Tropenhygiene und Tropenkrankheiten.

Aus dem Institut für Infektionskrankheiten in Berlin.

(Direktor: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. R. Koch.)

Ueber die Verschiedenheit des therapeutischen Werthes von Chininverbindungen.

Von Unterarzt M. Christian.

Bei der grossen Bedeutung, die das Chinin namentlich für die Tropenhygiene besitzt, ist es verständlich, dass man nach Präparaten sucht, welche die Wirksamkeit des salzsauren Salzes haben, ohne dessen Nachtheile zu zeigen. Besonders unangenehm pflegen die Patienten den bitteren Geschmack des Heilmittels und den sogenannten Chininrausch (Ohrensausen, Ohnmachtsgefühl, Uebelkeit u. s. w.) zu empfinden. Bei längerem Gebrauch treten Darmstörungen in den Vordergrund. Gar mancher setzt sich lieber der Gefahr eines Fieberanfalles aus, als dass er jene Beschwerden erträgt. Die consequente und regelrechte Durchführung von prophylaktischem Chiningebrauche in Malariagegenden lässt deshalb häufig und viel zu wünschen übrig.

In den letzten Jahren ist eine Anzahl neuer Präparate auf den Markt gebracht worden, die weniger schlecht schmecken, z. B. Euchinin, Ariston, Aristochin, Aristochinin, Salochinin; auch wurde von verschiedenen Seiten über günstige Resultate solcher Präparate berichtet. Zum Theil handelt es sich in jenen Berichten um Beobachtungen bei Neuralgien und Kopfschmerzen; zum Theil wurde der Gebrauch des Medikamentes nur eine verhältnissmässig kurze Zeit fortgesetzt. Ein objektives Urtheil über den Werth der Präparate als Heilmittel kann man durch die Untersuchung der Resorptionsverhältnisse im Organismus gewinnen. In dieser Richtung habe ich einige Untersuchungen gemacht, wobei ich der von Kleine¹⁾ angegebenen Versuchsanordnung folgte.

Nachdem die Versuchsperson Urin gelassen, erhielt sie die betreffende Chinindosis mit der Weisung, innerhalb 24 Stunden ihren Harn in einzelnen Flaschen gesondert aufzufangen und die Zeit genau auf den Flaschen zu vermerken. Betrug die einzelne Urinprobe mehr als 200 ccm, so wurden diese Menge mit der Pipette zur Verarbeitung abgehoben und der Rest notirt. Die Harnmengen, welche 200 ccm nicht überstiegen, wurden in toto benutzt. In Bechergläsern säuerte man den Urin mit einigen Tropfen Schwefelsäure an und versetzte ihn mit einem Löffel voll trockener Pikrinsäure. Nach eintägigem Stehen wurde durch gehärtete Filter filtrirt, bis das Filtrat vollkommen klar war. Am nächsten Tage kam jedes Filter mit seinem Niederschlag in ein Erlenmeyerkölbchen, wurde mit 50 ccm 3%iger Kalilauge übergossen und $\frac{1}{2}$ Stunde auf dem Wasserbade digerirt. Nach dem

¹⁾ F. K. Kleine, Ueber die Resorption von Chininsalzen. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten Bd. XXXVIII.

Erkalten setzte ich je 60 ccm Chloroform zu und brachte die Kölbchen auf 2 Stunden in einen Schüttelapparat. Am folgenden Tage wurde das Chloroform aus Scheidetrichtern in tarierte Wägefläschchen hineinfiltrirt; die zurückgebliebene wässerige Lösung wurde zum zweiten Male mit Chloroform versetzt und ausgeschüttelt. Die Wägefläschchen besaßen einen dünnen langen Hals; legte man sie schräg auf ein hierfür hergerichtete Wasserbad, so konnte kein Tropfen des verdunstenden Chloroforms heraus-spritzen. Nach dem Verjagen des letzteren wurden sie bei ca. 120° C getrocknet und nach dem Erkalten im Exsiccator gewogen. Der erhaltene Rückstand schmolz bei ca. 160° C und sah meist bräunlich aus. Das wiedergewonnene Chinin war also nicht ganz rein, jedoch fiel die Menge der färbenden Stoffe, wie Controllversuche darthaten, für die Resultate nicht ins Gewicht. Die Genauigkeit der Analysen ist für die lediglich praktischen Ziele, die erstrebt wurden, ausreichend. Länger als 24 Stunden wurde die Elimination nicht quantitativ verfolgt, denn nach dieser Zeit wurden die Werthe zu klein und die Fehlerquellen zu gross.

