XVI.

Aus dem Institut für medizinische Chemie und Pharmakologie der
Universität Bern.

Ueber die Ausscheidung des Chinins im menschlichen Harn.

Von

Dr. phil. Richard Schmitz, Apotheker.

Obwohl eine große Anzahl von Untersuchungen über die Ausscheidung des Chinins im menschlichen Harn vorliegen, ist die Frage, ob das eingeführte Alkaloid als solches die Nieren passiert, bisher noch keineswegs als gelöst anzusehen. Während die älteren Autoren¹⁾ nur den bitteren Geschmack des Ausscheidungsproduktes als Kennzeichen anführen, schließt Kerner²⁾, dem wir die eingehendsten Untersuchungen über diese Frage verdanken, aus der Fluoreszenz des isolierten Körpers und dem positiven Ausfall der Thalleiochinreaktion auf die Identität mit Chinin. Eine weitere Charakterisierung der vorgefundenen Base, die, wie Kerner angibt, teilweise in die amorphe Modifikation übergegangen war, ist nicht unternommen worden.

Daß die Fluoreszenz und die Grünfärbung mit Chlor oder Brom und Ammoniak zur Identifizierung des Chinins nicht hinreichen, ist ohne weiteres klar. Geben doch auch einige andere Alkaloide, wie das Isochinin, das Nichin und Chinidin die gleichen Reaktionen.

Neben dem für Chinin gehaltenen Körper isolierte Kerner kleine Mengen einer kristallinischen, nicht bitter schmeckenden stickstoffhaltigen Verbindung, die er für ein Oxydationsprodukt des Chinins ansah und als Dihydroxylehinin bezeichnete.

Personne³⁾, der den Chininharn mit Tannin fällte und das isolierte Alkaloid in das neutrale und saure Sulfat überführte ver-

1) Die ältere Literatur ist angeführt bei Merkel, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 47 S. 165. 1902.

2) Pflügers Archiv. Bd. 2 S. 200. 1869, und Bd. 3 S. 93. 1870.

3) Journ. de Chimie et Pharmacie. Bd. 28 S. 354. 1878.

suchte den Nachweis der Identität mit Chinin nicht bloß durch Vergleich der Kristallformen der beiden Salze mit den entsprechenden Chininverbindungen zu führen, sondern auch dadurch, daß er das optische Drehungsvermögen des erhaltenen Bisulfats feststellte. Er bestimmte es (α) $D = -163,5$ Grad. Aus diesen Beobachtungen schloß er, daß im Harn unverändertes Chinin zur Ausscheidung gelangt sei. Es muß hierzu bemerkt werden, daß die Charakterisierung durch die Untersuchung des Drehungsvermögens ungenügend ist, da Personne weder das Lösungsmittel noch die Konzentration der Lösung angibt. Oudemanns¹⁾ fand den Drehungswinkel einer Lösung von Chininbisulfat (0,3:20) in absolutalkoholischer Lösung (α) $D = -134,5$ Grad, dagegen in wässriger Lösung (α) $D = -213,7$ Grad. Den Drehungswinkel des neutralen Chininsulfats von gleicher Konzentration in alkoholischer Lösung bestimmte er (α) $D = -157,4$ Grad. Nach diesen Angaben würde der Drehungswinkel des neutralen Chininsulfats mit dem von Personne angegebenen nahezu übereinstimmen. Da dieser Forscher aber seine Angabe ausdrücklich auf Chininsulfat bezieht, so kann man den Nachweis der Identität der von ihm aus Harn isolierten Substanz mit Chinin nicht als erbracht ansehen.

Die, wie aus dieser kurzen Übersicht hervorgeht, noch nicht gelöste Frage nach der Ausscheidung des Chinins im menschlichen Harn gewann ein erneutes Interesse durch die Versuche, die Merkel²⁾ an Hunden anstellte. Unverändertes Chinin konnte nicht nachgewiesen werden, dagegen gelang es, aus dem in alkalischem Wasser gelösten Alkoholextrakt des Harns durch Ausschütteln mit Äther einen basischen Körper zu erhalten, der nach weiterer Reinigung aus verdünntem Alkohol nur teilweise kristallisierte. Er löste sich leicht in verdünnten Säuren, besaß bitteren Geschmack und gab keine Thalleiochininreaktion. Die amorphe Platinchlorwasserstoffverbindung hat Merkel analysiert und dafür die Formel $C_{23}H_{22}N_2O_2H_2PtCl_6$ aufgestellt.

