vor dem Erwärmen brauchte. Wenn man hingegen den Embryo in äusserst verdünnte Säuren bringt, so hört alsogleich die Bewegung auf, was wieder durch den Stillstand der Cilien zu erklären ist. An den todten Embryonen bemerkt man weder Flimmerbewegung noch eine drehende Bewegung des Embryo.

Die Flimmerhaare von der Oberfläche der Embryonen unter dem Mikroskope beobachtet, zeigen in ihrem Baue keine besonders charakteristischen Merkmale, wodurch sie von anderen Flimmern unterschieden werden könnten; sie sind äusserst dünn und schlagen peitschenförmig. Die Richtung, nach welcher hin sie flimmern, ist nicht an allen Orten dieselbe.

Beiträge zur Kenntniss der Chininresorption.

Von

Dr. G. Kerner.

Nebst Tafel II.

II.

Stoffwechsel-Studien.

Die Ausscheidung der Nieren beim Gebrauch von Chinin in physiologischen Zuständen. — Veränderungen des Chinins im thierischen Organismus. — Das Dihydroxyl-Chinin und seine physiologische Bedeutung im Vergleich zum Chinin. — Beziehungen der Kohlensäure zur Chininwirkung. — Einfluss der Galle. — Resorptionsverhältnisse verschiedener Chinapräparate.

Die Auffassung der Arbeiten, welche zur Erklärung der Wirkungsweise unserer wichtigsten Arzneimittel beitragen sollen, hat sich nach dem Stande der Kenntnisse zu richten, welche wir über die inneren Eigenschaften und die Constitution eines zu prüfenden differenten Körpers, sowie über das Wesen der zu bekämpfenden pathogenetischen und pathologischen Vorgänge besitzen. Zuweilen kennen wir den einen oder den andern dieser Factoren hinlänglich genau, um erlaubte und practisch verwerthbare Schlüsse ziehen zu dürfen; nur in sehr wenigen Fällen ist der Chemismus oder die physicalische Action beiderseitig so klar, dass, wie in der Mathema-

tik, mit apodictischer Sicherheit gerechnet werden kann; dagegen fehlen uns leider für weitaus die meisten Arzneiwirkungen alle andere Anhaltspunkte, ausser denjenigen, welche die klinische Erfahrung oder die physiologische und pathologisch anatomische Untersuchung als Endresultat liefert. Lässt sich nun auch erwarten, dass den Fortschritten in der organischen Chemie manche Aufklärungen über die Vorgänge in der organisirten Natur folgen, so werden wir zu der Letzteren doch stets in einem andern Verhältnisse bleiben, als dem chemischen Laboratorium gegenüber, dessen Leistungen nicht auf eine Art von fortschreitend selbstthätigen Molekülen gerichtet sind, wie solche der lebende Organismus in der Zelle, den Blut- und Lymphkörperchen u. s. w., den chemischen und physikalischen Kräften und Agentien entgegenstellt. Wohl hat die neuere Zeit die Kenntniss über die weiteren chemischen Componenten dieser vitalen Moleküle durch Entdeckung von mancherlei Edukten, mit constanter Zusammensetzung, bereichert, doch wird dadurch nur um so klarer, dass wir (neben verschiedenem Andern) vor Allem zu einer genauen Vorstellung über die chemische Constitution der Eiweisskörper gelangen müssen, ehe daran zu denken ist, das Wesen der Wirkung der meisten Arzneimittel (z. B. der Alkaloïde) in chemischem Sinne rationell zu erklären. Der Arzt hofft indessen mit Recht auf practisch verwerthbare Resultate der medicinischen Wissenschaften und fragt kaum danach, ob stichhaltig befundene Entdeckungen über das Wesen der Wirkung bekannter oder neu aufgefundener differenter Stoffe ihren Ursprung unter dem Mikroskop (durch Beachtung der Vorgänge an den vitalen Molekülen), am chemischen Arbeitstisch (mit tiefergehender Erklärung), oder auf sonstige Weise ihren Ursprung erhalten haben. So erfreulich und schätzenswerth daher z. B. die Absicht von O. Liebreich¹⁾ ist, der *Materia medica*

1) Dr. O. Liebreich, das Chloralhydrat, Berlin 1869, pag. 9. — Bestätigt sich der therapeutische Werth des Chloralhydrats in der von L. geschilderten Weise, was wohl erwartet werden kann, so hat der Entdecker den Arzneischatz um ein wichtiges Agens bereichert. Sein Verdienst gewinnt aber dadurch kein höheres Relief, dass er (pag. 4 der citirten Schrift) versucht, mindestens ebenso werthvolle Arbeiten Anderer, wie die von Binz über Chinin, in den Schatten zu stellen. Selbst wenn es richtig sein sollte, dass andere Forscher die genannten Untersuchungen nachgemacht und nicht bestätigt gefunden haben, so folgt daraus ebenso gut die Möglichkeit ungeschickten oder unrichtigen Experimentirens als die Möglichkeit einer

reformatorysch zu Leibe zu gehen und dem Plane zu folgen, dass »die Heilmitteluntersuchung ihren Anfang in der Retorte nehmen soll«, so lassen sich doch bei dem heutigen Stande unseres Wissens von diesem ausschliesslichen Wege noch nicht allein die gewünschten Früchte erwarten. Noch für eine sehr lange Zeit wird sich von wenigen der erprobtesten Arzneimittel die intermediäre chemische Reaction im Organismus mit solcher Sicherheit vorausbestimmen lassen, wie beim Chloralhydrat, dessen Umwandlung in Chloroform durch das Alkali des Blutes mit gleicher Berechtigung vorher zu vermuthen war, als die Bildung von Cyanwasserstoff nach gleichzeitiger Einführung von Amygdalin durch die Verdauungsorgane und von Emulsin durch die Gefässe des kreisenden Blutes. Es dürfte sich daher immer noch empfehlen, auch die Versuche von Forschern zu beachten, welche auf andern Wegen den gewünschten Zielen näher zu kommen suchen und sich begnügen, dieselben immer enger concentrisch zu umkreisen, wo eine radiale Stürmung vorläufig nicht möglich ist. In der Berücksichtigung des bewährten Satzes: »gutta cavat lapidem« liegt daher stets der naturgemässe Weg, wenn noch unübersteigliche Berge abzutragen sind, wesshalb ich auch mit der Mittheilung des Nachstehenden lediglich bezwecke, einige Tropfen zur allmählichen Lösung der Frage von der Wirkungserklärung eines der wichtigsten Arzneimittel, — des Chinins — zu liefern. In wie weit die eingeschlagenen Beobachtungsrichtungen geeignet sind, fruchtbringend zu werden, müssen erst noch grössere und theilweise umfassendere Versuchsreihen beweisen, als mir solche zunächst möglich waren; dessungeachtet stehe ich nicht an, aus den mitzutheilenden Resultaten die theoretische Möglichkeit neuer Seiten zur Erklärung der Chininwirkung abzuleiten.

Nachdem Binz den Beweis geführt, dass Chinin ein energisches Antisepticum ist, dass es die Eiterbildung durch directen Einfluss auf die amöboiden Blutelemente hemmt und ferner gewisse Oxydationsvorgänge in bevorzugter Weise durch unmittelbaren Contact einzuschränken vermag, liegt der Schluss nahe, dass der grössere Theil der Chininreaction im engeren Sinne durch rein

gelungenen Widerlegung. Man wolle sich nur erinnern, in welcher Weise der Cohnheim'sche Fundamentalversuch angefochten wurde; dennoch ist er wahr geblieben. Misslungene Nachuntersuchungen beweisen für sich allein noch nichts.

chemische Vorgänge zu Stande kommt. Welcher Art dieselben sind, können wir freilich noch nicht eruiren, ehe die näheren Componenten der vitalen Moleküle in Bezug auf ihre Constitution und jeweilige lokale physiologische Bedeutung erforscht sind; so viel lässt sich aber erwarten, dass wenn das Mittel auf die Bildung oder Lebensdauer dieser Elemente Einflüsse übt, sich die Letzteren durch wäg- oder messbare Veränderungen in den Stoffwechselresultaten kundgeben müssen. Es ist ferner sehr wohl denkbar, dass sichtbare Wirkungen nach verschiedenen Richtungen hin verlaufen, je nachdem ein pathologischer oder physiologischer Process von dem Alkaloïd berührt wird, und Letzteres z. B. einen vorhandenen Infectionsstoff direct zerstören und so die pathische Erscheinung unmittelbar aufheben kann, ohne durch eine chemische Beeinflussung des Stoffwechsels den pathologischen Vorgang zu hemmen, — während umgekehrt die Heilungen anderer Krankheitsformen vielleicht ausschliesslich auf eine durch das Mittel veranlasste chemische Modificirung der physiologischen Lebensthätigkeit zurückzuführen sind. Eine solche Doppelwirkung des Chinins geht schon aus den Versuchen von Binz hervor. So kann z. B. das Vermögen, im Blute die Thätigkeit des erregten Sauerstoffs herabzusetzen, abgesehen von allen möglichen, denkbaren Wirkungswegen, entschieden schon nicht auf den ganz normalen Stoffumsatz ohne Einfluss bleiben, und doch wird durch sie die antipyretische Bedeutung des Mittels am Krankenbette nicht unmittelbar klar gestellt. — Liebermeister und Jürgensen haben gezeigt, dass der temperaturerniedrigende Werth gewöhnlicher Gaben von Chinin den nicht Fiebernden gegenüber ein kaum wahrnehmbarer ist, welche Beobachtung ich durch eigene Untersuchungen vollkommen bestätigt fand. Diese Verschiedenheit im Verhalten kann nur aufgeklärt werden, wenn man den chemisch-pathologischen Vorgang bei der Temperatursteigerung selbst näher kennt. Durch die classischen, mühevollen Arbeiten von H. Huppert (Wagner's Archiv der Heilkunde Bd. VIII und IX) wird der Weg hierzu gebahnt, und wenn wir nunmehr wissen, dass der Fieberkranke mehr Organeiwiss verbraucht als der Hungernde (— also einer rapideren regressiven Stoffmetamorphose unterworfen ist —) und dabei die fast unfehlbare abkühlende Wirkung des Chinins in Fieberzuständen betrachten, so drängt sich von selbst die Frage auf, ob das Alkaloïd nur die pathischen Processe hemmt, welche den gesteigerten Stickstoffumsatz veranlassen und

begünstigen, oder ob derselbe an und für sich schon die Stickstoffausscheidung beim normalen Stoffwechsel beeinflusst. — Schon Bence Jones¹⁾ hat an die Entdeckung einer eigenthümlichen Substanz in thierischen Geweben, welche er wegen der Eigenschaft zu fluoresciren «animalisches Chinoidin» nennt, über die Chininwirkung die Betrachtung geknüpft, dass die Einverleibung des Alkaloides die Bildung dieses animalen Chinoidins, das ein Eiweissabkömmling sein müsse, beschränke und auch die Rückbildung der Letzteren vermindere, ähnlich wie man sich vorstellt, dass der Alkohol den Verbrauch der stickstoffhaltigen Körperbestandtheile herabsetzt; directe Beweise für solche Einflüsse scheint man aber bis jetzt nicht gesucht zu haben. Ich stellte mir daher die Aufgabe, zu ermitteln:

- a) Ob sich nach Einführung von Chinin in den normalen Organismus eine Einwirkung auf den Stickstoffumsatz des Stoffwechsels im Nierensecret erkennen lässt;
- b) ob das Alkaloid dabei selbst vollkommen unzersetzt bleibt, oder wenigstens theilweise verändert wird, und
- c) welche zoochemischen Vorgänge die Chininresorption vermitteln, begünstigen oder hemmen und ob hieraus Indicationen für die Anwendungsformen der Base als Heilmittel abzuleiten sind.

