XIX.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau.

(Direktor: Prof. Pohl.)

Zur Kenntnis der Kreislaufwirkung einiger Chinaalkaloide und ihres Verhaltens im Organismus.

Von

Johannes Biberfeld.

(Mit 27 Kurven.)

I.

Durch die chemische Forschung des letzten Jahrzehnts ist für das Chinin das Formelbild

gesichert worden¹⁾. Im Anschluß an den jeweiligen Fortschritt der chemischen Erkenntnis vom Bau des Alkaloids ist nun fast stets die Diskussion wieder aufgelebt, ob die pharmakologische Wirkung des Alkaloids an das Gesamtmolekül oder an einen Teil und dann an welchen angeknüpft sei. Vollkommen sichere Entscheidung ist hierin noch nicht getroffen worden, doch wird jetzt meist angenommen, daß die wichtigste Wirkung, die spezifische gegen die Malaria plasmodien, nur von der eigenartigen Verknüpfung des sog. Chinuclidin- und Chinolinringes im Molekül abhängt; wenn dem so wäre, erscheint es

1) Vgl. A. d. Kaufmann, Über synthetische, den Chinaalkaloiden nahe verwandte Basen. Berl. Ber. 46 (1913), S. 1823.

sehr schwierig, durch chemische Varianten einen Fortschritt in dieser Richtung zu erreichen. Weniger sicher ist, ob die anderen pharmakologischen Wirkungen, die man dem Chinin von jeher zuerkennt, nur durch das unveränderte Molekül ausgelöst werden; so ist ja bekannt, daß die symptomatische fieberwidrige Chininwirkung sich auch mit einfacheren Chinolinderivaten, z. T. sogar noch intensiver, hervorbringen läßt. In neuester Zeit hat man nun auch versucht, synthetisch Chininabkömmlinge darzustellen, die speziell die von klinischer Seite stets angenommene günstige Beeinflussung des Kreislaufs durch Chinin in besonders hohem Maße besitzen sollten. So faßt Ad. Kaufmann (a. a. O. S. 1825) Chinin sogar als einen »adrenalinartigen« Körper auf, und zwar, abgesehen von einer (recht äußerlichen) chemischen Ähnlichkeit, deshalb, weil »ja Chinin selbst schon gefäßkontrahierend wirkt«. Er hat u. a. eine Körperklasse, von ihm als Chinolylketone bezeichnet, dargestellt, die auch physiologisch (nach sonst nicht bekannt gewordenen Versuchen von A. Warschawski) dem Chinin in seinen verschiedenen therapeutischen Wirkungen nahekommen sollen, ohne die Vergiftungssymptome auszulösen, die gelegentlich beim Chiningebrauch beobachtet werden. Die theoretische Erklärung hierfür sucht er darin, daß nach seiner Meinung Chinin, das ja zum größten Teil im Organismus abgebaut wird, im sauren Magensaft zu dem viel giftigeren Chinatoxin¹⁾,

wird. Die Ursache der den »isomeren Alkaloiden — Chinin, Cinchonin einerseits, Toxine andererseits — gemeinsamen Vergiftungserscheinungen ist wahrscheinlich die Bildung des endständigen Piperidinrestes²⁾ in der Seitenkette«. Die Ansicht, daß eben der

1) Cinchonin soll sich nach ihm schon beim Erwärmen mit sehr verdünnter Salzsäure (1:1000) »wenn auch in geringer Menge«, in das entsprechende Toxin, das Cinchotoxin, umlagern.

2) Auf den naheliegenden Einwand, warum dann subkutan injiziertes Chinin dasselbe Vergiftungsbild gibt wie per os eingeführtes, geht K. nicht ein. Daß es vollständig in den Magen ausgeschieden und dort zu Toxin wird, dürfte kaum plausibel sein; Bongers (Archiv f. experiment. Path. u. Pharmakol. Bd. 35, S. 422) fand nur Spuren im Magen.

Chinuclidin-, bzw. Piperidinrest ausschlaggebend für die fieberwidrige Chininwirkung sei, erscheint ihm als unbegründet.

Die von Kaufmann herangezogenen Chinatoxine¹⁾ sind experimentell nur wenig bearbeitet worden, hauptsächlich von H. Hildebrandt²⁾. Die wesentlichen Angaben dieses Autors über die pharmakologischen Wirkungen sind folgende: Das Cinchotoxin ruft beim Warmblüter heftige Krämpfe hervor; reines Cinchotoxin tötet weiße Mäuse in der Dosis von 0,15 mg pro Gramm Körpergewicht (also eigentlich nicht übermäßig »toxisch«). Eine entsprechende Dosis von Cinchonin soll noch nicht wirken. Ebenso schadeten 15 mg Cinchonin einer kleinen Katze nichts, während 15 mg Cinchotoxin dasselbe Tier nach einiger Zeit töteten. — Chinotoxin rief in den dem Cinchotoxin entsprechenden Dosen keine Krämpfe hervor; beim Frosch verursachten 3 mg Cinchotoxin völlige Lähmung, 3 mg Chinotoxin waren wirkungslos; auch 9 mg Cinchonin machten nichts. — Sowohl nach Chinotoxin wie nach Cinchotoxin tritt im Harn eine gepaarte Glukuronsäure auf; freies Cinchotoxin war im Harn der Tiere (mit Nitrothiophen) nicht nachzuweisen. — Cinchotoxin und Chinotoxin sollen in der Dosis von mehreren Milligrammen eine geringfügige Erhöhung des Blutdruckes bewirken (größere Elevationen, Frequenz unverändert³⁾); Cinchonin macht Senkung.

1) Mit dem Namen Chinatoxin ist auch das von Ostermayer (Berl. Ber. 1884, S. 2444) entdeckte Dichinolyldimethylsulfat

bezeichnet worden (Archiv f. experiment. Path. u. Pharmakol. Bd. 24, S. 241 und Bd. 25, S. 446). Selbstverständlich ist diese Substanz pharmakologisch ganz anders zu bewerten, als die eigentlichen Chininderivate.