Auf Veranlassung von Herrn Prof. Dr. Heffter habe ich in der vorliegenden Arbeit die Frage zu beantworten gesucht: Als was scheidet der menschliche Organismus eingeführtes Chinin aus und in welcher Menge? Als Versuchsmaterial diente mir in den meisten Versuchen Urin von Patienten der Berner dermatologischen Klinik, die täglich 0,5—1,0 Chinin. hydrochlor. erhielten. Dem Direktor der

1) Liebigs Annal. Bd. 182 S. 49.

2) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 47 S. 165. 1902.

Klinik Herrn Prof. Dr. Jadassohn möchte ich dafür an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aussprechen.

1. In welcher Form gelangt Chinin im menschlichen Harn zur Ausscheidung?

Für die Untersuchung des Harns auf Chinin oder seine Umwandlungsprodukte versuchte ich zunächst die Fällung mit Pikrinsäure, eine Methode, die sich mir bei den später zu besprechenden quantitativen Bestimmungen bewährt hat. Indessen zeigte dieses Verfahren bei der Verarbeitung größerer Harnmengen sich insofern unzuweckmäßig, als beim Ausschütteln des mit Natronlauge zerlegten Niederschlages mit Chloroform stets Emulsionsbildung auftrat. Daher habe ich es vorgezogen, das Alkaloid durch Ausschütteln mit Äther zu isolieren.

Der zur Sirupdicke eingedampfte Harn wurde mit ein wenig Schwefelsäure angesäuert und mit dem 3—4fachen Volumen siedenden Alkohols ausgezogen. Der pulvrige Rückstand gab nie Alkaloidreaktionen. Nach Entfernung des Alkohols wurde das Extrakt mit Natronlauge alkalisch gemacht und so lange mit erneuten Portionen Äther geschüttelt, als eine Probe nach dem Verdunsten des Äthers noch deutliche Alkaloidreaktion gab. Den nach dem Abdestillieren des Schütteläthers verbleibenden Rückstand löste ich zur Reinigung nochmals in schwefelsäurehaltigem Wasser und schüttelte die filtrierte Lösung zunächst bei saurer Reaktion mit Äther. Dann versetzte ich mit Natronlauge und nahm den entstandenen Niederschlag in reinem Äther auf. Nach Verdunsten des Lösungsmittels hinterblieb ein hellgelber Rückstand, der sich in wenig Alkohol leicht mit alkalischer Reaktion löste. Zu dieser alkoholischen Lösung fügte ich so viel Wasser, daß eine milchige Trübung entstand, und neutralisierte genau mit fünfprozentiger Schwefelsäure. Nach erfolgter Neutralisation schied sich in der Regel sofort eine gelblichweiße Kristallmasse und geringe Mengen eines hellgelben klebrigen Harzes ab. Da letzteres an den Wänden der Kristallisierschale haftete, so konnten die Kristalle leicht abgetrennt werden. Durch Kochen mit Tierkohle und wiederholtes Umkristallisieren aus heißem Wasser ließen sie sich leicht reinigen und bildeten nun schneeweiße seidenglänzende Nadeln von intensiv bitterem Geschmack, die in ihrem Aussehen und in ihrer Löslichkeit in Wasser und Alkohol völlig dem neutralen Chinsulfat glichen. Mit Brom und Ammoniak gaben sie die Thalleiochinreaktion, die Lösung in verdünnter Schwefelsäure zeigte starke blaue Fluoreszenz.

Die wässrige Lösung der Kristalle schied auf Zusatz von Kaliumchromatlösung gelbe glänzende Nadeln aus.

Die Kristalle verwitterten sehr leicht an der Luft, so daß eine genaue Bestimmung des Kristallwassers nicht möglich war. Zur Vor-

nahme der Schwefelsäurebestimmung wurden sie bei 100 Grad bis zur Gewichtskonstanz getrocknet.

0,1400 Alkaloidsulfat lieferten 0,0445 $\text{BaSO}_4 = 0,0187 \text{ H}_2\text{SO}_4$

Berechnet für

Gefunden:

$(\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2)_2\text{H}_2\text{SO}_4$

13,14 Prozent H_2SO_4

13,35 Prozent H_2SO_4

Durch Zusatz von Platinchlorid zur heißen wässrigen Lösung des Salzes erhielt ich einen undeutlich kristallinischen gelben Niederschlag, dessen Kristallwassergehalt bestimmt wurde

0,3055 Alkaloidchloroplatinat verloren bei 98 Grad 0,007 Wasser

Berechnet für

Gefunden:

$\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2\text{H}_2\text{PtCl}_6 + \text{H}_2\text{O}$

2,38 Prozent H_2O .