A.

Versuche über den Einfluss des Chinins auf die Resultate des normalen Stoffwechsels.

Seitdem Ranke bei Gelegenheit seiner verdienstvollen Arbeit »über die Harnsäure-Ausscheidung beim Menschen«²⁾ nachgewiesen hat, dass sich die absolute Menge im normalen Nierensecret unter dem Einfluss des Chinins entschieden vermindert, — woraus sich weniger auf eine Zurückhaltung dieses Zwischenproductes der regressiven Stoffmetamorphose im Organismus, als auf eine verminderte Bildung desselben schliessen lässt — wurde, meines Wissens, der Beziehung des Alkaloids auf den Stickstoffumsatz

1) Bence Jones, Medical Times 1866 und Schmidts Jahrbücher, Bd. 132, pag. 5.

2) Dr. H. Ranke, Versuche über die Ausscheidung der Harnsäure beim Menschen, München 1858.

des gesammten Stoffwechsels keine weitere Beachtung geschenkt. Mit absoluter Gewissheit lässt sich nun diese Frage nur durch Versuchsreihen entscheiden, bei denen die gesammte Einnahme und Ausgabe von Stickstoff einer genauen Controlle unterworfen wird; man muss, wie H. Huppert nach dem Vorgange von Voit, zuerst das Stickstoffgleichgewicht herstellen und sowohl die flüssige und feste Nahrung, als auch Harn und Faeces (Sputa, Nasenschleim und selbst den Schweiss, wenn sich constant Albumin in demselben finden sollte¹⁾ auf ihren Stickstoffgehalt analysiren. Die Mühen derartiger Untersuchungen dürften wohl lohnend sein, allein vor Beginn derselben war es nützlich, zu wissen, ob ein ganz normaler und vollständig gleichmässig genährter Stoffwechsel beim Chiningebräuch in der Stickstoffausscheidung durch den Harn allein schon Unterschiede erkennen lässt oder nicht. Ranke schliesst zwar aus seinen Versuchsergebnissen, dass das Chinin auf die Harnstoffabsonderung eine deutliche Wirkung nicht ausübe,²⁾ doch hat dieser Autor die übrigen stickstoffhaltigen Körper des Harns nicht bestimmt, was auch bei dem damaligen Stand der Kenntnisse darüber nicht zu erwarten war. Es schien mir daher eine Wiederholung von Untersuchungen in der Richtung von Ranke mit Berücksichtigung der einzelnen stickstoffhaltigen Bestandtheile des Harns und dessen Gesamtstickstoffgehalt das Nächstliegende zu sein, um so mehr, als die Ergebnisse der Stoffwechseluntersuchungen bei Thieren sich nicht immer direct auf den Menschen beziehen lassen und ich mich z. B. vergeblich bemüht hatte, ein Paar vollkommen gesunde Kaninchen auf das Stickstoffgleichgewicht zu bringen, was bei der wechselnden Verdauungsfähigkeit dieser Thiere nicht leicht zu gelingen scheint. Ich verzichtete zunächst darauf, eine quantitative Controlle der Darmausscheidungen vorzunehmen und beobachtete dieselben nur in Bezug auf ihre Gleichartigkeit beim Experimentiren mit und ohne Chinin. Als Versuchsmedium wählte ich mich selbst.

Vor dem Eintritt in die eigentliche Versuchsperiode gewöhnte ich mich während einiger Tage daran, alle Speisen und Getränke nach Qualität und Quantität vollkommen gleichmässig zu mir zu

1) Vgl. Leube, Eiweiss im Schweisse; Centralblatt f. d. med. Wissenschaften 1869 No. 39.

2) a. a. O. pag. 42.

nehmen. Die Getränke bestanden aus täglich 1500 Cc. Bier, 500 Cc. leichten Rheinwein, 500 Cc. aus 40,0 Grm. der gleichen gerösteten Bohnen bereiteten Caffee ohne Milch und 200 Cc. Wasser (Morgens nüchtern). Die Speisen waren vorherrschend proteinreiche Substanzen, Fleisch, Eier, Käse, statt Gemüse, der Gleichartigkeit halber, nur Salat, und Brod mit Butter. Ausser der täglichen Gewichtsbestimmung und gleichmässigen Auswahl der festen Kost, wobei darauf geachtet wurde, dass der Fettgehalt der Fleischspeisen möglichst constant war, unterblieben eigentliche Untersuchungen der Genussmittel. — Um durchschnittliche Werthe für die normalen Ausscheidungen zu erhalten, wurden nun zuerst

a) 2 Versuchsreihen (Reihe 1 und 2) zu je 3 Tagen mit normalem Harn vorgenommen, um dann sofort zu

b) Analysen des Harns beim Gebrauch von fortgesetzt kleinen Chinindosen, wie solche gewöhnlich ordinirt werden, überzugehen (Reihe 3). Das Chininsalz, Chinin. hydrochlorat. (authentisch rein) kam in Dosen von 0,075 Grm., mit Zucker verrieben, 8mal täglich zur Anwendung und wurde in Oblate mit etwas Wasser verschluckt. — Nachdem dann die Arbeit, wegen Abhaltungen, zwei Tage ausgesetzt worden, begann ich

c) die Untersuchung von Harn, der unter dem Einfluss täglich einmaliger grosser Chinindosen producirt war. Es wurden hierzu Morgens 6 Uhr nüchtern, nach vorheriger Absonderung des zum Tage vorher gehörigen Morgenharns, kalt gesättigte titrirte Lösungen von Chinin. muriatic., zur Vermittlung einer raschen Resorption (worüber unten Näheres) unter Zusatz von 200 Cc. Aq. destillat. carbonat. (statt der 200 Cc. gewöhnlichen Wassers) getrunken. Dem Frühstückscaffee wurde an diesen Tagen, der Contraindication für die Chininresorption wegen, zwei Eier (zwei Stunden nach der Einnahme des Mittels) substituirt, wofür die Portion des Nachmittagscaffee verdoppelt und die Eier bei der Abendmahlzeit weggelassen wurden.

d) Reihe 5 gibt ein Bild der Harnausscheidung in den, der Einwirkung grosser Chinindosen zunächst folgenden Versuchstagen, und schliesslich wurde

e) durch Reihe 6 der wieder normal gewordenen Stoffwechsel, des Vergleiches mit Reihe 1 und 2 halber, noch einmal controllirt.

Ueber die symptomatischen Erscheinungen beim Gebrauch des Alkaloides ist Folgendes zu verzeichnen. Den Einfluss des Mittels

auf Temperatur und Puls fand ich so unbedeutend,¹⁾ dass von einer Wiedergabe des darüber Notirten Umgang genommen werden kann; namentlich trat in den Tagen der Reihe 3 keine Veränderung in der Pulsbewegung und absoluten Höhe der Körperwärme ein, die über das Maass der regulären Schwankungen hinausging. Die grossen Gaben (am 2. und 3. Tage der Reihe 4) brachten dagegen insofern indirect eine nachweisbare Verminderung der Temperatur hervor, als es mir nicht gelang, durch körperliche Anstrengung (einstündige ermüdende Gymnastik mit Armen und Beinen) die Körperwärme um mehr als $0,2^{\circ}$ — $0,35^{\circ}$ C. zu erhöhen, wenn $1\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ Stunden vorher das Alkaloïd in der rasch resorbirbaren Form eingenommen wurde, während einige Tage später unter durchaus gleichen Verhältnissen (nach Tageszeit, äusserer Temperatur und Ernährung) ohne Chinin Wärmesteigerungen von $36,4^{\circ}$ auf $38,5$ und $38,8^{\circ}$ C. erzielt wurden. Es steht dies im Einklange mit den interessanten Beobachtungen, welche Jürgensen²⁾ an einem mit Holzsägen beschäftigten Arbeitsmanne mit und ohne vorhergegangene Darreichung grosser Chiningaben angestellt hat.

Noch auffallender war der Einfluss auf die Schweisssecretion. — Sämmtliche Versuchsreihen fielen zufällig in die heisseste Periode des Sommers (die ersten $\frac{2}{3}$ des Monats Juli), während welcher öfter die Temperatur in der Sonne bis zur Blutwärme stieg und daher eine stetige, fast copiöse Transpiration stattfand. Zur Zeit des Chiningebrauchs war dieselbe aber bedeutend vermindert, öfters ganz unterdrückt. Schon beim fortgesetzten Einnehmen der kleinen Dosen bemerkte ich eine verminderte Einwirkung der Aussenwärme auf die Hautthätigkeit, und machte sich dieselbe in noch höherem Grade während der ersten 6—10 Stunden nach Einverleibung der grossen Chiningaben geltend. Erst nachdem in der zweiten Hälfte der Nachmittage der grössere Theil des Alkaloids wieder durch den Harn ausgeschieden war, trat gelinder Schweiss ein, der aber keineswegs so lästig wurde, wie in den Tagen vor und nach den Experimenten mit Chinin.

Das Allgemeinbefinden wurde durch die kleinen Gaben nicht im Mindesten gestört; die Verdauung blieb normal und machte sich

1) Vgl. hierüber auch Liebermeister, Archiv für kl. Med. Bd. 3, pag. 598 und Wachsmuth, Archiv der Heilkunde 1868, pag. 73.