Zu den Versuchen benutzte ich Personen von ca. 25 Jahren mit gesunden Verdauungsorganen. Das gesonderte Analysiren der einzelnen Harnquantitäten bietet den Vortheil, dass man den Gang, den die Ausscheidung nimmt, genau verfolgt.

Die praktische Erfahrung hat uns gelehrt, dass erst die wiederholte Gabe von einem ganzen Gramm Chinin. hydrochlor. genügt, um Malariaanfalle mit Erfolg zu bekämpfen. Von jenem Salze werden nach den Untersuchungen von Kleine¹⁾ ca. 29% innerhalb 24 Stunden im Harn ausgeschieden, sofern das Medikament des Morgens bei fast nüchternem Magen genommen wurde. Zwischen 2 und 6 Stunden nach der Einführung ist die Elimination auf der Höhe; nach 24 Stunden ist sie in der Hauptsache vollendet. Ein grosser Theil des Salzes wird mit den Fäces unausgenützt wieder ausgeschieden. In dem sauer reagirenden Magen geht vor allem die Resorption vor sich, wie es ja auch unseren chemischen Anschauungen entspricht. So ist denn bei bestehender Störung der Verdauung oder bei gefülltem Magen der therapeutische Erfolg erheblich herabgesetzt, ja er kann, da die Resorption wesentlich behindert ist, gleich Null werden. Für die Heilwirkung ist die Menge Chinin, die mit einem Schlage im Blute erscheint, maassgebend, und vor allem die Länge der Zeit, während welcher es im Körper verweilt. Bei der Darreichung per os ist letzteres Moment von ersterem durchaus abhängig. Je mehr Chinin resorbirt ist, über eine desto weitere Zeitspanne wird sich die Elimination erstrecken. Es kann somit auch die Quantität des innerhalb 24 Stunden ausgeschiedenen Chinins zugleich für die Zeitdauer seiner Wirkung als Maassstab gelten. Wenn nun die geschmacklosen Präparate auf die Malariaparasiten eine ähnliche Wirkung ausüben sollen, wie das altbewährte Chinin. hydrochlor., so müsste unter gleichen Versuchsbedingungen das Alkaloid in annähernd gleichen Prozentzahlen zur Resorption und dann zur Ausscheidung gelangen.

Dies ist keineswegs der Fall, wie aus meinen Untersuchungen von Euchinin, Salochinin, Ariston und gerbsaurem Chinin hervorgeht.

Verhältnissmässig am besten steht es mit dem Euchinin — dem Aethylkohlen säureester des Chinins —, über das von verschiedenen Autoren günstig berichtet worden ist. Nach diesen soll es einen bei weitem nicht so schlechten Geschmack haben und nicht so üble Nebenwirkungen erzeugen, wie salzsaures Chinin, ohne ihm an Wirkung nachzustehen, selbst wenn es nur in gleichen Gewichtsverhältnissen gegeben wird, ja, einige glauben sogar, mit ihm in gleicher Dosis eine bessere Wirkung erzielt zu haben. Ich habe auch gefunden, dass das Euchinin entschieden weniger schlecht schmeckt, als das salzsaure und dass die von ihm hervorgerufenen Beschwerden geringer sind. Dass aber die Heilwirkung eine gleiche oder grössere sei, widerlegt die Untersuchung der Ausscheidungsverhältnisse.

Versuche mit Euchinin.

No.	Patient	Krankheit	Dosis	Ausgeschieden wurden	Quantität der in der Dosis enthaltenen Base	Prozent
I	B.	Lungenspitzenkatarrh	1 g	0,0801	0,8162	9,81
II	Sch.	Gonitis gon.	1 „	0,1346	0,8162	16,49
III	P.	Phthis. pulm.	1,5 „	0,2195	1,2243	17,93

¹⁾ l. c.

Von dem in 1 g Euchinin enthaltenen Chinin gelangten im Höchsfalle nur 17% innerhalb 24 Stunden zur Ausscheidung, also nur $\frac{2}{3}$ von dem, was unter gleichen Verhältnissen vom salzsauren Chinin ausgeschieden wird. Dementsprechend müssen auch Heilwirkung und Nebenwirkungen des ersteren hinter denen des letzteren zurückbleiben. Giebt man vom Euchinin eine grössere Quantität, sodass die absolute Menge des im Harn erscheinenden Alkaloids derjenigen bei Darreichung von 1 g Chininum hydrochloricum entspricht (etwa 1,5 g), so ist der Chinin-rausch genau derselbe. Also ist das Euchinin ein wohl verwendbares Präparat, vorausgesetzt, dass eine der gewöhnlichen Chinindosis entsprechende Menge zur Verwendung kommt.