2,29 Prozent H_2O .

Die Platinbestimmung verunglückte leider. Indessen ist durch die oben angeführten Eigenschaften des erhaltenen Alkaloids und die analytischen Daten es erwiesen, daß es sich um unverändertes Chinin handelt. Eine weitere Bestätigung wurde durch die Schmelzpunktbestimmung der freien Base geliefert. Das durch Natronlauge gefällte und mit kaltem Wasser gut ausgewaschene Alkaloid wurde bei 120 Grad getrocknet und schmolz bei 172 Grad. Nach Beilstein (Handbuch der organischen Chemie, 3. Aufl.) liegt der Schmelzpunkt des amorphen wasserfreien Chinins bei 172,8 Grad.

Es mußte daran gedacht werden, daß neben diesem unveränderten Chinin sich noch ein oder mehrere Umwandlungsprodukte im Harn finden könnten. Was zunächst die vom Umkristallisieren des Sulfats verbliebenen Mutterlaugen anlangt, so ergaben diese sowohl beim Eindampfen als beim erneuten Ausschütteln der letzten alkalisch gemachten Mutterlauge mit Äther nur noch etwas Chinin. Die oben erwähnte klebrige gelbe Harzmasse, die sich beim Neutralisieren der mit Äther ausgeschüttelten Base neben den Chininsulfatkristallen abschied, wurde ebenfalls näher untersucht. Es zeigte sich, daß sie sich in 20prozentiger Schwefelsäure mit starker Fluoreszenz löste. Diese Lösung, mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther geschüttelt, lieferte nach dem Verdunsten des Äthers und Neutralisieren mit Schwefelsäure eine kleine Portion von Kristallen, die ihrem äußeren Habitus und sonstigen Eigenschaften nach ebenfalls Chininsulfat waren. Zur genaueren Untersuchung reichte die erhaltene Menge nicht hin.

Die wässrige Lösung des alkoholischen Harnextraktes gab, obwohl sie sehr oft mit Äther behandelt worden war, mit Alkaloidreagentien noch recht deutliche Fällungen, so daß ich vermutete, es

könnte darin das von Kerner als Dihydroxylechinin beschriebene Umwandlungsprodukt des Chinins vorhanden sein, das ja in Ather sehr schwer löslich sein soll.

Zur Isolierung wurde die mit dem doppelten Volumen Wasser verdünnte Flüssigkeit mit Schwefelsäure stark angesäuert und mit zehnpromzentiger Phosphorwolframsäure gefällt. Der gut ausgewaschene Niederschlag wurde mit Barythydrat zerlegt, mit heißem Alkohol extrahiert und das Filtrat durch Kohlensäure vom Baryum befreit. Das vom Alkohol befreite Filtrat schied beim Versetzen mit verdünnter Schwefelsäure einen geringen amorphen hellbraunen Niederschlag ab. Die Lösung samt Niederschlag wurde zum Sieden erhitzt und heiß filtriert. Hätte der Niederschlag aus Dihydroxylechinin bestanden, so mußten nach dem Erkalten die Kristalle desselben sich ausscheiden. Es trat aber keine Ausscheidung ein; vielmehr schieden sich erst nach starker Konzentration der Flüssigkeit spärliche Kristalle aus, die unter dem Mikroskop betrachtet als kleine Nadelbüschel, nicht aber als arragonitartige Prismen, wie sie Kerner beschreibt und abbildet, erschienen. Die Kristalle hatten ganz das Aussehen des neutralen Chininsulfats, schmeckten stark bitter, gaben auf Zusatz von Bromwasser und Ammoniak Grünfärbung und fluoreszierten in saurer Lösung.

Es lag also nicht Dihydroxylechinin, sondern sehr wahrscheinlich unverändertes Chinin vor, das der Ausschüttelung entgangen war. Da es mir nicht gelungen ist, das Dihydroxylechinin Kerners aufzufinden, obwohl ich viel größere Mengen Chininharns verarbeitet habe, so scheint es mir wahrscheinlich, daß dieser Körper erst bei der von Kerner angewandten Isolierungsmethode entstanden ist, wofür auch der Umstand spricht, daß es diesem Forscher keineswegs immer gelang, ihn im Chininharn aufzufinden. Man könnte speziell an die oxydierende Wirkung der von Kerner bei der Fällung benutzten Salpetersäure denken.