2) Jürgensen, deutsch. Archiv f. kl. Med. Bd. 4, pag. 374.

sogar ein erhöhter Appetit fühlbar, dessen Befriedigung aber selbstverständlich nicht über das vorgesetzte Maass hinaus gesteigert werden durfte. Die Stühle waren in den ersten zwei Tagen der Reihe 3 frei von Chinin, am 3. Tage waren Spuren davon in demselben nachzuweisen. Anders gestaltete sich die Sache bei Anwendung der hohen Dosen (Reihe 4). Bei den beiden ersten Versuchen kündigte sich die eintretende Resorption schon innerhalb $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stunden nach der Einnahme durch Funkensehen, Ohrenklingen und Schwindel an, so dass die für oben bemerkte Temperaturbeobachtung vorzunehmenden Muskelanstrengungen nur mühsam intensiv genug durchgeführt werden konnten. Sobald der erste Harn gelassen wurde, trat eine Besserung dieses Zustandes ein, ohne dass sich die Symptome im Laufe des Vormittags ganz verloren. Brechreiz oder Uebelkeit waren nicht vorhanden, die Mittagsmahlzeit wurde aber mit einigem Widerwillen verzehrt. Ein halbstündiger ruhiger Schlaf nach Tisch normirte jedoch das Befinden wieder vollständig. Am 3. Tage nach der Einnahme von 2,5 Grm. Chinin. muriatic. (in 2 Dosen kurz nacheinander) waren die Intoxications-Symptome ausgeprägter. Die für diesen Tag (ein Sonntag) mit aller Muse beabsichtigten Puls- und Temperaturmessungen konnten absolut nicht durchgeführt werden; der Schwindel (mit Taubheit) steigerte sich zum Sopor. Es trat kalter Schweiss auf die Stirne und stellte sich Gefühl von Pelzigsein der unteren Extremitäten ein, worauf aber ein guter Schlaf nach 2 Stunden, aus dem ich durch Harndrang und Uebelkeit geweckt wurde, der Betäubung ein Ende machte. Der Brechreiz wurde gewaltsam unterdrückt und durch 200 Cc. Aq. carbonata gebessert. Den ganzen Tag über war jedoch der Appetit gestört, so dass die vorgeschriebenen Speisen nur mit Rücksicht auf die Nothwendigkeit der Einnahme bewältigt werden konnten. Die erst Tags darauf erfolgten Stühle gaben deutliche Chininreactionen, doch war die damit ausgeschiedene Menge Alkaloid immerhin verhältnissmässig klein.

Ganz unverkennbar ist die Eigenschaft des Chinins, einen Reiz auf die Harnwerkzeuge hervorzubringen. Es liegt wohl am nächsten, hierbei zuerst an den directen Reiz zu denken, den das Präparat auf die empfindliche Blasenschleimhaut¹⁾ ausübt.²⁾ Während

1) Vgl. Briquet, *Traité therap. du Quinquina* etc. pag. 228.

2) Man hat mehrfach schon das Chinin mit Erfolg gegen Blasenkatarrh

der 6tägigen Versuche mit Chinin wurde je nach der Höhe der Dose und dem jeweiligen Stande der Verdauung (bei der Resorption durch den leeren Magen trat der Zustand am raschesten ein) stets ein mehr oder minder starker, oft sehr vehementer Harndrang beobachtet. Die Harnausscheidungen waren nicht copiös, sondern fanden nur in kürzeren Zeiträumen als sonst statt, doch erreichte die 24stündige Harnmenge immer eine beträchtlich höherer Zahl, als bei den Versuchsreihen ohne Chinin, so dass, selbst bei Berücksichtigung der sichtlich verminderten Wasserverdunstung durch Haut und Lungen immerhin eine durch die Base verursachte Vermehrung der Diurese anzunehmen ist. Da der arterielle Druck nach Chininaufnahme vermindert wird,¹⁾ so lässt sich ebenfalls eine örtliche Wirkung des Alkaloids vermuthen, die vielleicht in einer Reizung und nachherigen Erschlaffung des Filtrirapparates der Nieren besteht und das Durchtreten grösserer Wassermassen ermöglicht. Es stimmt damit überein, dass man nach Aufnahme grösserer Quantitäten Chinin sogar Albuminurie²⁾ beobachtet haben will. Als eine besondere Eigenthümlichkeit des Chinins ist nun zwar diese Eigenschaft nicht aufzufassen, da vielen Stoffen eine gleiche Wirkung zukömmt³⁾ und auch manche Genussmittel, z. B. der Caffee, vielfach einen vermehrten Harndrang bewirken,⁴⁾ allein bekanntlich wächst sehr oft bei constant erhöhter Absonderung der Nieren auch die absolute Menge der im Gesamten ausgeschiedenen Chloride, des Harnstoffs u. s. w., und es ist bei Beurtheilung der Stoffwechselresultate nach Chiningebrauch insofern auf diese Erscheinungen ein Augenmerk zu rich-

innerlich gegeben, was im Hinblick auf die Ausscheidungsbedingungen des Medicamentes und auf seine Beziehung zum Eiterungsprocess auch rationell erscheint.

1) Briquet a. a. O. pag. 67, 119—132.

2) Briquet a. a. O. pag. 230.

3) Vgl. Seegen, physiologisch-chem. Untersuchungen über den Einfluss des Glaubersalzes (in kleinen Dosen) auf einige Factoren des Stoffwechsels. Wien 1864.

4) Beim Thee kömmt trotz des im Allgemeinen stärkeren Alkaloidgehaltes diese Wirkung nicht zu Stande. Binz hat als Ursache dieses abweichenden Verhaltens beim Thee (gegen Caffee) ermittelt, dass die Anwesenheit einer grösseren Menge von Gerbstoff die Ueberführung des Theins in die Säfte auf eine geringe Quantität reducirt, oder doch hierzu wesentlich beiträgt; vgl. die Verhandl. der niederrh. Gesellsch. vom 15. Januar 1869.

ten, als trotz der grösseren Harnproduction die Gesamtmenge der abgesonderten Stoffe und besonders der stickstoffhaltigen Substanzen ganz wesentlich unter den Resultaten meiner Versuche mit normalem Harn blieb. — Die Intensität des Harndrangs nahm in dem Maasse ab, als das Excret ärmer an Chinin wurde, was sich besonders nach den einmalig täglichen grossen Dosen leicht beobachten liess; bei der fractionirten Darreichung dagegen manifestirte sich die vermehrte Diurese mehr durch ein gesteigertes Bedürfniss des Harnlassens, ohne dass dieselbe von einer so deutlich fühlbaren Congestion nach den Nieren begleitet war, wie in den ersten Stunden nach den grossen Gaben.

Von dem ursprünglichen Plane, jede einzelne Harnportion genau auf ihren Chiningehalt und dessen Beziehung zu den quantitativen Mischungsverhältnissen des Nierensecretes zu untersuchen, wofür als Vorbereitung eine kritische Methodenprüfung¹⁾ unternommen worden war, kam ich mit Rücksicht auf die mir wichtiger erscheinende Frage, ob das Chinin den Kreislauf immer vollkommen unzersetzt verlasse, ab, weil letzterer Zweck die Ansammlung eines grösseren Theils des Versuchsmaterials erforderlich machte. Die Bewegungen in der Wiederausscheidung des Alkaloides wurden übrigens durch approximative Schätzung in jeder Harnportion mittelst des Fluoroscops verfolgt. Eine Aufführung der Details dieser Prüfungen unterlasse ich, da dieselben im Wesentlichsten mit den Erfahrungen von Briquet, Dietl, Thau²⁾ und Andern übereinstimmen. Etwa die Hälfte des Alkaloides wird bei ungestörter Verdauung und normaler Resorptionskraft in den ersten 6 Stunden (mehr oder minder modificirt, wie unten erklärt werden soll) durch den Harn wieder entleert. In den 6 darauf folgenden Stunden sondern die Nieren ein weiteres Viertel der Base ab, während der Rest verhältnissmässig weit langsamer den Kreislauf verlässt. Thau³⁾ nimmt an, dass die Beendigung der Ausscheidung so ziemlich mit der 48. Stunde erfolgt sei, und fand ich allerdings nach dieser Zeit den Chiningehalt so

1) Dieses Archiv, Bd. II, pag. 200—243.

2) a. a. O. pag. 235. Dass bereits einige Zeit vor mir Popper und Rhoads sich der Geissler'schen Röhren zu Prüfungen auf Chinin bedienten, wurde mir erst nach der Veröffentlichung meiner »Beiträge I« aus Schmidts Jahrb. Bd. 139, pag. 174 bekannt.

3) Thau, Inaugur.-Dissert. Kiel 1868.

gering, dass mit Kaliumbiodid nur noch eine sehr schwache Reaction erzielt wurde, dagegen gab noch in der 60. Stunde Phosphorvanadinsäure und Phosphormolybdänsäure eine chininhaltige Fällung und in den ersten Stunden des 4. Tages (78 Stunden nach der Einnahme) eine noch deutlich erkennbare Fluorescenz im Apparate. Der Verlust bei der Wiederverarbeitung der Excrete auf Chinin (gegen die eingenommenen Dosen) kann nicht einfach Analysenfehlern zugeschrieben werden. Vor Beginn der gegenwärtigen Untersuchungen habe ich 3mal nach Einverleibung des Alkaloids (ohne Berücksichtigung der sonstigen Stoffwechselresultate) sämtliche Nieren- und Darmausscheidungen mit möglichster Genauigkeit so lange gewichtsanalytisch auf Chinin verarbeitet, als sich noch Fluorescenzreaction bei denselben zeigte, und doch immer Verluste von 6—10% erhalten, wogegen die Resultate gleichzeitig vorgenommenen Parallelanalysen von Harn mit bekanntem Chiningehalt theils um 1—1 $\frac{1}{4}$ % zu hoch, theils auch um 1—2% zu niedrig ausfielen. Ausserdem gab die aus dem mit Chinin versetzten Harn erhaltene Base leicht krystallisirende Salze, während das den Kreislauf passirte wiedergewonnene Alkaloid nicht allein theilweise amorph war, sondern auch beim Auflösen in Säuren und Wiederfällen mit Natronlauge partiell verschwand, indem grössere Antheile davon in der Letzteren gelöst blieben, als bei alleiniger Anwesenheit von reinem Chinin oder Chinoidin möglich waren. Die Erklärung dieser Verhältnisse soll bei Behandlung der Frage B versucht werden. Es folgen nun zunächst die Analysenresultate der oben besprochenen Versuchsreihen in tabellarischer Uebersicht.

1. Reihe.

Normaler Harn, 1—3. Versuchstag.