2) Herm. Hildebrandt, Zur Pharmakologie der Chinatoxine. Archiv f. experiment. Path. u. Pharmakol. Bd. 59, S. 127.

3) Nach Miller und Rhode (Berl. Ber. 28, S. 1058) hat Hildebrandt bei den von ihnen (1895) dargestellten fraglichen Derivaten des Chinins und Cinchonins eine Giftigkeit ähnlich der des Digitoxins gefunden; deshalb haben auch Miller und Rhode diese Körper »Toxine« genannt. — Nun ist (vgl. Miller und Rhode) Chinotoxin identisch mit dem s. Z. von Pasteur dargestellten und als Chinicin bezeichneten Produkt. Aus naheliegenden Gründen

Aus dieser Schilderung ist, wie man sieht, nur wenig Charakteristisches zu entnehmen: das bei aromatischen Substanzen ja fast nie vermehrte Symptom der allgemeinen Krämpfe und die Erhöhung der Gesamttoxizität, besonders beim Cinchotoxin. — Auch das über die Kreislaufwirkung Gesagte bedeutet wohl wenig, — widerspricht aber jedenfalls der Kaufmannschen Hypothese, da ja nach Hildebrandt die Toxine kreislaufbefördernd wirken sollen.

Andererseits sind auch für die Annahme, daß das Chinin selbst die Zirkulation fördere, nur wenige experimentelle Stützen zu finden. Die ausführlichste Arbeit über die Herz- und Blutdruckwirkung von Chinaalkaloiden stammt von C. H. Santesson¹⁾. Am isolierten Froschherzen (Williamsscher Apparat) fand er stets eine schwächende Wirkung auch schon kleiner Giftmengen, die bei den einzelnen Alkaloiden etwas verschieden sind; Frequenz und Pulsvolumen werden vermindert, und auch die absolute Kraft nimmt selbst nach den kleinsten überhaupt noch wirksamen Dosen ab; Atropin ändert daran nichts. Der Angriffspunkt der Giftwirkung ist zum größten Teil die Herzmuskulatur. Bei Kaninchen fand Santesson nach »kleinen« Gaben eine Drucksteigerung (Frequenz mehr gesteigert als der Druck), aber nur bei intravenöser Injektion. Santesson nimmt an, daß bei dieser die relativ große Giftmenge, die direkt ins Herz gelangt, dort eine Reizwirkung hervorbringe. — Wie seine Protokolle aufweisen, hat er nur in zwei Versuchen bei Dosen von 0,4 und 4 mg eine geringe Steigerung gesehen (4—5 mm), also Werte, die fast innerhalb der Fehlerquelle liegen. —

Dieser schwachen Grundlage entsprechend lauten auch die Angaben in den Lehrbüchern der Pharmakologie sehr zurückhaltend. Schmiedeberg-Faust (7. Aufl., S. 243) erwähnen die Schwächung der Arbeitsleistung und der absoluten Kraft; dagegen vermag das Chinin »aus irgendeinem Grunde bestehende Unregelmäßigkeiten der Herzaktion« zu beseitigen. — H. Meyer und R. Gottlieb erwähnen von einer Herzwirkung des Chinins nur die lähmende großer Dosen (3. Aufl., S. 241). — Auch in den Lehrbüchern der Toxikologie wird meist bloß die herzlähmende Wirkung erwähnt, nur Kobert gibt

wäre es vorzuziehen, von der Bezeichnung »Toxin« für diese chemisch genau gekannten Körper abzusehen (zumal wenigstens beim Chininderivat von einer besonders großen Toxizität keine Rede sein kann, siehe weiter unten) und dafür die alten Namen Chinicin und Cinchonin zu gebrauchen.

1) C. G. Santesson, Über die Wirkung einiger Chinaalkaloide auf das isolierte Froschherz und auf den Blutdruck des Kaninchens. Archiv f. experiment. Path. u. Pharmacol. Bd. 32, S. 321.

(Lehrbuch der Intoxikationen, S. 1125) an, daß die Gefäße isolierter Organe, wie er festgestellt habe, durch Chinin stark erweitert werden; das Original dieser Arbeit stand mir nicht zur Verfügung. — Ebenfalls nur als eine Art von »Lähmung«, d. h. als Beseitigung von irgendwelchen Reizmomenten, ist die Beobachtung von E. Starkenstein (Zeitschrift f. exp. Pathol. u. Ther. 1907, Bd. 4, S. 10) zu bewerten, daß intravenöse Injektion von Chinin. hydrochl. den durch Glyoxylsäure erzeugten Pulsus alternans schwinden läßt. —

Von neueren experimentellen Arbeiten sei die von H. Frédéricq und Terroine¹⁾ erwähnt; die Autoren weisen ebenfalls auf die Widersprüche in der Literatur hin. Sie haben am isolierten Herzen von *Testudo graeca* Chinin, Cinchonin, Chinidin und Cinchonidin untersucht und gefunden, daß die 1%ige Lösung aller Basen selbst sehr kräftig schlagende Herzen zum Stillstand in Diastole bringt; Systole tritt nur auf, wenn die Giftlösung zu stark alkalisch war. Beim Fortschreiten der Vergiftung sahen sie stets Verminderung der Frequenz und Amplitude, umgekehrt bei der Wiedererholung. — Die linksdrehenden Basen (Chinin und Cinchonidin) sind giftiger als die entsprechenden zwei rechtsdrehenden; die methoxylierten sind weniger giftig.

II.

Im Verlauf einer weiterhin zu erwähnenden Versuchsreihe über das Verhalten des Chinins und einiger seiner Derivate im Organismus habe auch ich bei der Unvollständigkeit der bisherigen Angaben über die Wirkung der Chinatoxine und der Bedeutung, die diesen Körpern von chemischer Seite zugesprochen wird, eine größere Zahl von Experimenten über die pharmakologische Wirkung, besonders über die Beeinflussung des Kreislaufs und seiner einzelnen Faktoren durch Chinin, Cinchonin, Chinicin (= Chinotoxin) und Cinchonicin (= Cinchotoxin) angestellt, über die im folgenden berichtet werden soll.