2. Wieviel Chinin wird im Harn wieder ausgeschieden?

Nachdem die vorstehend beschriebenen Untersuchungen gezeigt hatten, daß der menschliche Organismus das Chinin als solches ausscheidet und Umwandlungsprodukte in nachweisbarer Menge im Harn nicht auftreten, war festzustellen, wieviel Chinin im Harn wiedererscheint.

Ohne auf die älteren Untersuchungen der Chininausscheidung im Harn näher einzugehen, die sich bei Merkel (l. c.) und Heffter¹⁾ aufgezählt finden, soll hier nur die umfangreiche Versuchsreihe

1) Die Ausscheidung körperfremder Substanzen im Harn. II. Teil. Ergebnisse der Physiol. 4. Jahrgang.

Kleines¹⁾ besprochen werden. Die angewendete Methode ist folgende: Der mit Schwefelsäure angesäuerte Harn (etwa 200 ccm) wird mit trockener Pikrinsäure versetzt und nach eintägigem Stehen filtriert. Ist das Filtrat nicht klar, so wird etwas Eiweiß zugefügt. Filter samt Niederschlag digeriert man im Kolben mit dreiprozentiger Kalilauge und schüttelt zweimal mit Chloroform aus. Der Verdunstungsrückstand des Chloroforms wird bei 120 Grad getrocknet und gewogen. Die auf diese Weise erhaltene bräunlich gefärbte Base schmolz nach Kleines Angaben bei etwa 160 Grad, also 12 Grad niedriger als reines Chinin. Ob dieses Alkaloid wirklich vorlag, hat Kleine nicht untersucht. Kontrollanalysen werden nicht angeführt, indessen gibt Kleine an, daß die Versuchsfehler nur 1—2 Prozent betragen. Mittels dieser Methode hat der genannte Forscher bei gesunden Menschen die Chininausscheidung in wechselnden Intervallen über 24 Stunden verfolgt. Die nach dieser Zeit ausgeschiedenen Chininmengen sind zu klein, um quantitativ bestimmt zu werden, falls das Chinin am Morgen dargereicht wird.

Bei Zufuhr von 2 g Chininchlorhydrat wurden im Durchschnitt 25 Prozent, bei Eingabe von ebensoviel Sulfat nur 20 Prozent im Harn ausgeschieden. Wurde nur 1 g Chlorhydrat verabreicht, so fanden sich 29 Prozent im Harn wieder.

Kleine stimmt also, wenn auch die von ihm gefundenen Werte höher sind, mit den Befunden Personnes am Menschen und denen Merckels an Hunden darin überein, daß nur ein Bruchteil des eingeführten Chinins zur Ausscheidung gelangt. Ersterer fand 16, letzterer 12—14 Prozent Alkaloid im Harn. Auch Gaglios²⁾ kürzlich mitgeteilte Untersuchungen, die nach der Kleineschen Methode ausgeführt sind, zeigen, daß nur ein Teil des Chinins (17—30 Prozent) bei interner Eingabe im Harn ausgeschieden wird.

Für meine eigenen Studien der Ausscheidungsverhältnisse des Chinins bemühte ich mich zunächst, eine geeignete Bestimmungsmethode ausfindig zu machen. Nachdem ich vergeblich versucht hatte, auf dem Wege der Ausschüttelung, wie sie im ersten Teile dieser Arbeit beschrieben ist, die Chininbestimmung durchzuführen, wobei aber immer 10—15 Prozent Verlust zu verzeichnen waren, prüfte ich das von Kleine beschriebene Verfahren, indem ich normalem Harn bekannte Mengen von Chininchlorhydrat zufügte und dann analysierte. Über die Ergebnisse dieser Analysen gibt nachstehende Tabelle Auskunft.

1) Zeitschr. für Hygiene u. Inf. Bd. 38 S. 458. 1901.

2) La Medicina Italiana. 3. Jahrg. 16. Heft. 1905.