	1. Tag.	2. Tag.	3. Tag.	In 72 Stunden im Gan- zen.	24stündi- ges Mittel aus Reihe 1.
Harnmenge von 24 Stunden in Cc. .	1760	1420	1500	4680	1560
Spec. Gewicht (bei 15° C. bestimmt)	1,0183	1,0212	1,0202	.	1,0205
Harnfarbe (nach Vogel)	1	1 $\frac{1}{2}$	1	.	1 $\frac{3}{5}$
Chloride (auf Chlornatrium berechnet)	13,52	14,61	12,82	40,95	13,65
Schwefelsäure	2,316	2,520	2,440	7,276	2,425
Phosphorsäure	2,864	3,250	3,620	9,734	3,245

	1. Tag.	2. Tag.	3. Tag.	In 72 Stunden im Gan- zen.	24stündi- ges Mittel aus Reihe 1.
Erdphosphate.....	1,023	0,986	0,900	2,909	0,969
Freie Säure (auf $\bar{O}$ bezogen).....	2,620	2,430	2,095	7,145	2,382
Harnstoff ¹⁾	34,40	35,48	40,20	110,08	36,69
Harnsäure ¹⁾	0,988	0,805	1,109	2,902	0,967
Kreatinin ¹⁾	0,573	0,792	0,526	1,891	0,630
Ammoniumoxyd ¹⁾	0,543	0,827	1,010	2,380	0,793
Gesamtmenge des Stickstoffs (nach Seegen-Schneider bestimmt) ¹⁾	18,132	18,704	21,249	58,085	19,362

1) Addirt man den Stickstoffgehalt des gefundenen Harnstoffs, Kreatinins, Ammoniumoxyds und der Harnsäure, so resultiren keine so hohe Zahlen, als die Bestimmungen der Gesamtstickstoffmengen ergaben. Es basirt diese Differenz einestheils darauf, dass im normalen Harn ausser den genannten Substanzen noch andere N-haltige Körper vorkommen können und vorkommen — [Kreatin (Voit, chem. Centralbl. 1867 pag. 504), — Xanthin (Hypoxanthin) —, Schleim, — Epithelium], andernteils auf der Unzuverlässigkeit der analyt. Methoden selbst. Dass die Harnsäure durch Salzsäure nicht vollständig gefällt wird, ist bekannt, nicht aber wie gross die Fehler dieser immerhin noch geeignetesten Bestimmungsart im Harn sind. Die Ausscheidung des Kreatinins nach Neubauer ist gewiss bis jetzt noch der beste quantitative Nachweis dieses Körpers, doch können auch bei ganz vorschriftsgemäsem Arbeiten Verluste entstehen. Man soll zu gleichen Mengen Harn immer ein und dieselbe Menge Chlorzink setzen; ist nun mehr Kreatinin vorhanden, als dem Chlorzink entspricht, so bleibt das Plus ungefällt, ist weniger zugegen, so lösen sich nicht unwesentliche Antheile des Kreatinins in dem Ueberschusse des Fällungsmittels. Auch die Harnstoffbestimmungen nach Liebig sind nicht absolut genau. Garkes (chem. Centralbl. 1868 pag. 103) hat den N nach Liebig (als Ur^+) und nach Will-Varrentrapp bestimmt; letztere Methode ergab ihm stets mehr Stickstoff. Neuerdings hat Schenk vergleichende Versuche über die Bestimmung des N im Harn angestellt (Sitzungsberichte d. k. k. Acad. d. W. LIX, 162); die Methode von Dumas gab ihm identische Zahlen mit denen nach Will-Varrentrapp, zwischen der von Liebig und den letzteren kamen Differenzen von 1,4—2,1 Grm. per 1000 Cc. Harn vor und zwar theils zu viel, theils zu wenig gegen das richtige Resultat. Ich erhielt nach obigen Zahlen constant 0,9—1,3 Grm. mehr Gesamtstickstoff, als die Berechnung aus dem Ur^+ , Kreatinin etc. ergibt. — Es geht hieraus hervor, dass nur die Ermittlung des Gesamtstickstoffs im Harn ein vollkommen genaues Bild über die N-Ausscheidung durch die Nieren geben kann, ich führe aber die erhaltenen Mengen der vier hauptsächlichsten N-haltigen Körper des normalen Harns doch auf, weil

2. Reihe.

Normaler Harn, 4—6. Versuchstag.

	4. Tag.	5. Tag.	6. Tag.	In 72 Stunden im Gan- zen.	24stündi- ges Mittel aus Reihe 2.
Harnmenge von 24 Stunden Cc.	1620	1490	1370	4480	1493
Spec. Gewicht	1,0190	1,0205	1,0225		1,0203
Harnfarbe nach Vogel	1 $\frac{1}{4}$	1 $\frac{1}{2}$	1		1 $\frac{1}{4}$
Chloride (Chlornatrium)	15,66	14,80	11,80	42,26	14,09
Schwefelsäure	2,485	2,340	2,680	7,505	2,502
Phosphorsäure	2,991	4,020	3,655	10,666	3,555
Erdphosphate	1,202	1,127	1,306	3,635	1,212
Freie Säure auf Ö bezogen	1,864	1,920	2,285	6,069	2,023
Harnstoff	31,66	29,90	36,40	97,96	32,65
Harnsäure	0,964	0,723	0,824	2,511	0,837
Kreatinin	0,677	0,950	0,753	2,380	0,793
Ammoniumoxyd	0,862	0,695	0,753	2,310	0,770
Gesamtmenge des Stickstoffs	16,882	15,902	19,135	51,919	17,306

sie jedenfalls einen vergleichenden Werth haben. Die Harnsäurebestimmungen wurden stets mit möglichster Sorgfalt ausgeführt und all zu langes Auswaschen vermieden, auch sind in Bezug auf diesen Körper die Unterschiede der Einzelresultate unter dem Einfluss des Chinins so bedeutend, dass Scrupel über die analytische Methode hier nicht ins Gewicht fallen. — Was die Beurtheilung des N-Umsatzes nach dem Gesamt-N-Gehalt des Harns anbelangt, so habe ich schon oben bemerkt, dass dieselbe nur dann eine absolut zuverlässige ist, wenn man den N-Werth von Nahrung und Faeces der gleichen Versuchszeit kennt. Trotzdem stehe ich nicht an, die erhaltenen Daten aufzuführen und zu benutzen, da die Mittelzahlen meiner Resultate ein so unverkennbar gleichmässiges und durchaus nicht unwesentliches Sinken der N-Ausscheidung durch den Harn ergeben, dass es nicht gerechtfertigt wäre, dieses Verhalten auf Zufälligkeiten zurückführen zu wollen. Die Gleichmässigkeit in der Qualität und Quantität der Nahrung war mit aller Genauigkeit eingehalten worden und liess sich auch aus der vergleichenden (mehrfach mikroskopischen) Besichtigung der Darmausleerungen vor, während und nach den Chininversuchen nicht die mindeste Hemmung der Verdauung unter dem Einflusse des Alkaloides erkennen.

3. Reihe.

Harn, nach Einnahme von Chinin in kleinen, wiederholten Dosen. 7—9. Versuchstag.

	7. Tag.	8. Tag.	9. Tag.	In 72 Stunden im Gan- zen.	24stündi- ges Mittel aus Reihe 3.
Chiningabe { Chinin. muriatic. mit { Zucker verrieben	^{2etündlich} 0,075	dto.	dto.	1,8	0,600
Harnmenge von 24 Stunden Cc.	^{8 mal} 1530	1620	1580	4730	1576
Specifisches Gewicht	1,0191	1,0178	1,020		1,0189
Harnfarbe (nach Vogel)	1	1	1		1
Chloride (Chlornatrium)	14,82	13,66	12,95	41,43	13,81
Schwefelsäure	2,064	2,485	2,220	6,769	2,256
Phosphorsäure	2,968	3,582	3,255	9,805	3,268
Erdphosphate	1,080	0,920	1,202	3,202	1,067
Freie Säure (auf O bezogen)	2,030	1,962	1,885	5,877	1,959
Harnstoff	30,68	33,42	28,20	92,30	30,77
Harnsäure	0,555	0,392	0,301	1,248	0,416
Kreatinin	0,685	0,876	0,795	2,356	0,785
Ammoniumoxyd	0,588	0,777	0,682	2,047	0,682
Gesamtmenge des Stickstoffs (abzügl. des N. aus d. eingenommenen Ch.)	16,105	17,511	14,893	48,509	16,170

4. Reihe.

Harn nach Einnahme grosser Gaben Chinin.
10—12. Versuchstag.

	10. Tag.	11. Tag.	12. Tag.	In 72 Stunden im Gan- zen.	24stündi- ges Mittel aus Reihe 4.
Chiningabe { Chinin. muriatic. in kalt gesättigter ^{Morgens} 6 Uhr	dto.	dto.	2,5 auf		
{ Lösung mit 200 Cc. Aq. carbonat. ^{1,00}	1,50	1,50	^{2 mal} 5,0	5,0	1,66
Harnmenge von 24 Stunden Cc.	1680	1740	1890	5310	1770
Spec. Gewicht	1,0172	1,0181	1,0160		1,0171
Harnfarbe	^{3/4}	^{3/4}	1		^{8/10}
Chloride (Chlornatrium)	11,86	12,40	11,20	35,46	11,82
Schwefelsäure	1,865	1,640	1,024	4,529	1,509
Phosphorsäure	3,044	2,986	2,666	8,696	2,895
Erdphosphate	0,660	0,985	0,784	2,429	0,809
Freie Säure auf $\bar{O}$ bezogen	0,985	1,564	1,620	5,215	1,772
Harnstoff	29,44	26,58	24,47	80,49	26,83
Harnsäure	0,255	0,157	0,098	0,510	0,170
Kreatinin	0,542	0,630	0,354	1,526	0,509
Ammoniumoxyd	0,468	0,620	0,576	1,664	0,555
Gesamtmenge des Stickstoffs (abzügl. des N. aus d. eingenommenen Ch.)	15,326	13,882	12,730	41,938	13,979

5. Reihe.

Harn der drei, auf Reihe 4 folgenden Tage.
13—15. Versuchstag.

	13. Tag.	14. Tag.	15. Tag.	In 27 Stunden im Gan- zen.	24stündi- ges Mittel aus Reihe 5.
Harnmenge in 24 Stunden Cc.....	1900	1660	1580	5140	1713
Specificisches Gewicht.....	1,0169	1,0203	1,0198		1,0190
Harnfarbe (nach Vogel).....	$\frac{1}{2}$	1	$\frac{3}{4}$		$\frac{3}{4}$
Chloride (auf Chlornatrium berechnet)	13,82	12,05	11,98	37,85	12,62
Schwefelsäure.....	1,764	1,988	2,104	5,856	1,952
Phosphorsäure.....	2,886	3,251	3,410	9,547	3,182
Erdphosphate.....	0,956	1,233	1,046	3,235	1,078
Freie Säure auf Ö bezogen.....	1,266	1,882	1,950	5,098	1,699
Harnstoff.....	28,47	32,60	35,88	96,95	32,32
Harnsäure.....	0,205	0,508	0,596	1,309	0,436
Kreatinin.....	0,658	0,573	0,895	2,126	0,709
Ammoniumoxyd.....	0,463	0,655	0,855	1,973	0,658
Gesamtmenge des Stickstoffs.....	14,822	17,261	18,960	51,043	17,014

6. Reihe.

Normaler Harn, nach 4tägiger Pause auf Reihe 5 fol-
gend. 16—18. Versuchstag.

	16. Tag.	17. Tag.	18. Tag.	In 72 Stunden im Gan- zen.	24stündi- ges Mittel aus Reihe 6.
Harnmenge von 24 Stunden Cc....	1460	1520	1680	4660	1553
Spec. Gewicht.....	1,0220	1,0218	1,0198		1,0218
Harnfarbe nach Vogel.....	1	$1\frac{1}{2}$	$1\frac{1}{2}$		$1\frac{1}{3}$
Chloride (auf Chlornatrium berechnet)	13,85	15,84	12,62	42,31	14,10
Schwefelsäure.....	2,586	2,170	2,299	7,055	2,352
Phosphorsäure.....	3,650	3,222	2,908	9,780	3,260
Erdphosphate.....	0,932	0,986	1,240	3,158	1,053
Freie Säure auf Ö bezogen.....	2,366	2,522	2,081	6,969	2,323
Harnstoff.....	38,22	30,86	39,91	108,99	36,33
Harnsäure.....	0,854	0,679	0,977	2,510	0,837
Kreatinin.....	0,734 ¹⁾	0,734 ¹⁾	0,802	2,270	0,757
Ammoniumoxyd.....	0,862	0,555	0,530	1,947	0,649
Gesamtmenge des Stickstoffs.....	20,175	16,235	20,800	57,210	19,070

1) An Stelle von zwei verunglückten Bestimmungen wurde in Ermang-
lung von weiterem (unvermischem) Versuchsmaterial die betreffende Mittel-
zahl aus Reihe 1 und 2 eingeschaltet.