Um mit Chinin zu beginnen, so habe ich am Warmblüter (Kaninchen) bei der gewöhnlichen Methodik der Messung des Blutdrucks (Hg-Manometer) und Injektion in einen Ast der V. jugularis entweder gar keine Veränderung der Kurve gesehen oder (bei etwas größeren Dosen) stets tiefe Drucksenkung und Pulsverlangsamung, z. B. in dem durch Kurve 1 dargestellten Versuche, in dem man auch erkennen kann, daß die Atmung (Schreibung nach Tracheotomie mit Mareyscher Kapsel) nur sekundär und wenig geschädigt wird. —

1) Journ. de phys. et de path. génér. Bd. 15, S. 961.

Die intravenöse Injektion ist jedoch, selbst wenn man in eine kleine Vene einspritzt und so das Gift sich vor dem Eindringen ins Herz

Kurve 1. Kaninchen, 1900 g. Kymographion Hg-Manometer. Zeit in Sekunden. Atmung mit Mareyscher Kapsel geschrieben. — An der Marke Injektion von 2 mg Chinin. hydrochlor. (neutralisierte 1 $\frac{1}{2}$ ige Lösung) intravenös.

Kurve 2a. Kaninchen, 3800 g. Blutdruckschreibung mit Hürthleschem Federmanometer; Zeit in Sekunden; Einlauf von $\frac{1}{2}$ ‰ Chinin. hydrochlor. in Ringer; Druck = 30 cm; Einlaufgeschwindigkeit = 1,5 ccm pro Minute. Beginn 10,57 Uhr a. m.

mit viel Blut mischen läßt, immer noch ein heftiger Eingriff; es wäre möglich, daß bei der langsamen Resorption subkutan injizierten oder in den Magen eingeführten Chinins doch eine entgegengesetzte Herzwirkung auftrate. Ich habe deshalb versucht, ob sich mit der Methode des langsamen Einlaufs sehr dünner Lösungen, die sich Kretschmer¹⁾ beim Suprarenin bewährt hat, hier eine herzor oder gefäßtonisierende Wirkung erzielen ließe. Alle Versuche fielen aber, wie als Beispiel Kurve 2 und 3 zeigen mögen, trotz Anwendung verschiedener Druckhöhen und Einlaufs-

1) Dies Archiv Bd. 57, S. 423.

geschwindigkeiten negativ aus; entweder blieben Höhe des Blutdrucks und Pulsfrequenz unverändert oder sie nahmen ab.

Kurve 2b. 14 Minuten nach Beginn des Einlaufs.

Kurve 2c. 25 Minuten nach Beginn des Einlaufs. Vielleicht minimale Zunahme der Amplitude.

Kurve 3a. Kaninchen, 2400 g. Versuchsanordnung wie bei Kurve 2, nur Einlaufgeschwindigkeit = 4 cm pro Minute. — Normale Druckhöhe = 8,8 cm Hg (10 mm der Ordinate = 2 cm Hg).

Nicht anders erging es mir im Blutdruckversuch am Frosch¹⁾, wie Kurve 4a und b zeigen mögen. Und auch am isolierten Froschherzen war das Resultat dasselbe. Ich ließ die Eskulentenherzen an einer der Straub'schen Vorrichtung schreiben; die Konzentration, die bereits sicher schädigte, schwankte

Kurve 3b. 15 Minuten nach Beginn des Einlaufs. Abnahme der Frequenz und der Amplitude, geringere des Drucks (Druck = 7,6 cm Hg).

1) Die Kanüle wurde bei diesen Versuchen in die linke Aorta eingeführt, als Sperrflüssigkeit diente 4,5%iges NaCl + 1%igem NaHCO₃. Als Manometer diente ein sehr empfindliches Torsionsfedermanometer nach Hürthle.

bei den einzelnen Herzen (was auch Frédéricq angibt). 1:5000 Ringer Speiseflüssigkeit schädigte meist schon deutlich — aber nie-

Kurve 4a. Esculenta, 55 g. Blutdruck in der linken Aorta; 0,03 Chininhydrochlor. in einen Oberschenkellymphsack (5,5 mm Höhe der Ordinate = 10 cm Wasserdruck). Normaler Druck = 47,3 cm Wasser.

Kurve 4b. Fast eine Stunde nach der Injektion. Starkes Sinken des Druckes, Frequenzabnahme. (Druck = 30 cm Wasser.)

mals habe ich ein sicheres Anwachsen der Frequenz oder der Amplitude feststellen können, trotzdem ich bis zur Verdünnung 1:40 000 heraufgegangen bin. — Als Beispiel führe ich den Versuch vom 4. VI. an, der zugleich beweist, daß der Stillstand bei der Konzentration 1:2500 noch durch Auswaschen reparabel ist; irreparabel wird er erst durch

Kurve 5a. Sofort nach Ersatz der Speiseflüssigkeit durch Chinin-Ringerlösung 1:2500 völliger Stillstand; nach 5 Minuten Auswaschen mit Ringer; nach etwa 15 Minuten zeigen sich wieder seltene Kontraktionen.

Kurve 5b. Etwa 10 Minuten nach 5a. Ziemlich gute Erholung.

1 : 1000 (Kurve 5). — Nur an einem einzigen Gefäßgebiete habe ich eine funktionsteigernde, erregende Wirkung gesehen, nämlich an der

Kurve 5c. Etwa 30 Minuten später; Chin. mur. 1:1000 (↑) sofort Stillstand, der durch Auswaschen (×) nicht mehr zu beseitigen ist.

isolierten durchströmten Froschextremität (Läwen-Trendelenburg), z. B. in folgendem Versuche:

Esculenta, 26 cm Wasserdruck; Ringerlösung.

10,25 Uhr a. m. 44 Tropfen in der Minute.