In 200 cem Harn gelöste Chininmenge	Gefundenes Chinin	In Prozenten des zugefügten Chinins
0,1 Chininchlorhydrat = 0,0817 wasserfreies Chinin	0,0932	114
	0,0930	114
	0,0850	104
	0,0890	109
	0,0850	104
0,07 Chininchlorhydrat = 0,0572 wasserfreies Chinin	0,0700	122
	0,0680	119
0,05 Chininchlorhydrat = 0,0409 wasserfreies Chinin	0,0480	118
	0,0490	120

Nach Kleine sollen die Versuchsfehler der Methode 1—2 Prozent betragen. Wie die vorstehenden Analysen zeigen, überschritten meine Resultate diese Fehlergrenze sehr erheblich, besonders wenn es sich um die Bestimmung kleiner Chininmengen handelt. Der Grund ist leicht einzusehen. Das Chloroform nimmt nicht nur das Chinin, sondern auch normale Harnbestandteile auf, wodurch die Ergebnisse zu hoch ausfallen. Das zeigt sich auch darin, daß das zur Wägung gelangende Chinin stark braun gefärbt ist und infolge der Anwesenheit fremder Substanzen einen zu niedrigen Schmelzpunkt zeigt. Es mußte also versucht werden, in den Ausschüttelungsrückständen, anstatt sie zu wägen, das Chinin anderweitig zu bestimmen. Ich versuchte zunächst den in Alkohol gelösten chininhaltigen Rückstand mit N/20 Schwefelsäure zu titrieren unter Anwendung von Hämatoxylin als Indikator, erhielt aber damit keine sicheren Resultate, da der Farbumschlag schwierig zu erkennen war.

Mit besserem Erfolg versuchte ich den Chiningehalt des Chloroformrückstandes nach dem Verfahren von Gordin¹⁾ zu bestimmen. Es beruht auf der von Gordin gefundenen Tatsache, daß bei der Fällung der Alkaloide mit Kaliumquecksilberjodid oder Jodjodkalium stets eine der Alkaloidmenge entsprechende Säuremenge gebunden wird. Löst man die zu bestimmende Alkaloidmenge in einer bestimmten Menge eingestellter überschüssiger Salzsäure, fällt es durch eines der beiden Fällungsmittel aus, verdünnt die Flüssigkeit auf ein bestimmtes Volumen, so enthält jeder aliquote Teil des Filtrates einen entsprechenden Teil derjenigen Menge freier Säure, die nicht durch das Alkaloid gebunden worden ist. Man kann im Filtrat unter Anwendung von Phenolphthalein die Säure mit großer Schärfe zurücktitrieren.

1) H. M. Gordin, Ber. der D. chem. Ges. 32. Bd. S. 2873. 1899.

Das Verfahren gestaltete sich also folgendermaßen: Der nach der Kleineschen Methode erhaltene Chloroformrückstand wird in 30 ccm N/20 Schwefelsäure¹⁾ unter gelindem Erwärmen gelöst, in ein 100 ccm-Kölbchen gespült und unter fortwährendem Schütteln soviel Jodjodkaliumlösung (Jod 1, Kaliumjodid 1,5, Wasser ad 100) hinzugefügt, bis keine Fällung mehr entsteht und die darüberstehende Flüssigkeit klar und rotgefärbt erscheint. Dann wird bis zur Marke aufgefüllt. 50 ccm des Filtrats entfärbt man mit einigen Tropfen Thiosulfatlösung und titriert den Säureüberschuß mit N/20 Lauge unter Phenolphthaleinzusatz. Die verbrauchten Kubikzentimeter auf das ursprüngliche Volumen umgerechnet ergeben den Alkaloidgehalt in Ccm N/20 Schwefelsäure. Durch die wie vorstehend ausgeführte Titration von reinem wasserfreien Chinin hatte ich vorher dessen Säurebindungszahl ermittelt. 0,1 g Chinin verbrauchte 11,3 ccm N/20 Schwefelsäure, demnach entsprach 1 ccm der verwendeten Säure 0,00885 Chinin.

Es mußte, um diese Methode einwandsfrei zu gestalten, noch festgestellt werden, ob nicht durch das Ausschütteln des in Kalilauge gelösten Pikrinsäureniederschlages mit Chloroform basische Stoffe aus dem Harn aufgenommen würden, die das Resultat der Titration stören könnten, wie das von Wiechowski²⁾ beim Hunde- und Kaninchenharn beobachtet wurde. Es zeigte sich aber, daß aus dem im Menschenharn erzeugten Pikrinsäureniederschlag Chloroform keine säurebindenden Bestandteile aufnimmt. Bei mehreren Analysen normalen Harns hinterließ das Chloroform zwar stets einen geringen braungefärbten Rückstand, doch trat der Farbumschlag erst nach Verbrauch der äquivalenten Menge Lauge auf.