Sehr zweifelhaft ist dieses aber beim Salochinin. Das Salochinin, der Salicylsäureester des Chinins, wurde in Tabletten gegeben, von denen nach der Vorschrift der Fabrik zwei 1 g Chininum muriaticum entsprechen. Nach der Vorschrift der Fabrik musste der Patient zur Erhöhung der Wirkung $\frac{1}{2}$ Glas Wasser mit einigen Tropfen reiner Salzsäure nach dem Einnehmen trinken. Das Präparat war völlig geschmacklos, Chininerscheinungen traten gar nicht auf. Nach den früher gemachten Erfahrungen liess sich nun schon vermuthen, dass die Resorption eine sehr geringe sein würde. Diese Vermuthung wurde durch die Thatsachen übertroffen.

Versuche mit Salochinin.

No.	Patient	Krankheit	Dosis	Ausgeschieden wurden	Ausgeschieden werden mussten	Prozent	Bemerkungen
I	Kr.	Phthis. pulm.	2 Tabl.	0,0143	0,8350	1,71	Nach dem Einnehmen 2 Tropfen Salzsäure in $\frac{1}{2}$ Glas Wasser.
II	Sch.	Gonitis gon.	2 „	0,0205	0,8350	2,45	Desgleichen.
III	P.	Phthis. pulm.	2 „	0,0522	0,8350	6,25	Desgleichen.
IV	B.	Lungen-spitzen-katarrh	2 „	0,0474	0,8350	5,67	Nach dem Einnehmen 4—5 Tropf. Salzsäure in $\frac{1}{2}$ Glas Wasser.
V	Gl.	Diphtherie (geheilt)	2 „	0,0636	0,8350	7,62	Nach dem Einnehmen 10 Tropfen Salzsäure in $\frac{1}{2}$ Glas Wasser.

Es gelangten also durchschnittlich kaum 6—7%, einmal sogar weniger als 2% zur Resorption. Der Nachweis der Ausscheidung des Chinins bei Darreichung von Salochinin ohne Salzsäure liegt häufig innerhalb der Fehlergrenzen. Je mehr Salzsäure man gab, desto erheblicher wurde die Ausscheidung.

Ungefähr ebenso unwirksam wie das Salochinin ist das älteste geschmacklose Präparat, das gerbsaure Chinin.

Versuche mit Chininum tannicum.

No.	Patient	Krankheit	Dosis	Ausgeschieden wurden	Ausgeschieden werden mussten	Prozent	Bemerkungen
I	D.	Lues II	1 g	0,0741	0,3115	23,79	Die Prozentzahl ist hier nicht klein, wohl aber die absolute Menge des ausgeschiedenen Chinins.
II	S.	Bronchitis catarrhalis	3 „	0,1232	0,9345	13,18	

Das gerbsaure Chinin enthält von der wirksamen Base nur so geringe Mengen, dass erst ca. 3 g Chininum tannicum 1 g Chininum hydrochloricum entsprechen. Nach seinem therapeutischen Effekt aber, gemessen an der Quantität der ausgeschiedenen Base, entsprechen 3 g gerbsaures sogar nur $\frac{1}{2}$ g salzsaurem Chinin.

Weitere Untersuchungen über andere Präparate, z. B. Ariston, ergaben Resultate, die sich mehr denen des Euchinins nähern.

Versuch mit Ariston.

No.	Patient	Krankheit	Dosis	Ausgeschieden wurden	Ausgeschieden werden mussten	Prozent
I	M.	Lungenspitzenkatarrh	1 g	0,1057	0,6610	15,99

Jedenfalls kann kein Präparat dem salzsauren als gleichwerthig erachtet werden. Auch ist es wahrscheinlich, dass es nicht gelingen wird, jemals annähernd gleichwerthige herzustellen, die frei von den Nebenwirkungen des Chinins sind; denn von der Quantität des ins Blut gelangenden Alkaloids sind zugleich Heileffekt und Intoxikationserscheinungen abhängig. Ob es möglich ist, den Geschmack wesentlich zu verbessern, kann man nicht sagen. Man darf aber nicht vergessen, dass der mehr oder weniger schlechte Geschmack von der mehr oder weniger leichten Löslichkeit abhängt.