10,28 » a. m. 42 » » » »

10,30 » a. m. 42 » » » »

5 mg Chinin. mur., neutrale 1⁰/₀ige Lösung, in eine Seitenleitung injiziert.

10,32 Uhr a. m. 20 Tropfen in der Minute.

10,35 » a. m. 16 » » » »

10,38 » a. m. 20 » » » »

10 mg Chinin.

10,39 Uhr a. m. 12 Tropfen in der Minute.

10,41 » a. m. 10 » » » »

10,43 » a. m. 12 » » » »

Bei größerer Dosis war die Konstriktion so stark, daß unter den Versuchsbedingungen der Durchfluß völlig aufhörte, z. B.:

Esculenta, 26 cm Druck.

9,49 Uhr a. m. 44 Tropfen in der Minute.

9,51 » a. m. 44 » » » »

9,55 » a. m. 52 » » » »

20 mg Chinin.

9,55 Uhr a. m. 0 Tropfen in der Minute.

9,56 » a. m. 0 » » » »

10,15 » a. m. 0 » » » »

Ich glaube jedoch nicht, daß die hierdurch — wenigstens für die Muskelgefäße des Frosches — sichergestellte lokal-kontrahierende

Wirkung des Chinins für die Kreislaufwirkung des resorbierten Chinins in Betracht kommen kann, wogegen ja auch der Ausfall der Blutdruckversuche am Frosch spricht. Denn zur Auslösung der konstringierenden Wirkung sind vor allem relativ große Dosen erforderlich; spritzte ich z. B. nur 2 mg ein, so war nur eine geringe und schnell vorübergehende Verengung zu sehen¹⁾. — Außerdem habe ich an den Mesenterialgefäßen der Esculenta, die ja der direkten Beobachtung unter dem Mikroskop zugänglich sind, auch bei reichlichem Aufträufeln von 1%iger Chininlösung keinerlei Verengung der Gefäße noch Unterbrechung oder Behinderung des Blutstromes gesehen²⁾. Und das Mesenterialgebiet ist doch dasjenige, das für die Höhe des Blutdrucks und die Blutströmung überhaupt von ausschlaggebender Wichtigkeit ist.

Auch an anderen glatten Muskelfasern habe ich vom Chinin stets nur einen Einfluß im Sinne der Schädigung gesehen, so am Uterus³⁾ und am Darm; vgl. die Kurven 6 und 7.

1) Einmal sah ich, daß, wenn die Gefäße vor der Injektion schon sehr eng waren, Chinin erweiternd wirkt:

Esculenta, 26 cm Druck.

10,43 Uhr a. m. 14 Tropfen in 30 Sekunden.

10,44 » a. m. 14 » » 30 »

10,48 » a. m. 9 » » 30 »

10,51 » a. m. 4 » » 30 »

10,52 » a. m. 3 » » 30 »

2 mg Chinin (1 ccm)

10,53 Uhr a. m. 11 Tropfen in 30 Sekunden.

10,54 » a. m. 11 » » 30 »

10,59 » a. m. 7 » » 30 »

11,01 » a. m. 8 » » 30 »

1 ccm Ringer.

11,03 Uhr a. m. 6 Tropfen in 30 Sekunden.

11,08 » a. m. 2 » » 30 »

2) Auch in den Binzschen Arbeiten, soweit sie mir zugänglich waren, habe ich keine Angaben über eine Beeinflussung der Gefäßweite am Froschmesenterium gefunden; allerdings war in ihnen das Chinin nicht lokal angewendet worden.

3) In der Literatur findet man schwankende Angaben und Kurven über den Einfluß des Chinins auf den isolierten Uterus, vgl. z. B. G. B. Zanda, *Azione fisiologica di alc. alcaloidi della corteccia di china sull' utero isol.* Arch. internat. de pharmacodyn. etc. Bd. 20, S. 417; bei den von mir angewendeten Konzentrationen 1:5000—1:10000 habe ich am nichtgraviden Uterus nur Erschlaffung gesehen.

Nur noch an einem einzigen Organ habe ich, ebenso wie an den Beingefäßen, eine Kontraktion glatter Fasern gesehen: am enukleierten Froschauge; hier trat auf Einwirkung 1%iger Chinin- (auch Cinchonin-) lösung nach etwa $\frac{3}{4}$ Stunden eine eben deutliche Erweiterung auf. — Wie man sieht, ist auch hier die kontrahierende Wirkung relativ schwach.

Es läge nahe, die Wirkung des Chinins auf die Extremitätengefäße, die so aus der Reihe fällt, damit zu erklären, daß die Gefäßverengerung indirekt, und zwar durch Kontraktion quergestreifter Muskelfasern zustande komme; es ist ja bekannt, daß Chinin schon in sehr dünner Konzentration solche Muskeln ähnlich wie Coffein beeinflusst. Ich glaube jedoch nicht, daß dies der Grund ist, da ich nie bei meinen Versuchen irgendwelche dauernde fibrilläre Zuckungen gesehen. Ferner spricht dagegen, daß auch die Chinatoxine (s. später) die gleiche Wirkung auf die quergestreiften Muskelfasern besitzen, die Beingefäße aber stets zur Erweiterung bringen¹⁾.

Kurve 6. Kaninchen. Uterus in 50 cem Tyrodelösung; bei $\uparrow$ 5 mg Chinin. hydrochlor. Zeit = 5 Sekunden

Kurve 7. Kaninchen. Darm in 50 cem Tyrodelösung; 2 mg Chinin.

III.