Die Brauchbarkeit der Methode prüfte ich wieder in der Weise, daß normaler mit bekannten Chininmengen versetzter Harn untersucht wurde, wobei folgende Ergebnisse erhalten wurden.

In 300 ccm Harn gelöste Chininmenge	Verbrauchte N ccm 20 - säure	Gefundenes Chinin	In Prozenten des zugefügten Chinins
0,1 Chininchlorhydrat = 0,0817 wasserfreies Chinin	4,6	0,0814	99,6
	4,5	0,0797	97,5
	4,6	0,0814	99,6

Im Mittel wurden 98,9 Prozent wiedergefunden, so daß diese Methode für meine Zwecke als brauchbar zu bezeichnen war. Bei

1) An Stelle der von Gordin verwendeten Salzsäure habe ich Schwefelsäure verwendet, da bei dem zur völligen Lösung des Rückstandes nötigen Erwärmen sich Salzsäure vielleicht hätte verflüchtigen können.

2) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 46 S. 155. 1901.

den nachstehend geschilderten Versuchen wurden von der gesammelten 24 stündigen Harnmenge 300 cem abgemessen und in der oben beschriebenen Weise untersucht.

A. Die Ausscheidung des per os eingeführten Chinins.

Zunächst berichte ich kurz über die Ergebnisse dreier an mir selbst angestellten Versuche, in denen 2 bis 3 Dosen à 0,5 g Chinin. hydrochlor. in Oblaten genommen wurden. Der Harn des Versuchstages und des folgenden Tages wurde getrennt untersucht.

Nr. des Versuchs	Menge und Zeit der Einnahme	Tag	Harnmenge in 24 Stdn.	Wasserfreies Chinin gefunden	Ausgeschiedenes Chinin in Prozenten der Einfuhr
I.	2 Dosen um 8 und 12 Uhr morgens = 0,817 wasserfreies Chinin	1	1900	0,146	17,9
		2	2400	0,071	8,7
II.	2 Dosen um 9 und 12 Uhr morgens = 0,817 wasserfreies Chinin	1	1800	0,170	20,8
		2	2100	0,074	9,1
III.	3 Dosen um 10 Uhr morgens, 3 und 10 Uhr nachmittags = 1,226 wasserfreies Chinin	1	1800	0,243	19,8
		2	2050	0,121	9,9

In der Versuchsperiode von 48 Stunden wurden demnach im ganzen ausgeschieden:

in Versuch I von eingenommenen 0,817 Chinin $0,217 = 26,6$ Prozent

„ „ II „ „ 0,817 „ 0,244 = 29,9 „

„ „ III „ „ 1,226 „ 0,346 = 29,7 „

Der Harn des dritten Tages enthält, wie ich mich besonders in Versuch III überzeugt habe, nur noch Spuren des Alkaloids. Die Thalleiochinreaktion fällt zwar mit dem Rückstand der Chloroformausschüttelung noch positiv aus, aber für den quantitativen Nachweis ist die Menge viel zu gering.

Aus den obigen Versuchen geht also hervor, daß innerhalb 48 Stunden von dem als Pulver eingeführten Chininchlorhydrat nur etwa 27 bis 30 Prozent mit dem Harn ausgeschieden werden.

Die an Patienten der Berner dermatologischen Klinik vorgenommenen Untersuchungen ergaben im allgemeinen gleiche Ausscheidungsverhältnisse. Ich berichte daher nur kurz über diese Versuche, die anderenorts¹⁾ ausführlich mitgeteilt sind.

1) Vgl. meine Inauguraldissertation, Bern 1906.

1. Patient J. L. (Ulcus cruris, kein Eiweiß und Zucker im Urin) scheidet während 7 Tagen, an denen er täglich 0,6 Chinin. sulfur. in Pillen erhält, im Mittel täglich **25,3** Prozent (Minimum 21,7, Maximum 30,4) aus. Es folgen 26 Tage, an denen der Patient zweimal täglich 0,5 Chinin. hydrochlor. erhält: Im Harn durchschnittlich **27,7** Prozent Chinin (Minimum 19,4, Maximum 35,1). Während 6 folgender Tage wird in Pillen täglich 1,4 Chininchlorhydrat genommen. Davon ausgeschieden im Mittel **20,3** Prozent (Minimum 18,9, Maximum 24,2). In einer letzten Periode während 12 Tagen wird wieder Chininchlorhydrat in Pulvern (1,5 g pro die) verabreicht: Mittlere Ausscheidung **26,9** Prozent Chinin (Minimum 21 Prozent, Maximum 31 Prozent).