Die Zusammenstellung der Mittelzahlen aus den sechs
Versuchsreihen ergibt:

	a.	b.	c.	d.	e.
	Normaler Harn. Mittel aus Reihe 1 und 2.	Harn nach fortgesetzter Einnahme kleiner Dosen Chinin. Reihe 3.	Harn nach täglich Im- aliger Ein- nahme einer grossen Chi- ningabe. Reihe 4.	Harn der 3 auf Reihe 4 folgenden Versuchstage Reihe 5.	Normaler Harn nach Abschluss der Versuche. Reihe 6.
Eingenommenes Chinin (Chi- nin. muriat.	0	0,60	1,66	0	0
Harnmenge von 24 Stunden Cc.	1526	1576	1770	1713	1553
Spec. Gewicht	1,024	1,0189	1,0171	1,0190	1,0218
Harnfarbe (nach Vogel)....	$1\frac{3}{5}$	1	$\frac{8}{10}$	$\frac{3}{4}$	$1\frac{1}{3}$
Chloride (als Chlornatrium).	13,87	13,81	11,82	12,62	14,10
Schwefelsäure	2,464	2,256	1,509	1,952	2,352
Phosphorsäure	3,400	3,268	2,895	3,182	3,260
Erdphosphate	1,090	1,067	0,809	1,074	1,053
Freie Säure	2,202	1,959	1,772	1,699	2,323
Harnstoff	34,67	30,77	26,83	32,32	36,33
Harnsäure	0,902	0,416	1,170	0,436	0,837
Kreatinin	0,711	0,785	0,509	0,709	0,757
Ammoniumoxyd	0,781	0,682	0,555	0,658	0,649
Gesamt-Stickstoff	18,334	16,170	13,979	17,014	19,070

Die Semiotik der vorstehenden Analysenresultate bestätigt zunächst die Beobachtung von Ranke vollkommen, dass beim Chiningebrauch die Harnsäureausscheidung bedeutend abnimmt, und erweitert die Kenntniss von dieser Thatsache dahin, dass das Zurücktreten jenes Zwischengliedes in der regressiven Stoffmetamorphose proportionell der Höhe der Chiningabe stattfindet. Eine Retention der Säure im Organismus kann unmöglich angenommen werden, wenn man aus den 18tägigen Zahlenresultaten eine Curve bildet und beachtet, dass auf die durch Chinin verminderte Ausscheidung nur ein allmähliges Steigen zur Norm, aber kein Steigen darüber folgt. Es gibt verschiedene Stoffe, von denen man weiss, dass sie den Stickstoffumsatz des Stoffwechsels verlangsamen, aber bei keinem lässt sich die Einwirkung speciell auf die Harnsäure-Bildung so bestimmt nachweisen; und da wir mehrere pathologische Processe kennen, bei denen entweder als genetische Ursache oder als Folge eine Steigerung der s. g. harnsauren Diathese besteht, so dürfte es den Praktikern von Werth sein, zu wissen, dass sie in den Chinaalkaloide ein geeignetes Mittel zur Be-

kämpfung solcher Erscheinungen besitzen. Die Wirksamkeit des Chinins bei Arthritikern¹⁾ z. B. wird vielleicht primär weniger in einer Hemmung von Entzündungsvorgängen, als in einer Herabsetzung der Harnsäureproduction zu suchen sein. — Ein Blick auf die Bewegungen in den Mischungsverhältnissen der übrigen Harnbestandtheile macht es ferner mehr als wahrscheinlich, dass dem Alkaloide ein wesentlicherer Einfluss auf den Gesamtstoffwechsel, namentlich auf den Stickstoffumsatz desselben, zukömmt, als man seither annahm. Harnanalysen allein geben zwar kein absolut genaues Bild von den quantitativen Veränderungen im Ernährungskreislaufe, doch sind die Unterschiede, welche die erhaltenen Resultate ausweisen, so gross, dass auch ohne Zuziehung der noch fehlenden Stoffwechselfactoren, auf Einwirkungen geschlossen werden muss, welche nur von dem Alkaloïd herrühren können; besonders lässt die beträchtliche Verminderung der Schwefelsäure-Ausscheidung neben der des Gesamtstickstoffs (nach grossen Chiningaben) gewiss nicht mit Unrecht auf einen verminderten Umsatz der Eiweisskörper schliessen. Eigenthümlich erscheint der Umstand, dass der Kreatinin- und Ammoniakgehalt des Harns sich unter dem Einfluss des Mittels nicht erheblich änderte, während die Menge der übrigen Bestandtheile durchgehends gleichmässig vermindert waren. Das annähernde Gleichbleiben des Chlorgehaltes unter diesen Verhältnissen findet wohl in der Vermehrung der Wasserausscheidung seinen Grund.

Dürfte es nun auch gewagt erscheinen, auf Grundlage der besprochenen, an dem Stoffwechsel eines Einzelnen genommenen Re-

1) Vor 9 Jahren habe ich bei der Prüfung des pharmacodynamischen Werthes des Lithions (vgl. Stift, die Natron-Lithionquelle in Bad Weilbach) mehrfache Beobachtungen angestellt, deren Ergebnisse mir nach dieser Auffassung erklärlich sind. Auf fortgesetzte Lithiongaben kam bei Arthritikern die Harnsäureausscheidung in Bewegung (vgl. auch Garrod, die Gicht, 1861, pag. 288) und wurde sehr vermehrt, allein mehrmals fiel im Verlaufe von 8—14 Tagen (nach dem Aussetzen des Mittels) die Harnsäureabsonderung wieder tief unter die Norm, dagegen war die Lithionwirkung weit anhaltender, wenn nach dem Aufhören mit diesem Präparat fortgesetzt kleine Chinindosen gereicht wurden. — Auch zur Coupirung heftiger Gichtanfälle (um, wenn ich so sagen darf, das Nachrücken mit Harnsäure überladenen Blutes zu sistiren), habe ich mehrfach durch einmalige grosse Chiningaben unmittelbare Erleichterung gesehen, die längere Zeit anhielt.

sultate, das Wesen der Chininwirkung für alle pathologischen Zustände (mit Chinin-Indication) durch solche rein physiologische Vorgänge erklären zu wollen, so lässt sich doch um so bestimmter behaupten, dass in den meisten Fällen dieses Verhalten des Alkaloïdes wenigstens mitwirkt; den zymotischen und septischen Einflüssen gegenüber bildet das Chinin allerdings zunächst ein directes Gegengift, allein nicht minder erweist es sich gleichzeitig den pathologisch-physiologischen Processen, welche jene Gifte einleiten und die meist von einem erhöhten Stickstoff- (Organeiweiss) Consum begleitet sind, als ein Hemmungsmittel und Regulativ. — Wenn das Chinin im Stande ist, gewisse Säftebestandtheile ihrer Eigenschaft als Ozonerreger zu berauben, so mag hierin eine der Ursachen seiner antipyretischen Wirksamkeit (und seiner Fähigkeit, den Stickstoffumsatz herabzusetzen) liegen, allein sicher bestehen noch unmittelbare Beziehungen zu den Componenten der Primitivgebilde, welche eine rein chemische Action wahrscheinlich machen. Dass Letztere nicht ausschliesslich auf Störungen oder Modificirungen der vitalen Moleküle beruhen, sondern zwischen der Base und den Eiweisskörpern in rein chemischem Sinne Influenzen statthaben können, beweist folgender, zunächst rein empirischer Versuch. Binz nahm bei Gelegenheit der Prüfung des Alkaloïdes auf seine antiseptische Kraft, mittelst Eiweisswürfeln, wahr, dass Chininlösungen, in denen sich Eiweissstücke befinden, auch nach längerer Einwirkung des gewöhnlichen Lichtes ungefärbt bleiben. Ich habe diese Beobachtung auf eine ganze Serie von kalt gesättigten Solutionen verschiedener neutraler Chinaalkaloïdsalze ausgedehnt und gefunden, dass Eiweiss, Glutin und Muskelfleisch entschieden die bekannte Lichtreaction (Braunfärbung, unter Bildung noch nicht näher untersuchter orangegelber Reductionsproducte und theilweiser Umwandlung des Alkaloïds in die amorphe Modification¹⁾

1) H. Köhler, der in Schmidt's Jahrbüchern (zuletzt im Maiheft 1869) als Referent über die Binz'schen Arbeiten verschiedene Erörterungen anstellt und einzelne Theile derselben ohne experimentelle Gegenbeispiele mit »?? und !!« versieht, hat unter Anderem auch die Bemerkung, dass krystallisirbares Chinin durch den Einfluss des Lichtes partiell in die amorphe Modification verwandelt werde, mit einem solchen Zeichen versehen. Ich kann die Belehrung durch das einfache »?« (wenn darin wirklich nur eine solche liegen soll) nicht annehmen. Seit 12 Jahren so zu sagen im täglichen Verkehr mit den Chinaalkaloïden, halte ich mich für genügend instruiert,

verhindern oder wenigstens hemmen. Im zerstreuten Lichte blieben Lösungen von chlorwasserstoffsaurem Chinin-, Cinchonin-, Chinidin und schwefelsaures Chinin, die über hartem Eiweiss u. s. w. stan-

um die betreffende Binz'sche Angabe für richtig erklären zu können, und habe überdiess die gleiche Ansicht (Göschens, d. Klinik 1868, No. 10) mitgetheilt, welche auch keineswegs neu ist, sondern schon von verschiedenen Forschern, wie von Pasteur, de Vry, Bernatzik und Andern ausgesprochen wurde.