Wie oben angeführt, habe ich eine größere Zahl von Versuchen mit Chinicin und Cinchonicin (Chinotoxin bzw. Cinchotoxin) angestellt, und möchte hier kurz darüber berichten. Ich habe mir das Chinicin nach den Angaben Fußeneggers (Berl. Ber. 1900, S. 3227)

1) Soweit ich untersucht habe, gilt all das Gesagte auch vom Cinchonin.

dargestellt, die hellgelbe ölige Base¹⁾, die die charakteristische Purpurfärbung mit Diazobenzolsulfosäure noch in starker Verdünnung gab, mit der zur Neutralisation gerade eben ausreichenden Menge verdünnter Schwefelsäure versetzt und meist als 3%ige Lösung zu den Injektionen verwendet. Im Gegensatz zu Hildebrandt habe ich am intakten Frosche nie eine »digitoxinähnliche« Wirkung feststellen können, wie die beiden folgenden Versuche zeigen mögen:

Mittelgroße Esculenta; Herz freigelegt.

- 4,25 Uhr p. m. 64 Pulse in der Minute; 0,03 Chinicin in den Oberschenkellymphsack, der Schenkel wird sofort starr.
 4,32 Uhr p. m. 38 – 40 Pulse in der Minute.
 4,40 » p. m. Herzaktion sehr unregelmäßig, lange diastolische Pausen; etwa 74 Pulse in der Minute.
 4,50 Uhr p. m. fast völlig diastolischer Stillstand.
 5,00 » p. m. Ventrikel diastolisch still, im Vorhof noch gelegentlich leises Wogen; auf Berührung schlägt Ventrikel. — Benetzung mit Atropin ändert nichts.

Kleine Temporaria; Herz freigelegt.

- 4,08 Uhr p. m. 64 Pulse in der Minute. 10 mg Chinicin. sulf. (Kehlymphsack).
 4,35 Uhr p. m. 20 Pulse in der Minute; lange Diastolen.
 5,05 » p. m. 14 » » » »
 5,30 » p. m. 12 » » » » Herzaktion unregelmäßig. In feuchter Kammer aufbewahrt; nach etwa 24 Stunden steht das Herz in Diastole still.

Dementsprechend war im Blutdruckversuch am ganzen Frosch nur Schwächung zu sehen, z. B. in dem in Kurve 8a und b dargestellten Versuche; und ebenso unterschied die Ketoverbindung sich auch beim Warmblüter nicht vom Chinin, weder bei einfacher Injektion in die Vene (Kurve 9a und b²⁾), noch bei fortgesetztem Einlauf dünner Lösungen (Kurve 10a und b; Einlauf = 1 ccm pro

1) Trotz sechsmaligen Umfällens ist es mir nicht gelungen die Base absolut rein zu erhalten; α_D (CHCl_3) war $46,4^\circ$ ($p = 1$) statt $44,1^\circ$; die Verbrennung (nach Dennstedt) ergab:

0,149 g Substanz; gefunden 0,3994 CO_2 und 0,1068 H_2O ;
 berechnet 73,9% C, gefunden 73,1%;
 » 7,39% H_2O , » 7,95%.

2) Aus der Form der Kurve ist gut zu ersehen, daß die Blutdrucksenkung hauptsächlich durch Gefäßerweiterung bedingt ist.

Minute, keine Änderung und Kurve 11 a und b; Einlauf = 2 ccm pro Minute; Schädigung der Zirkulation).

Kurve 8a. Esculenta, 80 g. Blutdruck gemessen in der linken Aorta; 0,04 Chinicin. sulf. bei der Marke in einen Lymphsack; nach 10 Minuten bereits Erniedrigung des Druckes und Verkleinerung der Amplitude.

Kurve 8b. Etwa 35 Minuten nach 8a. Blutdruck sehr niedrig; Amplitude hat sehr viel zugenommen. — Nach weiteren 30 Minuten Herzstillstand; Atropin hatte nichts geändert.

Kurve 9a. Kaninchen, 3000 g. 15 mg Chinicin. sulf. in eine Halsvene; sehr bald Erholung. Später Injektion von 1 mg: ganz geringe Drucksenkung; bei $\frac{1}{2}$ mg keine Änderung

Kurve 9b. Etwa 30 Minuten nach der ersten Injektion an der Marke Injektion von 30 mg; trotz der hohen Dosis ziemlich schnelle Erholung. — 10 Minuten später 45 mg intravenös Exitus.

Kurve 10a. Kaninchen, 3200 g. Einlauf von Chinicin. sulf. 0,5:1000,0 Ringer; Druck = 25 cm Wasser, Einlaufgeschwindigkeit = 1 cm pro Minute. — An der Marke Beginn.

Kurve 10b. 1 Stunde nach Beginn des Einlaufs.

Kurve 11a. Kaninchen, 2200 g. Einlauf von Chinicin. sulf. 0,5:1000,0 Ringer; Einlaufgeschwindigkeit = 2 cm pro Minute. — An der Marke Beginn.

Kurve 11b. Etwa 1½ Stunde nach Beginn des Einlaufs.

Im Gegensatz zum Chinin rief Chinicin, wie schon kurz erwähnt, am isolierten Froschbein Gefäßerweiterung hervor, z. B. in fol-

Kurve 12. Kaninchenuterus in 50 cem Ringerlösung. Zeit in Sekunden. —
Bei der Marke 10 mg Chinicin. hydrochlor.

gendem Versuch, in dem auch zugleich der Antagonismus zwischen den beiden Isomeren in dieser Richtung zu erkennen ist:

Esculenta; Wasserdruck 30 cm.

5,12 Uhr p. m. 34 Tropfen in 30 Sekunden.

5,13 » p. m. 35 » » 30 »

5,14 » p. m. 28 » » 30 »

5,17 » p. m. 29 » » 30 »

2,5 mg Chinotoxin in die Seitenleitung.

5,19 Uhr p. m. 39 Tropfen in 30 Sekunden.

5,20 » p. m. 43 » » 30 »

5,22 » p. m. 41 » » 30 »

5 mg Chinin.

5,24 Uhr p. m. 22 Tropfen in 30 Sekunden.

5,26 » p. m. 21 » » 30 »

Ebenso war am Kaninchenuterus und -Darm, hier in Übereinstimmung mit Chinin, Erschlaffung der glatten Muskulatur zu sehen (vgl. Kurve 13).