2. Patient W. (Ulcus cruris, kein Zucker und Eiweiß im Urin) erhält während 10 Tagen Chininchlorhydrat in steigenden Dosen (0,5 bis 1,5 g). Die Ausscheidung wird nur an einzelnen Tagen (1. 3. 8. 9. 10) untersucht.

Im Mittel dieser Einzelbestimmungen wurden ausgeschieden **24,3** Prozent mit dem Minimum von 19, dem Maximum von 28 Prozent.

Aus den angeführten Versuchen geht hervor, daß etwa ein Drittel bis ein Viertel des per os aufgenommenen Chinins im Harn unverändert wieder ausgeschieden wird. Die von mir erhaltenen Werte sind wesentlich größer als die Personnes, dessen Methode (Fällung mit Gerbsäure), wie sich leicht zeigen läßt, mit ziemlichen Verlusten verknüpft war. Die von Kleine erhaltenen Zahlen liegen ein wenig höher als die meinigen, was ja nach der oben gegebenen Kritik seiner Methode erklärlich ist.

B. Die Ausscheidung des Chinins bei subkutaner Applikation.

Über die Ausscheidung subkutan injizierten Chinins hat Kleine ebenfalls Angaben gemacht. Bei intramuskulärer Injektion warm gesättigter Lösungen von Chininchlorhydrat fand er nur 10 bis 15 Prozent im Harn wieder. Diese niedrigen Ausscheidungswerte werden von Kleine auf die langsame Resorption des in den Geweben deponierten Chinins zurückgeführt.

Nach neueren Untersuchungen Gaglios sollte es scheinen, als ob diese Erklärung richtig wäre. Indem er zur Injektion nicht das ziemlich schwerlösliche Chlorhydrat, sondern die leicht lösliche Kombination mit Urethan verwendete, erhielt Gaglio in drei Versuchen 30 bis 50 Prozent aus dem Harn wieder, also dreimal mehr als Kleine, was auf die bessere Resorbierbarkeit des Chinin-Urethans zurückgeführt wird. Bevor mir die Versuche Gaglios bekannt geworden waren, hatte ich meine Untersuchungen in derselben Weise vorgenommen.

Patient N. (Ulcus cruris, kein Zucker und Eiweiß im Urin) erhielt täglich 0,74 Chininchlorhydrat = 0,605 Chinin mit Urethan in Form folgender Lösung:

Chinin. hydrochlor. 3,0
Urethan 1,5
Aqu. dest. 3,0

Die Injektionen wurden in den Rücken oder das Gesäß gemacht. Der Harn des ersten Tages ist leider nicht gesammelt worden. Über die Ausscheidung an den übrigen sechs Tagen der Behandlung gibt nachfolgende Tabelle Auskunft:

Tag	Harnmenge in 24 Stdn.	Gefundenes Chinin	Gefundenes Chinin in Prozenten der Einfuhr	Einfuhr
2	1400	0,108	17,9	} täglich 0,605 Chinin wasserfrei
3	1700	0,120	19,8	
4	1400	0,083	13,7	
5	1450	0,128	21,1	
6	1600	0,076	12,6	
7	1500	0,071	11,7	

Im Durchschnitt wurden an diesen sechs Versuchstagen 16,1 Prozent des injizierten Chinins wiedergefunden. Die Ausscheidung war also wesentlich geringer als bei interner Anwendung. Trotzdem ich das Alkaloid in einer leichtlöslichen Kombination angewendet habe, sind doch meine Ergebnisse mit denen Kleines ganz übereinstimmend, wenn auch meine Zahlen etwas höhere sind. Sie liegen aber weit unter den hohen Werten, die Gaglio bei der subkutanen Applikation von Urethan-Chinin erhalten hat. Soll man zur Erklärung dieser verminderten Ausscheidung annehmen, daß das injizierte Chinin sehr langsam resorbiert wird, wie das Kleine tut? Wenn diese Annahme richtig wäre, so hätte in meiner Versuchsreihe, bei der mehrere Chinindepots im Körper angelegt waren, die Ausscheidung von Tag zu Tag zunehmen müssen. Das ist keineswegs der Fall, im Gegenteil ist die Ausscheidung gerade an den beiden letzten Tagen besonders niedrig.