Das »leichte Schimmeln« der sauren Chininpräparate erscheint H. Köhler (trotz der klaren Auseinandersetzungen von B. in Virchow's Archiv Bd. 46, pag. 73—78) ein bedenkliches Ereigniss. Die Versuche, welche hierüber Aufschluss geben können, brauchen kaum mehr Zeit, als der schriftliche Ausspruch von subjectiven Ansichten über »die B.'schen Hypothesen«. — Meiner Meinung nach kann B. die Beweisführung, dass Chininlösungen nur unter gewissen Verhältnissen leicht schimmeln, zur Erklärung seiner Theorien über das Wesen der Chininwirkung vollkommen entbehren. Dass verschiedene Gattungen der niedersten Pflanzenbildungen, welche man Schimmel nennt (ihre botanische Bezeichnung ist nach Köhler von »verschwindend kleiner Bedeutung«) unter für ihre Entwicklung günstigen Bedingungen sich in Lösungen und auf Stoffen, welche insgesamt Antiseptica, zum Theil aber selbst intensive Gifte und Zerstörungsmittel für Gewebtheile höherer Pflanzen sind, niederlassen können (Tannin, Chloralkalien, Kupferoxyd-Ammoniak, arsenigsäure Salze, Chromsäure u. s. w.) dürfte lediglich beweisen, dass es auch vegetative Gebilde mit andern Lebensgrundlagen giebt, als diejenigen, deren Lähmung durch Chinin von Binz nachgewiesen ist. Mit dem Curiosum, — Schimmelbildung auf wahrscheinlich feucht aufbewahrttem krystallirtem schwefelsauerm Chinin —, welches K. gesehen hat und mit »!!« ins Feld führt, kann es also seine volle Richtigkeit haben, ohne dass die B.'schen Erklärungen darunter leiden.

Gegen die von B. mehrfach gebrauchte Bezeichnung »Protoplasmagift« könnte man die Schimmelbildung in Chininlösungen geltend machen. Der Begriff dessen, was man Protoplasma zu nennen und nicht zu nennen hat, ist heut zu Tage noch mancherlei Auffassungen unterworfen; B. scheint den Ausdruck vorwiegend auf die contractile Substanz zu beziehen und dürfte er für sie in vollem Umfange gelten, weil er sich bis jetzt bei allen Prüfungen als zutreffend zeigte. Auch das Protoplasma der Phanerogamen reagirt, wie dies ausserdem durch Pavesi bewiesen ist, in der nämlichen Weise (vgl. Virchow's Arch. Bd. 46, pag. 71). Im Uebrigen kömmt es auf jenes Wort nur wenig an; es ist ein Sammelausdruck, welcher sicher der Regel entspricht und darum zur bequemerem Umgränzung einer Hauptthätigkeit des Chinins dienen sollte, — scharf und bestimmt kann man ihn jedoch nicht nennen, und desshalb hätte ihn Binz besser nicht gewählt.

den, Monate lang fast wasserhell, während gleichwerthige, an demselben Orte befindliche Lösungen ohne die genannten Proteinsubstanzen nach 6—8 Wochen schon stark gelb tingirt erschienen. Zur Ermittlung, wie weit die Widerstandsfähigkeit dieser Alkaloidsalzlösungen gegen Lichteinflüsse unter solchen Verhältnissen reicht, habe ich die gleichen Versuchsobjecte (in gut verschlossenen Glaszylindern) seit dem 18. Mai bis heute (18. Nov. 1869) einer möglichst intensiven Einwirkung directer Sonnenstrahlen ausgesetzt und nun zwar auch eine allmähliche Färbung der Proteinpräparate beobachtet, jedoch wurden die reinen Lösungen in der gleichen Zeit wenigstens 3mal dunkler (d. h. Proben der Letzteren mussten auf das 3fache verdünnt werden, um die gleiche Nuance, wie die Ersteren zu erhalten.) Sämmtliche Eiweisswürfel zeigen noch jetzt scharfe Kanten und erweisen sich beim Herausnehmen aus der Flüssigkeit als vollkommen geruchlos, während eine gleiche Portion Eiweiss, unter reinem Wasser den gleichen Einflüssen ausgesetzt, schon nach 14 Tagen zerfiel und unter penetrantem Fäulnissgeruch dem Wasser eine stark alkalische Reaction ertheilte. Die neutralen chlorwasserstoffsäuren Salzlösungen waren noch nach $\frac{1}{2}$ Jahre vollkommen frei von Schimmel, in dem neutralen schwefelsäuren Chinin und Cinchonin fanden sich einige vereinzelte Schimmelflocken, wogegen die mit Schwefelsäure schwach angesäuerten Lösungen der letzteren Salze ganze Klumpen solcher niederen Pflanzenbildungen enthielten und auch den eigenthümlich moderigen Geruch derselben zeigten.

B.

Ueber die theilweise Modificirung des Chinins beim Durchgang durch den Thierkörper.

Aus dem Erscheinen des Chinins im Harn, nach innerlichem Gebrauche des Alkaloides, schliesst man jetzt ziemlich allgemein, dass dasselbe den Kreislauf vollkommen unverändert wieder verlasse, obschon die quantitativen Verhältnisse dieser Ausscheidung noch keineswegs so genau ermittelt sind, um einer solchen Annahme genügende Begründung geben zu können. Noch in neuerer Zeit glaubt Thau¹⁾ die Frage, ob das in den Körper eingeführte Chinin

1) Thau a. a. O. pag. 14. Dass seine maasanalytischen Bestimmungen keine genauen Resultate liefern konnten, habe ich bereits früher besprochen.

auf seinem Wege durch das Blut zu den Nieren ganz unzersetzt bleibe, mit Hinsicht auf die Resultate seiner sonst schätzenswerthen Untersuchungen, bejahend beantworten zu können. Er fand durch Titrirung mit Kaliumbijdodidlösung im Harn von 3 Gesunden, welche im Ganzen 4,46 Grm. Chinin eingenommen hatten, 4,30 Grm. wieder. Da mithin der Ausfall gegen die einverleibten Dosen nicht besonders gross war, so lag die Erklärung nahe, diesen Verlust der analytischen Methode oder dem Umstande zuzuschreiben, dass es überhaupt nicht gelingen dürfte, kleine Mengen einer organischen Base aus einem so verzweigten Versuchsapparate, wie der Thierkörper ist, wieder quantitativ genau herauszubekommen; die Möglichkeit einer partiellen Zersetzung oder Modificirung des Alkaloids war aber deshalb keineswegs ausgeschlossen. Um hierüber Gewissheit zu erlangen, blieb nur übrig, im Harn nach Zersetzungsproducten zu suchen, die vom Chinin herrühren konnten, und vor Allem das wiedergewonnene Alkaloid selbst aufs genaueste zu prüfen. Zu letzterem Zwecke habe ich nun alles Material verwendet, welches von den Versuchsreihen 3 und 4 (des vorigen Abschnittes) übrig geblieben war.

Der Harn wurde unmittelbar nach der Entleerung¹⁾ in ein Gefäss gegossen, in dem sich überschüssige Phosphorwolframsäure und etwas Salpetersäure befand. Die täglich im Gesamten erhaltenen Niederschläge wurden gewaschen, getrocknet und schliesslich gemischt (nach Pg. 241, Bd. II. dieses Archivs) auf Chinin verarbeitet. Der Rückstand aus dem alkoholischen Auszuge der mit Barythydrat und dann mit Kohlensäure zersetzten Wolframverbindung gab mit verdünnter Essigsäure und Wasser eine klare Lösung, aus der sich die Base auf Zusatz von Natronlauge scheinbar vollständig abschied. Bei näherer Prüfung des Präcipitates auf seine Fähigkeit, krystallisirbare Salze zu bilden, fand sich, dass ein grosser Theil des Alkaloids in die amorphe Modification übergegangen war, was ich bereits bei früheren Versuchen beobachtet hatte.²⁾ Das alkalisch reagirende Filtrat und die Waschwasser (von der Ausfällung der Base) wurden auf ein Minimum eingengt, um auch die in Lösung gebliebenen Antheile weiter zu

1) Nachdem zuvor $\frac{1}{3}$ jeder Harnportion zu den übrigen Untersuchungen bei Seite gebracht war.

2) Deutsche Klinik 1868, No. 10.

prüfen. Nach dem Uebersättigen der Flüssigkeit mit verdünnter Schwefelsäure setzten sich geringe Mengen eines schweren, krystallinischen, vollständig geschmacklosen Niederschla- ges ab, welcher sich nur in kochendem Wasser und heissem Alko- hol löste und aus diesen Menstruis bei langsamem Erkalten in glasglänzenden mikroskopischen Krystallen wieder ausschied. Dem Rest der ursprünglichen wieder neutral gemachten Lösung konnten durch Amylalkohol die letzten Antheile der eigentlichen Base ent- nommen werden, während die wässerige natronhaltige Solution einen Körper enthielt, der zwar amorph war, aber ebenfalls keine Spur eines bitteren Geschmacks verrieth. Die Eigenthüm- lichkeit der krystallinischen Substanz sich in ätzendem Alkali zu lösen und durch Säuren wieder gefällt zu werden, liess auf die Anwesenheit einer Säure schliessen, die entweder aus dem Harn selbst stammte, oder als Spaltungsproduct des Alkaloïdes in den Phosphorwolframsäure-Niederschlag gelangt war, allein die heisse wässerige Lösung besass weder eine Reaction auf Pflanzenfarben, noch das geringste Sättigungsvermögen, wurde aber wie Chinin durch Kaliumbijdodid, sämmtliche Phosphormetallsäuren, Platinchlorid und Tannin gefällt. Auf dem Platinblech verbrannte der Körper voll- ständig mit einem an Weihrauch erinnernden Geruch, genau wie Chinin, und erwies sich beim Glühen mit Natronkalk als stickstoff- haltig. Ein Chininsalz konnte er nicht bilden, da ihn kleine Men- gen Natronhydrat leicht und vollständig lösten, und doch zeigte seine Solution in überschüssiger Salpetersäure auch nach sehr starker Verdünnung die Chininfluorescenz. Unter dem Mikroskop stellte er sich in den Fig. 1 a wiedergegebenen Formen (arragonitartigen Prismen) dar. — Leider war die Quantität der erhaltenen Substanz so gering, dass sich keine Elementaranalyse damit vornehmen liess und bei zwei wiederholten Versuchen durch Einnahme von je 1,5 Grm. Chinin. muriatic. eine weitere Quantität des Körpers aus dem Harn zu erhalten, resultirten das eine Mal nur kleine, kaum zu einigen qualitativen Proben ausreichende Spuren davon, das zweite Mal konnte ich aus der alkalisch-wässerigen Lösung von der Chinin- abscheidung gar keine Krystalle, sondern lediglich die schon er- wähnte amorphe, nicht bitterschmeckende Substanz gewinnen, mit welcher sich zu weiterer Untersuchung nicht viel anfangen liess. Ausser dem Mangel an Krystallisationsfähigkeit zeigte dieselbe übr- igens die ganz gleichen Reactionen, wie die Ersteren, so dass ich

geneigt bin, sie für die amorphe Modification des neuen Körpers zu halten.

