</sup>, 4<sup>h</sup> und 8<sup>h</sup> im  
Ganzen 2 Grm. Chinidin (27 Mgrm. pro Kilo). Morgens  
Wohlbehagen. Nach Einnahme der zweiten Dosis melden  
sich wieder Unbehagen, Abspannung, Schwere in den Glied-  
ern, Druck und Schwere im Kopf, Unlust zu jeglicher  
Beschäftigung. Abends nach Einnahme der vierten Partie  
erhalten die subjectiven Erscheinungen eine Steigerung, es  
gesellen sich hinzu geringes Uebelkeitsgefühl, Verminde-  
rung der Sehschärfe und des Gehörs, etwas Ohrensausen  
und Funkensehen. Eine Beschäftigung ist ganz und gar  
zur Unmöglichkeit geworden. Diese Erscheinungen halten  
sich bis zum Schlafengehen. Der Schlaf in der Nacht ist  
fest und ruhig; am Tage darauf sind noch etwas Müdigkeit  
und Abspannung zu verspüren, die am Nachmittage voll-  
ständig verschwinden, um dem normalen Wohlbehagen Platz  
zu machen. Der Einfluss auf Hauttemperatur, Pulsfrequenz

und Schweisssecretion war so unbedeutend, dass die Beobachtungen darüber kaum erwähnenswerth sind.

Die subjective Empfindung, die Kritik über den eigenen Zustand nach Einnahme von Chinidin ist nicht ganz leicht zu schildern. Man hat das Gefühl, als ob man einer schweren Krankheit entgegen gehe. Abgesehen von den bereits genannten Erscheinungen, welche den Zustand, in Berücksichtigung dessen, dass man nicht als Patient das Bett hütet, bis zur Unerträglichkeit steigern, ist die psychische Sphäre durch Ohrensausen etc. in einer ganz abnormen Verfassung. Mit Mühe rafft man sich zu einer Unterhaltung auf, sämmtliches Interesse an der Umgebung ist geschwunden.

Es wäre gewagt, wollte man aus diesen im Ganzen kurzen Versuchsreihen an einem Individuum weitgehende Schlüsse ziehen. Eins will ich hervorheben, dass nämlich alle hier analysirten Harnbestandtheile nach Chinidgebrauch mehr oder weniger reducirt sind; besonders gilt dies vom Harnstoff und der Harnsäure. Diese dem Chinin ganz analoge Einwirkung nach den vorliegenden Versuchen zu constatiren, erachte ich für genügend und möchte in Betreff weiterer Folgerungen auf die eingehendere Arbeit Kerner's<sup>1)</sup> über das Chinin verweisen. — Abweichend von Kerner's Beobachtungen ist hier die tägliche Urinmenge. Kerner meint, das Chinin wirke diuretisch, Chinidin beeinflusst dagegen, wenn diese Tabellen zur Richtschnur dienen sollen, die Nierenthätigkeit eher hemmend als fördernd.

Ogleich von verschiedenen sehr massgebenden Seiten, nach reichhaltiger Erfahrung (cf. Einleitung) immer energisch betont worden, das Chinidin sei, was seine antipyretischen und antifebrilen Eigenschaften anbelangt, dem Chinin vollkommen ebenbürtig, die Indicationen seien dieselben, die

Nebenwirkungen nicht schlimmer, so hat sich doch dasselbe nie recht in der medicinischen Praxis einbürgern wollen. Ein jeder der früher erwähnten Forscher und Kliniker fragt sich vergebens, worin dieser Umstand seine Begründung haben möge? Und es dürfte auch schwer fallen, irgend wo anders diesen Grund zu suchen, als in der gewissermassen angeborenen Scheu der ärztlichen Kreise vor neuen Medicamenten, welche auch in der Regel keinen Vorzug vor den bereits Jedermann genau bekannten haben. Die tägliche Erfahrung lehrt eben, dass ein grosser Theil der Heilmittel mit derselben Hurligkeit von der Bildfläche verschwinden, wie sie auf derselben auftauchen.

Gerade der Umstand, dass das Chinidin unverdienter Weise immer wieder in die dunkle Ecke der Vergessenheit geschoben worden, war für mich maassgebend, mir einige persönliche Erfahrungen über seine Anwendungsweise bei Fiebernden anzueignen. Leider konnte ich nur über ein sehr bescheidenes Material disponiren (2 Fälle von Typhus abdom., 2 von acuter Miliartuberculose, 1 Pneumonie, 1 Pleuritis), sodass ich von der Mittheilung des Fiebertverlaufes, obgleich ich mich Strümpel in jedem Punkte anschliessen muss, Umgang nehme. Wichtiger erachte ich die von mir in diesen Fällen beobachteten Nebenerscheinungen, weil hier und in den Versuchen an mir selbst vollkommene Analogie besteht, und in früheren Arbeiten auf dieselben weniger Gewicht gelegt worden.