3. Die Ausscheidung des Chinins in den Faeces.

Wie die angeführten Versuche zeigen, erscheint nur etwa ein Viertel bis ein Drittel des eingeführten Chinins im Harn wieder. Der fehlende Anteil kann entweder im Organismus zerstört worden sein oder wird durch den Darmkanal ausgeschieden. Die bisher vorgenommenen Untersuchungen des Kotes auf Chinin sprechen in-

dessen nicht für letztere Anschauung. Kerner fand nach Einnahme von Chinin am dritten Tage Spuren davon in den Faeces, die er durch die Fluoreszenz der schwefelsauren Lösung nachwies. Merkel konnte im Kot eines mit 1 g Chininchlorhydrat gefütterten Hundes kein Alkaloid nachweisen. Kleine untersuchte die Faeces von Hunden und Kaninchen, die eine Woche lang subkutan mit Chinin behandelt waren, und fand höchstens 0,3 Prozent des eingeführten Alkaloids wieder.

Für meine Untersuchung benutzte ich den dreitägigen Stuhl des Patienten W. (S. 310), der dreimal täglich 0,5 Chininchlorhydrat, im ganzen also 4,5 g eingenommen hatte. Die Faeces wurden mit siedendem Alkohol ausgezogen, das Filtrat zur Trockne gebracht, der Rückstand mit schwefelsaurem Wasser extrahiert, filtriert und das Filtrat mit Pikrinsäure gefällt. Der abfiltrierte Niederschlag wurde in Kalilauge gelöst und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Den Rückstand der Ausschüttelung löste ich wieder in schwefelsaurem Wasser, schüttelte zuerst bei saurer Reaktion zur Entfernung von Fett usw., dann bei alkalischer Reaktion mit Äther aus. Den Rückstand der letzteren Ausschüttelung löste ich in Weingeist. Die Lösung zeigte alkalische Reaktion und ließ nach dem Verdunsten eine bräunliche, teilweise kristallinische Masse zurück, die sich in wenig verdünnter Schwefelsäure mit schwacher Fluoreszenz löste. Diese Lösung gab mit Kaliumwismutjodid, Kaliumquecksilberjodid und Jodjodkalium deutliche Niederschläge. Auch die Thalleiochinreaktion fiel schwach positiv aus.

Aus diesem Befund ging hervor, daß die in den Kot übergegangenen Chininmengen nur sehr geringe sein konnten. Von einer quantitativen Untersuchung habe ich daher abgesehen. Jedenfalls geht aus diesem mit den früheren Angaben im Einklang stehenden Befunde hervor, daß die Ausscheidung des Chinins im Stuhl eine sehr untergeordnete Rolle spielt. Vielmehr zwingen die vorliegenden Beobachtungen zu der Annahme, daß der größere Teil des eingeführten Chinins im menschlichen Organismus der Zerstörung anheimfällt.

4. Zusammenfassung der Resultate.

1. Durch die chemische Analyse und die Schmelzpunktbestimmung wird der Übergang unveränderten Chinins in den menschlichen Harn nachgewiesen.

2. Umwandlungsprodukte des Chinins treten im Harn nicht auf. Insbesondere wird vergeblich nach dem von Kerner beschriebenen Dihydroxylehinin gesucht.

3. Die ungenaue Methode von Kleine zur Bestimmung des Chinins im Harn wird durch die Vereinigung mit dem Gordin-schen Titrierverfahren verbessert.

4. Es wird gezeigt, daß von dem als Chlorhydrat in Pulverform per os eingeführten Chinin innerhalb 48 Stunden 26 bis 30 Prozent ausgeschieden werden. Bei fortgesetzter Darreichung schwankt die tägliche Ausscheidung im Harn zwischen 19 Prozent und 35 Prozent und beträgt im Mittel etwa 27 Prozent.

5. Bei subkutaner Applikation (mit Urethan kombiniert) ist die Chininausscheidung im Harn geringer als bei interner Anwendung und beträgt pro Tag durchschnittlich nur 16 Prozent.

6. Der nicht im Harn erscheinende Anteil des Chinins wird im Organismus zerstört.

7. Bei langdauerndem Chiningebrauch wird die Fähigkeit des menschlichen Organismus, das Chinin zu zerstören, nicht gesteigert, wie schon von Kleine festgestellt wurde. Patient L. schied in den ersten 7 Tagen der Behandlung im Mittel 25,3 Prozent aus, fünf Wochen später 26,9 Prozent.