Scheint es auch hiernach, als ob eingenommenes Chinin bei physiologischem Verhalten des Thierkörpers nur zum geringsten Theil eine tiefergehende Veränderung erleide, so constatiren die vorerwähnten Beobachtungen doch, dass die Annahme, das Alkaloïd verlasse den Kreislauf vollkommen unverändert wieder, nicht richtig ist. Wenn Fieberkranke aber mehr Chinin ertragen als Gesunde, ehe sie die toxische Wirkung des Mittels verspüren und das Alkaloïd, wie Thau beweist, in dem Stoffwechsel eines Fiebernden länger zurückgehalten wird, als von dem normalen Organismus, so dürfte die Möglichkeit einer weitergehenden oder vermehrten Zersetzung der Base unter pathologischen, von gesteigerten Oxydationsvorgängen begleiteten Zuständen ins Auge zu fassen sein. Der dynamische Werth des Chinins ist uns bekannt und nehmen wir gewiss auch mit Recht an, dass das resorbirte Alkaloïd nur in so lange zu vollständiger Wirkung gelangt, als es sich auf dem Wege durch das Blut zu den Nieren wirklich unverändert¹⁾ erhält, über die physiologische Bedeutung derjenigen Producte aber, die eventuell im Kreislaufe unter abnormen Verhältnissen daraus entstehen können, wissen wir Nichts, — und doch wäre dies wünschenswerth, wenn man sich nach der Annahme richten will, dass die Darreichungsgrösse des Chinins in gewissem Sinne dem Höhengrade der zu bekämpfenden Infection äquivalent sein soll, denn würden sich unter besonderen Umständen aus dem Mittel kurz nach der Einnahme ganz oder theilweise Derivate bilden, die einen geringeren differenten Werth hätten, oder gar physiologisch indifferent wären, so ginge daraus die Nothwendigkeit der Anwendung noch höherer Gaben hervor. Man hat also bei der Analyse des Harns von Fieberkranken nicht bloß zu ermitteln, ob der grösste Theil des Chinins resorbirt worden ist, sondern auch das wieder ausgeschiedene Alkaloïd auf seine chemische Beschaffenheit und dynamischen Eigenschaften zu prüfen. Da es mir hier an pathologischem Material gebricht, um eine grössere Reihe von Untersuchungen in dieser Richtung anstellen zu können, und von der bei den physiologischen Versuchen erhaltenen Substanz sich nur höchst kleine und

1) Der partielle Uebergang in die amorphe Modification dürfte nicht allein unwesentlich, sondern sogar nützlich sein.

mit grossen Verlusten genügend zu reinigende Mengen im Chininharn vorhanden, so versuchte ich die Vorgänge des intermediären Stoffwechsels zunächst vergleichsweise durch die Beobachtung der Einwirkung von übermangansaurem Kali auf die Chinaalkaloide, — und in erster Linie auf Chinin — zu studiren, ein Weg, der mich früher bei Arbeiten mit Guanin ¹⁾ zum Ziele geführt hatte. — Es gelang mir in dieser Weise, grössere Mengen eines Körpers zu erhalten, dessen Reactionen mit denen der im Harn entdeckten Substanz die grösste Uebereinstimmung zeigen.

Chinin und übermangansaures Kali. — Dihydroxyl-Chinin.

Die Einwirkung des Hypermanganates auf die organische Base verläuft verschieden, je nach der Temperatur und Concentration der Alkaloidlösungen und der Menge des Oxydationsmittels. Im Allgemeinen ist zu erwähnen, dass schon bei Anwendung von wenig Hypermanganat ($\frac{1}{2} : 1$) die vollständige Spaltung eines Theils der Base in Ammoniak, Kohlensäure und kohlenstoffreiche schmierig harzige Körper eintritt, während ein anderer Theil des Alkaloids entweder ganz unverändert, oder in amorpher Modification erhalten bleibt, und ein dritter Antheil in den neuen Körper übergeht. Führt man unter Steigerung der Temperatur auf 100° mit dem Zusatz von übermangansaurem Kali fort, bis auf 1 Theil Chinin 8—10 Theile verbraucht sind, beziehungsweise keine Entfärbung von Hypermanganat mehr stattfindet, so wird die Base vollständig verbrannt, wobei nur Ammoniak und Kohlensäure, aber keine Oxalsäure, neben etwas huminartiger Substanz als Endglieder der Zersetzung auftreten. Auch während der intermediären Spaltung konnte ich bis jetzt, selbst bei sorgfältiger Beobachtung in verschlossenen, mit eudiometrischen Apparaten verbundenen Gefässen, keine Bildung von anderen flüchtigen Ammoniakbasen wahrnehmen; aus stark alkalischen Lösungen wird reines Ammoniak, beim Ansäuern mit Mineralsäuren nur Kohlensäure entbunden, und im Rückstande finden sich, nach Abscheidung des Hypermanganates, des neuen Körpers und noch etwa unzersetzt gebliebenen Alkaloides, nur gemischte harzige, für eine nähere Untersuchung wenig zugängliche Producte. Unter den Letzteren scheint sich eine Substanz zu befinden, welche

1) Annalen der Chem. und Pharm. CIII, 249.

zwar in Wasser löslicher ist, als der neue krystallinische Körper, aber wie dieser keinen bitteren Geschmack und keine basischen Eigenschaften besitzt; sie ist vielleicht identisch mit dem amorphen geschmacklosen Chininrest, welcher bei der Untersuchung des Chininharns übrig geblieben war.

Von der krystallinischen Substanz erhielt ich die grösste Ausbeute nach Einhaltung folgender Verhältnisse der Darstellung, wobei von dem Alkaloide selbst nur kleine Antheile unzersetzt blieben. — Es wurde 1 Gewichtstheil geschmolzenes Chinin. purum mit verdünnter Salzsäure oder Salpetersäure gesättigt und noch annähernd so viel freie Säure zugesetzt, als dem Alkali der zur Verwendung kommenden 2 Gewichtstheile übermangansauren Kalis entsprach, jedoch nur so viel, dass, nach Beendigung der Einwirkung, die Flüssigkeit eine deutliche beziehungsweise starke alkalische Reaction behalten musste. Die angesäuerten Chininlösungen wurden mit Wasser von 50—60° C. auf etwa 100 Cc. für jeden angewandten Gramm Chinin verdünnt und nun die ebenfalls mit Wasser von gleichem Wärmegrade bereitete concentrirte Solution der 2 Gewichtstheile Hypermanganat unter beständigem Umrühren in dünnem Strahle auf einmal eingegossen. Die Temperatur stieg bei dieser Operation stets um 15—20° C. Es wurde noch heiss von dem ausgeschiedenen Manganhypoxoxyde abfiltrirt, der Niederschlag mit kochendem, etwas Natronhydrat enthaltendem Wasser 6—8mal ausgewaschen und Filtrat sammt Waschwasser rasch auf $\frac{1}{6}$ — $\frac{1}{8}$ des ursprünglichen Volumens der Zersetzungsmischung verdampft. Nach dem Abstumpfen des freien und kohlen-sauren Alkalis und Ansäuern der Flüssigkeit mit der ursprünglich angewandten Mineralsäure fiel während des Erkaltens und nach längerem Stehen ein schweres graugelbes Krystallmehl zu Boden, oder hängte sich krystallinisch an den mit einem Glasstabe geriebenen Stellen der Gefässwand fest. Durch Einengen der wieder alkalisch gemachten Mutterlaugen liessen sich auf Zusatz von Säure noch weitere Antheile solcher Krystalle gewinnen. Durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus kochendem Wasser unter Anwendung von entkalktem Beinschwarz wurde die Substanz (je nach der Concentration der Lösungen) in theils derben (Fig. 1 d), theils prismatischen (Fig. 1 c) glasglänzenden Krystallen erhalten. Der dem Rohproduct hartnäckig anhängende Farbstoff lässt sich aber leicht beseitigen, wenn man den Körper mit heisser verdünnter Natronlauge aufnimmt und durch

Einengen der übersättigten alkalischen Lösung und Krystallisation wiedergewinnt; der Farbstoff bleibt dann vollständig im Natronhydrat gelöst und das Präparat kann nach dem Abwaschen mit kaltem Wasser blendend weiss und durch Behandeln mit etwas kaltem starkem Alkohol (zur Entfernung etwaiger Chininspuren) chemisch rein erhalten werden. — Die Ausbeute betrug bei verschiedenen Darstellungsversuchen mit kleinen Abweichungen zwischen 20 und 30 % des angewandten Chinins.

In gereinigtem Zustande löst sich der Körper nur wenig in kaltem Wasser und nicht viel leichter in kaltem Weingeist, Aether und Amylalkohol und krystallisirt aus den mit diesen Flüssigkeiten kochend bereiteten Lösungen unverändert wieder aus. Er ist leicht und ohne Zersetzung löslich bei Gegenwart von freiem Alkali, ebenso auf Zusatz grosser Ueberschüsse concentrirter Säuren; sehr verdünnte Säuren nehmen von der reinen Substanz wenig mehr auf als Wasser, bei Gegenwart von Farbstoff und unzersetztem Alkaloid scheint die Löslichkeit in verdünnten Säuren etwas grösser zu sein. Die Solutionen in Aetznatron werden durch Einleiten von überschüssiger Kohlensäure krystallinisch gefällt, und könnte man aus dieser eigenthümlichen Eigenschaft auf den Character des Körpers als Säure schliessen, allein die Begründung dieser Reaction liegt wahrscheinlich nur darin, dass die Substanz in Natroncarbonat und -Bicarbonat weniger löslich ist, als in freiem Alkali; sie vermag beim Kochen mit doppelt kohlensaurem Natron keine Spur von Kohlensäure auszutreiben und verhält sich gegen Pflanzenfarben vollkommen indifferent. Schwefelwasserstoffgas reducirt den Körper nicht, sondern verhält sich ebenso wie die Schwefelalkalien ganz analog der Kohlensäure und den löslichen Carbonaten. Auf die Geschmacksnerven ist dieses Chininderivat, wie schon erwähnt, ohne allen Einfluss, dagegen zeigt es, abgesehen von dem Mangel an basischen Eigenschaften, so ziemlich alle übrigen Reactionen des Alkaloides. Seine Fällung erfolgt aus wässriger und saurer Lösung durch Gerbsäure, Kaliumbijdodid, Jodtinctur, Kaliumquecksilberjodür und -jodid und Platinchlorid; aus wässriger, saurer und alkoholischer Lösung durch die Phosphormetallsäuren von Molybdän, Wolfram, Antimon und Vanadin. Es fluorescirt in salpetersaurer Lösung blau, wenn auch nicht in so weitgehender Verdünnung wie Chinin, und gibt mit Chlorwasser und Ammoniak die bekannte grüne Färbung (Dalleiochin-Reaction). Uebermangansaures

Kali greift den Körper in der Kälte und in alkalischer Lösung nur langsam an und wird anfänglich nur zu mangansaurem Salz reducirt; beim Erhitzen, namentlich seiner sauren Lösungen, mit überschüssigem Hypermanganat wird er aber leicht und vollständig zerstört. Durch anhaltende Einwirkung des Sonnenlichtes werden seine Solutionen ebenso gebräunt wie Chininlösungen.

Zu den Elementaranalysen wurden 3 Präparate verwendet: I war aus salpetersaurem Chinin dargestellt und durch einmalige Behandlung mit Thierkohle gereinigt; zu II wurde bei der Bereitung mehr übermangansaures Kali gebraucht, als bei I. und die Entfärbung ohne Thierkohle durch mehrmaliges Umkrystallisiren aus Wasser versucht; — beide zeigten noch einen lichtgelben Schimmer. III wurde aus Natron, dann zweimal aus Wasser umkrystallisirt und war vollständig farblos.