Unter diesen Umständen möchte ich auf das dringendste der subkutanen Anwendung des Chinins das Wort reden. Ueber den therapeutischen Werth dieser Applikationsmethode sind wohl alle Tropenärzte einer Ansicht. Man nimmt im allgemeinen an, dass 0,5 g subkutan in der Wirksamkeit 1 g Chininum muriaticum per os entsprechen. Vergleichen wir aber die Ausscheidungskurven, wie sie Kleine¹⁾ giebt, so erscheint uns dieses kaum glaublich. Die Spitze der Kurve des per os gegebenen 1,0 g Chininum muriaticum ist etwa fünfmal so hoch, als die bei Injektion von 0,5 g Chininum bimum. Von dem subkutan gegebenen werden im ganzen nur 10 % innerhalb 24 Stunden ausgeschieden, während vom per os gegebenen 29 % im Urin wieder erscheinen. Bei dem oben gegebenen Verhältniss der per os-Dosis (1 g) zur subkutanen Dosis (0,5 g), gelangen also nur verhältnissmässig kleine Mengen der Base — etwa der sechste Theil der per os-Dosis — ins Blut. Da trotzdem so vorzügliche Heilresultate erreicht werden, kann hier die Beeinflussung der Malariaparasiten nur einer Dauerwirkung²⁾ zugeschrieben werden. Das subkutan injizierte Chinin fällt aus seiner Verbindung nicht allzu fern von der Injektionsstelle wieder aus. Es wird im Körper ein Chinindepot errichtet, das allmählich durch den lösenden Lymphstrom abgetragen wird. Die geringen gelösten Mengen sind im Stande, der Entwicklung der Plasmodien Einhalt zu thun, da das Blutserum dauernd kleine Mengen Chinin enthält. Wie lange überhaupt Spuren im Harn ausgeschieden werden, ist schwer zu sagen. Das schärfste Reagenz, das Kaliumquecksilberjodid, verursacht in manchen Harnen, besonders in lebhafter gefärbten, an und für sich eine zarte Trübung und ist deshalb im Stande, die Anwesenheit des Alkaloids dort vorzutäuschen, wo es in der That gar nicht vorhanden ist. Da indessen während des ersten Tages, wo die Elimination in der Hauptsache stattfindet, nur 10 % wiedergewonnen werden, glaube ich mit Fug annehmen zu dürfen, dass die Ausscheidung sich länger als eine Woche hinzieht.

Gerade dieser Umstand kann für die Malariaprophylaxe von Bedeutung sein. Es wäre festzustellen, auf wie lange eine Injektion schützt.

Während das subkutan angewendete Chinin alle Vortheile des per os gereichten salzsauren Salzes besitzt, theilt es vermöge seiner eigenthümlichen Resorptionsverhältnisse jenes Nachtheile nicht. Die unangenehmen Nebenwirkungen, wie Kopfschmerzen, Ohrensausen, Darmstörungen bleiben aus oder sind doch erheblich geringer. Die Gefahr, Schwarzwasserfieber eintreten zu sehen, scheint gemäss der Aetiologie dieser Complication insofern entfernter, als bei der hypodermatischen Behandlung geringere Dosen mit einem Male zur Resorption gelangen. In der Krankenabtheilung des Institutes wurde vor einiger Zeit ein Patient behandelt, der 0,5 g Chininum bimumuriaticum subkutan gut vertrug und bald darauf nach 1 g vom salzsauren Salze an Schwarzwasserfieber erkrankte. Herrn Stabsarzt Dempwolff sind nach persönlicher Mittheilung aus seiner Tropenpraxis mehrere derartige Fälle bekannt.

Den ausserordentlichen Vorzügen der subkutanen Injektionen gegenüber giebt es kaum Nachtheile. Das Auftreten von Eiterungen braucht man bei gehöriger Asepsis nicht zu befürchten. In den Koch'schen Baracken wird bisweilen zur Injektion Chininum muriaticum in heissem Wasser gelöst;³⁾ in der Regel benutzen wir „Sterilisirte Subkutaninjektionen“ [Chininum bimumuriaticum]⁴⁾ wegen ihrer grossen Bequemlichkeit. Eine Abszessbildung an der Injektionsstelle wurde nie beobachtet.

¹⁾ a. a. O. — ²⁾ Vergl. Kleine a. a. O.

³⁾ Vergl. Bluemchen, Zur Technik und Verwendbarkeit subkutaner Chinininjektionen. Deutsche medizinische Wochenschrift 1901, No. 7.

⁴⁾ Aus Kade's Oranien-Apotheke.