I Ph. S. 24 a. n., von 50 Kilo Körpergewicht, acute Miliartuberculose. 11 U. Vorm. Verabreichung von 2,4 Chinid. in Pillen (48 Mgrm. pro Kilo). Gegen 12 U. Brechneigung, dann Ohrensausen, grosse Schwerhörigkeit, Funkensehen, Gedächtnisschwäche, Benommenheit des Sensoriums (Pat. redet unzusammenhängend) Schlafsucht und

starker Schweissausbruch. Sein Schlaf gleicht dem eines Narkotisirten, was aus folgendem ersichtlich: Pat. urinirt im Bett, ohne etwas davon zu merken, was bis dahin nie der Fall gewesen; das profuse Bronchialsecret sammelt sich in der Trachea an, hindert den freien Austausch der Respirationsluft, bis sich Kohlensäurevergiftungssymptome anmelden, da erst springt Patient fast besinnungslos aus dem Bett, fällt auf den Boden, schreit unarticulirt. Es sind einige Stimulantien erforderlich, um energische Respirationsbewegungen zu veranlassen, darauf wird nach genügender Expectoratio die Athmung freier. Erst gegen Abend erholt sich Pat., hat aber immer noch einen schweren Kopf.

II. Derselbe Patient erhält nach einigen Tagen um 11 U. Vorm. 1,2 Chinid. in Pillen (24 Mgrm. pro Kilo). Um 12 U. speist er noch zu Mittag, liest darauf in einem Buche, muss aber diese Beschäftigung aufgeben, weil sich allmählig Schwindel, Schwere in den Gliedern, Ohrensausen, Funkensehen, Unvermögen die Buchstaben zu fixiren, grosse Schläfrigkeit einstellen. Der Schlaf ist wiederum so tief, dass genau dieselben Erscheinungen auftreten, wie das erste Mal. Ein Glas Wasser bewirkt kräftigere Athembewegungen, Erbrechen und dadurch das Verschwinden der beunruhigenden Erscheinungen.

III. Ein drittes Mal erhielt er in Lösung 1,2 Chinid. Die obigen Erscheinungen zeigen sich diesmal nicht in so hohem Grade. Nur die Schlafsucht ist wieder sehr gross. Der Schlaf wird überwacht, Patient von Zeit zu Zeit mit einiger Mühe geweckt, um ihm Gelegenheit zur kräftigen Expectoratio zu geben; dadurch wird den anderen Erscheinungen vorgebeugt.

IV. P. K. 28 a. n., 75 Kilo schwer, Typhus abdominal. Verabreichung von 2,4 Chinid. in Lösung (32 Mgrm.

p. Kilo). Erscheinungen: Harthörigkeit, Ohrensausen, Schwindel, gelinder Schweissausbruch, kein Erbrechen. 1,2 Chinid. (16 Mgrm. p. Kilo) rufen hier ein zweites Mal garkeine Erscheinungen hervor.

V. M. J. 25 a. n., 45 Kilo schwer, 0,6 Chinidin Morgens und Abends in Capseln machen sich in keiner Weise bemerkbar

VI. 1,8 in Lösung (40 Mgrm. pro Kilo) bewirken alsbald Uebelkeit und Erbrechen. Den ganzen Tag besteht grosse Ermattung.

VII. 1,2 in Pillen (27 Mgrm. p. Kilo) haben Ohrensausen, nach drei Stunden Erbrechen und grosse Mattigkeit im Gefolge.

VIII. W. M. 23 a. n., Pleuritis seros., Körpergewicht 60 Kilo, bekommt 1,2 Grm. (20 Mgrm. p. Kilo). Gelindes Ohrensausen, Schlafsucht und sehr starker Schweissausbruch. Bei zwei andern Patienten von 60 Kilo Körpergewicht bewirken 1,2 Grm. nie Erscheinungen.

Quantitative Bestimmungen über die Menge des im Urin aufgefundenen Alcaloids, wie solche Kerner und Johannsen beim Chinin und Cinchonin mit grossem Fleiss veranstalteten, hielt ich aus folgenden Gründen für misslich: Chinidin wird durch alle Se- und Excrete, Speichel, Darm, voraussichtlich auch Schweiss und Thränen eliminirt. Zugegeben, dass dies nur unwesentliche Bruchtheile sind, da die Hauptmasse im Urin wiederkehrt, dann müsste aber der Urin Wochen hindurch einer Analyse unterzogen werden, nicht 2 bis 3 oder höchstens 4 Tage. Fürs Cinchonidin wird durch eine in nächster Zeit an die Oeffentlichkeit gelangende Arbeit gleichfalls constatirt, dass dasselbe Wochen zu seiner Ausscheidung beansprucht. Auch lieferte mir die Bearbeitung meines eigenen und der

Patienten Urin, wo der Chinidinconsum auf viele Gramm berechnet werden musste und wobei ich genügend Gelegenheit hatte, mich durch den persönlichen Augenschein von der geringen und wechselnden Quantität des wiedergewonnenen Alcaloids zu überzeugen, den besten Beweis darüber, wie unsicher eine quantitative Bestimmung ausgefallen wäre.