In dem oben angeführten Versuche war die Giftigkeit des Chinotoxins bei intravenöser Injektion recht gering; waren doch 15 mg

pro Kilogramm nötig, um zu töten; in anderen Versuchen reichten schon kleinere Dosen (etwa 10 mg) aus. Diese immerhin noch nicht große Toxizität zeigte sich auch bei subkutaner Injektion; erst bei ungefähr 0,2 g als Sulfat pro Kilogramm waren Vergiftungserscheinungen (kurzdauernder Krampfanfall, Trismus) zu erkennen¹⁾.

Kurve 13. Kaninchendarm in 50 ccm Tyrodelösung. 2 mg Cinchicin; fast sofort vollständige Lähmung.

Ganz anders war in dieser Richtung die Ketoverbindung des Cinchonins, das Cinchonicin

Ich habe sie nach der Vorschrift von Miller und Rhode (Bericht d. chem. Gesellsch. zu Berlin Bd. 28, S. 1064, 1895) dargestellt; schon nach der ersten Reinigung erhielt ich ein gut krystallisierendes Präparat, das mit Phenylhydrazinlösung orangerote und mit Diazobenzolsulfosäure prachtvolle Purpurfärbung gibt; es sintert bei 43° und schmilzt zwischen 48—50°.

Die mit (fast genau neutraler) schwefelsaurer oder salzsaurer Lösung dieses Präparats angestellten Tierversuche bestätigten, was Allgemeinwirkung und Giftigkeit betrifft, die Resultate, die Hildebrandt zur Zeit erhalten hatte. Als Beispiel möchte ich die folgenden zwei Versuche anführen.

1) Auch die Wirkung auf zerzupfte quergestreifte Muskelfasern von Esculenta war erheblich geringer als die des Chinins; von diesem brachte Zusatz eines Tropfens der 0,4%igen Lösung noch typische Kontraktion und Myosin-gerinnung hervor (vgl. Secher, dies Archiv Bd. 78, S. 445); vom Cinchicin. sulf. bedurfte ich der 1%igen Lösung, um nach etwa 3 Minuten eine eben noch mäßige Wirkung zu erzielen. — Cinchonin war in dieser Beziehung noch schlechter wirksam.

Esculenta, 28 g, erhält 0,01 Cinchonin. mur. in einen Oberschenkel-lymphsack, Muskulatur sofort starr. Nach 10 Minuten Stupor, nach 15 Minuten liegt das Tier flach auf dem Bauch, reagiert noch auf Kneifen des Beines; etwas später krampfartige Zuckungen. Nach etwa 20 Minuten Herz nur noch schwache Systole. Nach 45 Minuten fast völlige Lähmung.

Kaninchen, 1700 g. 0,05 Cinchonin. mur. subkutan. Nach 10 Minuten Krämpfe, Tod. — Die Grenze liegt bei 0,01 pro Kilogramm.

Dagegen habe ich am Kreislauf auch bei diesem Alkaloid stets nur eine Funktionsverminderung am Frosch und Kaninchen hervor-
rufen können (vgl. Kurve 14, 15a und b, und 16); auch die Frosch-
peripherie reagierte ebenso wie bei Chinin mit Erweiterung:

Esculenta; 30 cm Druck.

5,55 Uhr p. m. 19 Tropfen in 30 Sekunden.

5,56 » p. m. 18 » » 30 »

5,57 » p. m. 19 » » 30 »

5 mg Cinchonin.

6,00 Uhr p. m. 16 Tropfen in 30 Sekunden.

6,01 » p. m. 20 » » 30 »

6,02 » p. m. 22 » » 30 »

6,03 » p. m. 27 » » 30 »

6,04 » p. m. 30 » » 30 »

6,05 » p. m. 33 » » 30 »

6,07 » p. m. 39 » » 39 »

2,5 mg Chinin.

6,09 Uhr p. m. 26 Tropfen in 30 Sekunden.

6,10 » p. m. 30 » » 30 »

5 mg Chinin.

6,12 Uhr p. m. 18 Tropfen in 30 Sekunden.

6,13 » p. m. 18 » » 30 »

6,16 » p. m. 20 » » 30 »

6,20 » p. m. 20 » » 30 »

Kurve 14. Esculenta, 38 g. Versuch vom 28. VI. Blutdruck in der linken Aorta; 0,02 mg Cinchonin in einen Oberschenkellymphsack; nach etwa 10 Minuten Druck = 0.

Kurve 15a. Isoliertes Eskulentenherz;
1:20000 Cinchonin; fast sofort schwere
Schädigung.

Kurve 15b. Etwa 10 Minuten nach
15a. — Auswaschen der Giftlösung
ruft einige kräftige Kontraktionen
hervor, dann völlige Lähmung.

Kurve 16. Kaninchen, 2200 g. 10 mg Cinchotoxin. mur. intravenös.

Mit dem wenig giftigen Chinicin habe ich auch einige Versuche über antipyretische und lokalanästhesierende Wirkung angestellt. Die erstere war in meinen Versuchen nicht vorhanden, z. B.:

Kaninchen, 2600 g.

9,30	Uhr a. m.	Tier	41,1°	(Tags vorher operiert).
10,10	» a. m.	»	41,0°	0,12 Chinicin. sulf. subkutan.
10,45	» a. m.	»	40,8°.	
11,30	» a. m.	»	41,0°.	
12,20	» p. m.	»	41,0°.	

Dagegen war eine gewisse lokalanästhesierende Wirkung, ebenso wie bei den Chininsalzen, nicht zu verkennen, z. B. in folgendem Versuche, in welchem die beiden Ischiadici bei einem Kaninchen

freigelegt und mit einem Chromsäure-Tauchelement faradisch gereizt wurden. Der Rollenabstand am Duboisschen Schlitten gibt die Stromstärke an, bei dem eben Schmerzäußerung erfolgte; die Nerven wurden mit den Lösungen bepinselt:

11,15 Uhr a. m. r. Isch. RA 310 mm,	1. Isch. RA 310 mm.
2 ⁰ / ₀ ige Chinieinlösung,	2 ⁰ / ₀ ige Chininlösung.
11,25 » a. m. r. Isch. RA 270 mm,	1. Isch. RA 280 mm.
11,35 » a. m. » » » 100 »	» » » 100 »

Zusammenfassung.