Meine Arbeit berechtigt mich zu nachstehenden Schlüssen:

Das Chinidin wird vom ganzen Verdauungstractus aus in kurzer Zeit vollständig resorbirt und ist die Resorption bei Einnahme per os für gewöhnlich bereits im Ileum beendet.

Bei subcutaner Application erfolgt die Resorption um vieles rascher und sind die Intoxicationserscheinungen daher heftiger.

Die Resorption beginnt sofort, was aus der ersten Urinentleerung nachzuweisen ist.

In den Dickdarm gelangt das Chinidin nicht auf dem Wege des Tractus intestinalis, sondern vermittels des Bluts durch Transsudation, wie dies auch für Secrete z. B. Speichel nachgewiesen ist.

Die Eliminirung aus dem Organismus findet statt durch alle Secrete und Excrete des Körpers, namentlich durch den Urin, Speichel, wahrscheinlich auch durch Schweiss und Thraenen.

Die Ausscheidung beansprucht je nach der Grösse der angewandten Dosis verschieden lange Zeit. Gewöhnliche antifebrile Gaben (1,0) lassen sich bis zu 14 Tagen im Urin nachweisen, 0,3 grm. bis zu einer Woche. Der grösste Theil wird immer in den ersten zwei Mal 24 Stunden ausgeschieden, darunter sind wieder die Stunden 6–36 nach der Einnahme am reichlichsten bedacht.

Die Wirkung erstreckt sich wie beim Chinin durch 12–18 Stunden, dann hat es seine für den Organismus specifischen Eigenschaften verloren, speichert sich irgendwo im Körper, vielleicht der Leber auf, die dasselbe dann allmählig in kleinen Partien von sich giebt.

Seine physiologischen und antifebrilen Eigenschaften stimmen mit denen des Chinins vollständig überein, ebenso die Beeinflussung des Stoffwechsels, der Harnstoffausscheidung.

Für seine Anwendungsweise in der Therapie dürften folgende Daten von Belang sein:

Am Menschen rufen 10–15 Mgrm. pro Kilo Körpergewicht Trockenheit im Munde, faden Geschmack hervor, 15–25 Mgrm. Schläfrigkeit, Abspannung, gelindes Ohrensausen, 25–35 zu diesen Erscheinungen noch Schwerhörigkeit, Funkensehen, Schweissausbruch, Erbrechen. Bei 40 bis 50 Mgrm treten diese Symptome um vieles stärker hervor (Chinidinnareose). Selbstverständlich sind all diese Erscheinungen sehr bedeutenden individuellen Schwankungen unterworfen. Die Grenze der therapeutischen Dosirung dürfte bei einem Individuum von 50 Kilo Körpergewicht bei 3,0 grm. zu suchen sein (60 Mgrm. p. Kilo).

Bei Katzen bewirken fortgesetzte Dosen bis zu 30 Mgrm. pro Kilo nur Speichelfluss; 40–50 Mgrm. hin und wieder Erbrechen. 60 p. Kilo fast immer Erbrechen, doch kann Gewöhnung eintreten. 97 Mgrm. auch noch starkes Erbrechen. 120 Mgrm. und darüber sehr starke Intoxicationserscheinungen Krämpfe, Coma, bisweilen letalen Ausgang. Der Tod erfolgt durch Vaguslähmung.

Ueber die Schicksale des Chinidins im Thierkörper endlich habe ich folgende Anschauung:

Ein Theil desselben wird im Organismus vollständig zersetzt, verliert alle seine characterisirenden chemischen und physiologischen Eigenschaften und entzieht sich daher vollständig dem Nachweis.

Ein weiterer Bruchtheil wird gleichfalls durch den Lebensprocess im thierischen Organismus in so weit alterirt, dass er aus saurer Lösung zu gewinnen ist, seinen bitteren Geschmack verliert, sowie die ihm zukommenden toxischen und physiologischen Merkmale, einbüsst. Chemisch behält er aber seine Erkennungszeichen bei.

Der dritte Theil endlich verlässt unzersetzt, mit allen früheren Eigenschaften ausgerüstet, aber in amorphem Zustande den Körper und wird wie das reine Alkaloid aus alkalischen Lösungen bequem gewonnen.



## T H E S E N.

---

1. Zur correcten Grössenbestimmung des dilatirten Magens empfiehlt sich, die directe Einblasung von Luft per Schlundsonde.
  2. Die Ausscheidung des Chinins aus dem menschlichen Organismus währt bei gewöhnlicher Dosirung zum mindesten eine Woche.
  3. Kairin wird sich in der Privatpraxis nie bewähren.
  4. Stoffwechselbestimmungen, wie sie bisher vielfach am Menschen unter normalen Verhältnissen ausgeführt sind, gestatten keine Folgerungen fürs Krankenbett.
  5. Das Monas pulmonale ist nach der Krisis im Sputum nicht mehr nachweisbar.
  6. Intravenöse Application von Arzneimitteln sollte zur Zeit keine Anwendung finden.
  7. Chinin muss bei kleinen Kindern in Suppositorien verordnet werden.
-