Chinin schädigt im Tierexperiment, sowohl bei kurzdauernder Injektion als bei Dauereinlauf, bei Warm- und Kaltblütern die Zirkulation. — Während es sonst auch alle glatten Muskelfasern erschlaffen läßt, bringt es die Muskelgefäße des Frosches zur Kontraktion; auch die Muskulatur der Froschiris gerät in Kontraktion.

Die Ketoform des Chinins, das Chinicin, ist wenig giftig; auf den Kreislauf wirkt es wie Chinin, ebenso auf die glatten Muskeln.

Die Ketoform des Cinchonins, das Cinchonicin, ist dagegen sehr giftig; die Art seiner Wirkung ist die gleiche wie die des Chinicins.

IV.

Das Schicksal des Chinins im menschlichen und tierischen Organismus ist bereits Gegenstand einer ziemlich umfangreichen Literatur; ich verweise hierfür besonders auf die sehr sorgfältige Arbeit von Giemsa-Schaudinn¹⁾, die hauptsächlich auf Untersuchungen am Menschen basiert, und auf die von J. Katz²⁾. Danach ist als feststehend anzunehmen, daß der weitaus größte Teil des eingeführten Chinins nicht als solches im Harn wiedererscheint. Am meisten noch wird vom Menschen und bei der Darreichung per os ausgeschieden, etwa 20⁰/₀; nach subkutaner und intramuskulärer Injektion beim Hunde fand Katz sogar nur weniger als 5⁰/₀ auf diesem Wege wieder.

Über das Schicksal des nicht wiederzufindenden Anteils³⁾ ist nichts Sicheres bekannt; von Giemsa-Schaudinn sind auch die verschiedenen, von früheren Autoren beschriebenen Umwandlungsprodukte,

1) G. Giemsa und H. Schaudinn, Pharmakolog. u. chemisch-physiolog. Studien über Chinin. Beiheft 3 zum Arch. f. Schiffs- u. Tropenhygiene Bd. 11, 1907.

2) J. Katz, Über die Ausscheidung des Chinins beim Hunde und über eine neue Methode der quantitativen Chininbestimmung. Biochem. Zeitschrift Nr. 36, S. 144, 1911.

3) In den Fäzes erscheinen nur Spuren, und von einer nennenswerten Retinierung in den Organen kann nach den Befunden von Giemsa-Schaudinn nicht die Rede sein.

die dem Chinin chemisch noch sehr nahe stehen, wie Dihydroxylchinin, Chitenin, nicht aufgefunden worden. Doch selbst wenn es gelänge, derartige Produkte in Spuren festzustellen, so würden sie doch keinen Aufschluß über den »normalen« Abbau des Chinins geben können; es ist klar, daß die bei diesem entstehenden Produkte in ihrer chemischen Struktur viel weiter von dem Ausgangsalkaloid entfernt sein müssen, als die genannten Körper.

Von dieser Überlegung ausgehend, habe ich in einer Anzahl von Versuchen an Kaninchen und Hunden mit Chinin und Chinchonin besonders darauf geachtet, ob sich nicht auf irgendeine Weise, sei es extra corpus mit überlebenden Organen, sei es im Harn der Tiere, irgendwelche auch andersartige basische Spaltprodukte finden ließen. Aber alle diese Bemühungen, die mit verschiedenen Ausschüttelungs- und Fällungsmethoden unternommen wurden, haben kein sicheres Ergebnis gehabt. Wohl gelang es mir mehrmals, neben geringen Mengen von Chinin einen äther- und säurelöslichen Körper zu isolieren, doch waren die Mengen stets zu klein und der Befund auch zu inkonstant, um darin etwas Wesentliches zu sehen. Man wird nach all dem kaum fehl gehen, wenn man dem tierischen Organismus die Fähigkeit zuspricht, selbst komplizierte Ringe wie Chinolin und Chinuelidin derart zu zerstören, daß die Bruchstücke unter den normalen Stoffwechselprodukten verschwinden — wie wir dies ja auch vom Benzol annehmen müssen, das z. T., wahrscheinlich über die Muconsäure (M. Jaffé), restlos verbrannt wird¹⁾.

Und auch die Reihenfolge, wie unser Alkaloid zerlegt wird, scheint ganz eigenartig zu sein. Man sollte von einer Substanz wie Chinin beinahe als selbstverständlich voraussetzen dürfen, daß sie beim Abbau vorerst in die beiden Ringe gespalten wird. Dem ist aber allem Anscheine nach nicht so. Fühner²⁾ hat als ein Stoffwechselprodukt des Chinolins das 5,6 Chinolinchinon isoliert; ich habe mich nun überzeugt, daß man noch nach Injektion von 0,06 Chinolin hydrochl. bei Kaninchen den Körper sehr leicht aus dem Harne nach den Fühnerschen Angaben erhalten kann; die

1) Die Mengen des Benzols, die unverändert (vgl. Joachimoglu, Biochem. Zeitschr. Nr. 70, S. 93) in den Organen wiedergefunden, exhalirt (vgl. Lehmann, Arch. f. Hygien. Bd. 72, S. 307) und oxydiert werden (vgl. bei Schmiedeburg, Archiv f. experiment. Path. u. Pharmakol. Bd. 14, S. 312), machen nur einen kleinen Teil der eingeführten Gesamtmenge aus. — Auch z. B. von einem so komplizierten Körper wie dem Pyramidon können wir nur über einen kleinen Teil Rechenschaft geben; der als Rubazonsäure, gepaarte Glukuronsäure usw. wiedergefundene Anteil macht nur wenige Prozent der eingebrachten Menge aus.

2) Dies Archiv Bd. 55, S. 27.

Grenze liegt ungefähr bei 0,03 subkutan. Wenn nun beim Chininabbau im Organismus Chinolin entstände, dann müßte doch nach Injektion von Dezigrammen des Alkaloids das Chinon in nachweisbarer Menge im Harn auftreten. Aber nie habe ich auch bei relativ großen Dosen auch nur eine Spur des Farbstoffs gefunden¹⁾. — Der Abbau des Chinins im Organismus geht also nicht über den Weg der Chinolinbildung.

Eine Anzahl unserer wichtigsten Alkaloide sind, wie in den letzten Jahren festgestellt worden ist, Derivate des Isochinolins. Für einige von diesen liegen bereits Beweise vor, daß sie ebenfalls im Organismus sehr weit zerstört werden; so hat K. Zahn²⁾ gezeigt, daß selbst nach großen Dosen von Papaverin weder dieser Körper selbst, noch irgendwelche »einfache« Spaltprodukte (wie Veratrum-säure) im Stoffwechsel aufzufinden sind. Das Alkaloid wird also vom Organismus rasch und vollständig zerstört. Es erschien mir nun reizvoll zu versuchen, ob sich bei dieser Körperklasse etwas über den Weg, den der Abbau nimmt, in Erfahrung bringen lasse. — In der über Isochinolin überhaupt sehr spärlichen pharmakologischen Literatur habe ich nichts über seine Stoffwechselprodukte gefunden. Über seine Wirkungen auf den Tierorganismus berichtet Ralph Stockmann³⁾. Er findet keinen wesentlichen Unterschied zwischen Chinolin und Isochinolin; bei Fröschen verursachen 2½ mg des Tartrats »Depression« im Rückenmark, größere Dosen lähmen auch das Gehirn. Bei Kaninchen treten nach 0,3 g Tartrat beider Alkaloide Verminderung der Respiration und Temperatursenkung auf; 1–1½ g machen Kollaps, Depression des Zentralnervensystems und Temperatursturz; Respiration und Herz leiden stark. — Im wesentlichen stimmte das, was ich in meinen Versuchen gesehen habe, hiermit überein⁴⁾, nur wirkten meine Präparate viel stärker, z. B.:

1) Das gleiche Verhalten sah ich auch nach Injektion von Chinotoxin und Cinchonin. — Einem Hunde habe ich ferner innerhalb von 2 Tagen 0,7 g Optochin (Äthylhydrocuprecin) subkutan gegeben, einem anderen (kleinen) 0,5 g innerhalb von 24 Stunden. Aus den gesammelten Harnen waren nur geringe Mengen eines weißen, basischen Niederschlags durch Äther zu extrahieren, der die Thalleiochinreaktion gab. — Zugewetztes Optochin ist aus Hundeharn mit Äther leicht wiederzugewinnen.

2) K. Zahn, Über das Schicksal des Papaverins im tierischen Organismus. Biochem. Zeitschr. Nr. 68, S. 444.

3) Ralph Stockmann, The physiolog. action of Quinoline, Isoquinoline and some of their derivations. Journ. of Physiol. Bd. 15, S. 245.

4) Ich habe zwei reine Präparate verwendet; das eine von J. F. Kahlbaum, das andere von der Gesellsch. f. Teerverwertung in Duisburg; das letztere hatte den Erstarrungspunkt 20°.

Kaninchen, 1800 g, erhält 5,30 p. m. 5 cem der 3⁰/₀igen schwefelsauren Lösung subkutan. — Nach kurzer Zeit Schwäche, läßt den Kopf sinken. 42 Minuten liegt es flach mit gespreizten Extremitäten, reagiert kaum auf Kneifen. Atmung stets dyspnoisch. Später nimmt der Stupor zu; 6,00 Uhr p. m. liegt es mit fast geschlossenen Augen auf der Seite; Atmung flacher. — Dann Erholung; 7,00 Uhr p. m. fast normal. — 0,3 g subkutan waren für ein Tier von 1900 g schon letal.

Alle diese mit Isochinolin behandelten Tiere hatten nun in dem innerhalb der nächsten 24 Stunden sezernierten Harn einen charakteristischen Farbstoff; ich kochte den Harn genau nach der Fühnersehen Vorschrift mit konzentrierter Salzsäure, schüttelte ihn bei neutraler Reaktion mit Äther, den Äther dann mit verdünnter Salzsäure. Diese färbte sich gelb (nicht sehr intensiv) und auf Zusatz von Ammoniak grün. — Soweit also ganz dem Chinolinchinon entsprechend; trotzdem glaube ich nicht, daß es sich um denselben Farbstoff handelt, dessen Bildung aus dem Isokörper ja auch kaum denkbar ist. Außerdem zeigte er auch insofern eine Differenz gegenüber dem Chinolinchinon, als dieses auf den Ammoniakzusatz sehr rasch einen Farbenumschlag von Grün zu Blauviolett (vgl. Fühner) aufwies¹⁾ während bei meinen Tieren die grüne Farbe beständig war. (Absorptionsstreifen waren bei keinem der beiden Farbstoffe vorhanden.)

Die Grenze, bis zu der Isochinolin noch dieses Stoffwechselprodukt lieferte, war die gleiche wie beim Chinolin; 0,03 Isochinol. sulf. einem Kaninchen von 3100 g subkutan gegeben, ließ in dem nach Fühner behandelten Harnextrakt eine eben deutliche Grünfärbung auf Ammoniakzusatz erkennen²⁾.

Auf Grund dieser Feststellung habe ich mehrere Versuche mit Papaverin. hydrochlor. (bis zu 0,5 g), Narcotin. hydrochlor. (Merck) (bis zu 0,6) und schließlich auch mit Morphin. hydrochlor., das ja mindestens Beziehung zum Isochinolin hat, angestellt; das Resultat war ebenso negativ wie beim Chinin.

1) Oft färbte sich die saure Lösung sofort blau.

2) Der Extraktionsäther ändert bei diesen geringen Mengen seine Farbe auf HCl-Zusatz nicht (weder bei Chinolin noch bei Isochinolin).