Es wurden folgende Daten erhalten:

- a) **Wasserbestimmung.** I. 0,7691 Grm. verloren bei 115° 0,1293 Grm.
 1,1995 » » » 115—120° 0,2046 »
 II. 0,8020 » » » 115° 0,1441 »
 1,4935 » » » 115—120° 0,2555 »
 III. 0,8234 » » » 115° 0,1394 »
- b) **Elementaranalyse.** α. Kohlenstoff-¹⁾ u. Wasserstoff-Bestimmung.
 I. 0,3495 Grm. gaben beim Verbrennen mit Kupferoxyd, bei vorgelegtem metallischem Kupfer und Ueberleiten von Sauerstoff = 0,2337 Grm. H₂O
 = 0,02596 H, und 0,8554 Grm. CO₂ = 0,23329 C.
 0,3015 Grm. gaben 0,2052 Grm. H₂O = 0,02280 Grm. H, u. 0,7356 Grm. CO₂
 = 0,20062 Grm. C.
 II. 0,3320 Grm. gaben 0,2171 Grm. H₂O = 0,02412 Grm. H, u. 0,8143 Grm. CO₂
 = 0,22208 Grm. C.
 0,3823 Grm. gaben 0,2446 Grm. H₂O = 0,02718 Grm. H, u. 0,9368 Grm. CO₂
 = 0,2550 Grm. C.
 III. 0,3405 Grm. gaben 0,2334 Grm. H₂O = 0,02593 Grm. H, u. 0,8368 Grm. CO₂
 = 0,22822 Grm. C.
- β. Stickstoff-Bestimmung. Glühung mit Natronkalk:
 I. 0,3339 Grm. gaben 0,1994 Grm. Pt = 0,028195 Grm. N.
 II. 0,3624 » » 0,2108 » Pt = 0,029807 » N.
 III. 0,3227 » » 0,1762 » Pt = 0,024915 » N.
 0,3225 » sättigten beim Glühen mit Natronkalk 7,1 Cc. $\frac{1}{4}$ Normal-Schwefelsäure = 0,02485 Grm. N.

1) Da ich jetzt der neuen Schreibweise folge, so ist für nachstehende Berechnungen und Formeln das Aequivalent des C = 12 und das des O = 14 etc. angenommen.

Die Analysen führen zu der Formel:

berechnet:				gefunden:				
				I.	II.	III.		
C_{20}	= 240	67,04	66,75	66,52	66,89	66,83	67,02	—
H_{26}	= 26	7,26	7,43	7,56	7,30	7,11	7,62	—
N_2	= 28	7,82	8,44	—	8,22	—	7,71	7,73
O_4	= 64	17,88						
	<u>358</u>	<u>100,00</u>						
$+4\text{H}_2\text{O}$	= 72	16,74	16,80	17,06	16,72	17,11	16,93	
	<u>430</u>							

Die Bildung des neuen Körpers würde demnach erfolgen nach:

Das Wasser kann unmöglich anders, als in Form von Krystallwasser in der Verbindung enthalten sein: bei 140° bräunt sich die bei 115° getrocknete Substanz, ohne an Gewicht zu verlieren, auch wenn sie anhaltend bei 115° , selbst bei 110° erwärmt wird, fängt sie an sich dunkler zu färben. Es lässt sich annehmen, dass in das Chinin $2(\text{H O})$ eingetreten sind: $\text{C}_{20} \text{H}_{24} (\text{H O})_2 \text{N}_2 \text{O}_2$ und besitzt daher der neue Körper die Zusammensetzung eines Dihydroxyl-Chinins, was in gewisser Hinsicht dem Jodchinin im s. g. Herapathit entspricht. Eine weitere Analogie fände das Dihydroxylchinin im Oxychinin von Schützenberger¹⁾ ($\text{C}_{20} \text{H}_{24} \text{N}_2 \text{O}_3$), — Chinin, das auch noch 2 Verbindungseinheiten eines electronegativen Körpers (O'') aufgenommen hat. Die Verbindung liesse sich auch als das Oxyd eines Hydrochinins betrachten, als Di-oxy-dihydro-Chinin = $\text{C}_{20} \text{H}_{24} (\text{H})_2 \text{N}_2 \text{O}_2 (\text{O})_2$, allein die Entstehung eines Hydrochinins bei einem Oxydationsprocess ist nicht wahrscheinlich, und würde diese Auffassung zur Erklärung der Constitution des Körpers auch nicht mehr beitragen, sondern eher weniger besagen, als die erste Formel. Eigenthümlich und auffallend bleibt jedenfalls der Umstand, dass bei der beschriebenen Oxydation mit übermangansaurem Kali keine Substitution von H_2 durch 2HO stattfindet, sondern lediglich ein Additionsproduct mit 2H O gebildet wird.

In wie weit die durch Kalihypermanganat bewirkte Oxydation des Chinins zu verlangsamten ist und solche Vorgänge auf einige, bei der Chininresorption und -Wirksamkeit in Betracht kommende Factoren bezogen werden können, soll bei Frage C. erörtert werden.

1) Annalen der Chemie und Pharmacie. Bd. CVIII, 353.

Ausser der Eigenschaft durch Kohlensäure aus alkalischer Solution gefällt zu werden, — besitzt das Dihydroxyl-Chinin nichts Characteristisches, was die Aufsuchung kleiner Mengen in einer chininhaltigen Flüssigkeit erleichtert. Zu seiner Erkennung kann daher die mikroskopische Besichtigung der Krystallformen oft sehr nützlich sein, obschon es nicht aus jeder Lösung in gleicher Form krystallisirt. Das bei der Elementaranalyse als Substanz III benützte, durch rasche Abkühlung einer kochend heiss gesättigten wässerigen Lösung gewonnene Präparat, bildet kleine derbe orthorhombische Krystalle, während bei gewöhnlicher Darstellung und langsamer Krystallisation stets säulige Aggregate erhalten werden, die einen arragonitartigen Habitus haben, welcher aber trügerisch ist, da die Krystalle nicht rhombisch, sondern wahrscheinlich triklinoëdrisch sind. Es liegt hiernach ein Fall von Dimorphismus vor, doch wird man meist nur prismatische Gebilde der letzteren Art finden. Die krystallographischen Messungen¹⁾ ergaben folgende Daten:

Modification I (Substanz III): orthorhombisch, — $\bar{P}\infty : \check{P}\infty : oP$. (Fig. 2.)

$$\begin{array}{l} \bar{P}\infty : \bar{P}\infty = 131^\circ 46' \text{ Mittelkante} \\ \check{P}\infty : \bar{P}\infty = 126^\circ 58' \quad , \quad \left. \begin{array}{l} \\ \end{array} \right\} \text{als Grundwerthe angenommen.} \\ \bar{P}\infty : oP = 114^\circ 7'; \text{ gemessen } 114^\circ 10' \text{ im Mittel.} \\ \check{P}\infty : oP = 116^\circ 31' \quad , \quad \text{ungefähr } 116^\circ \\ \check{P}\infty : \bar{P}\infty = 100^\circ 30' 39'' \quad , \quad 100^\circ 35' \end{array}$$

Modification II a. — Gewöhnliches Vorkommen, aus Alkohol krystallisirtes Präparat (Fig. 3). Das Doma sowohl als das Prisma sind geschoben. Ersteres ist vorn 119° , hinten $115^\circ 36'$ zum Pinakoid geneigt. Das Prisma scheint einerseits ungefähr $114^\circ 43'$, andererseits $116^\circ 39'$ zu demselben Pinakoid zu messen, in einem Falle fand sich auch ungefähr 119° . Absolut genaue Messungen sind aber nicht zu erhalten, da die Prismflächen durchaus streifige Reflexe liefern.

Modification II b. — Aus sehr verdünnter Lösung in natronhydrathaltigem Wasser nach 3monatlichem Stehen auskrystallisirt; schöne regelmässige Täfelchen von 3—4 M. M. Grösse (Fig. 4). Dieselben waren aber ebenfalls sehr streifig und die perlmutterglänzenden Hauptflächen immer concav und nicht spiegelnd. An einem

1) Ich verdanke dieselben der Güte unseres hochverdienten Mineralogen Herrn Dr. Fr. Hessenberg.

Krystalle wurden approximativ die auf Fig. 4 verzeichneten Werthe erhalten und hiernach scheinen die Krystalle mit denen der Modification II a annähernd zu übereinstimmen; $118^{\circ}30'$ statt 119° , $114^{\circ}48'$ statt $115^{\circ}36'$.

Ueber die physiologische Bedeutung des Dihydroxyl-Chinins im Vergleich zu der des Chinins.

Die Vergleichung der in Fig. 1 a abgebildeten Formen und die Pg. 115 erwähnten chemischen Eigenschaften der aus dem Harn nach Chiningebrauch erhaltenen crystallinischen Substanz mit den, im Vorhergehenden erörterten Characteren des Dihydroxyl-Chinins berechtigt wohl zu der Annahme, dass jener Körper und das durch übermangansaures Kali aus Chinin erhaltene Oxydationsprodukt identisch sind. Da mir nun von Letzerem eine genügende Quantität zu Gebote stand, so suchte ich die Frage, — ob und welchen dynamischen Werth dieses nach Darreichung von Chinin möglichenfalls auch in grösserer Menge im Thierkörper entstehende Chininderivat besitze —, durch eine systematische Reihe von Versuchen zu lösen.

a) Verhalten des Dihydroxyl-Chinins zu Fäulnisfermenten.

Versuch I. 0,05 Grm. Dihydroxyl-Chinin wurden in 10 Cc. destillirtem Wasser unter Zusatz von 4 Tropfen Natronlauge gelöst und zur Controlle 10 Cc. Wasser mit der gleichen Quantität Natron versetzt, auch eine der Dihydroxylchinin-Solution gleichwerthige neutrale Lösung von Chinin. muriatic. (1 : 200) hergestellt. Jede der 3 genannten Lösungen kam nun zur Prüfung auf ihre Fähigkeit Fäulnisinfusorien zu tödten. Je ein Tropfen derselben wurde mit je ein Tropfen Macerationsjauche auf einem Objectträger gut gemischt. Die Jauche enthielt eine Masse grosser Bacterien, ferner Paramecien, Vibrionen und Spirillen, die sich sämtlich höchst lebhaft bewegten. In dem Dihydroxylchinin-Präparate wurden die Bewegungen in den ersten Minuten viel träger, aber nicht in deutlicherer Weise, als bei dem reinen Alkali. Noch nach $1\frac{1}{2}$ Stunden waren viele Paramecien, noch alle Spirillen und Vibrionen in Activität und selbst nach 5 Stunden zeigten sich einzelne davon lebend. Ein Tropfen der entsprechenden Chininsolution einem Tropfen der gleichen Jauche zugesetzt, tödtete alle grösseren Gebilde sofort, die

kleinsten nach kurzer Zeit. Diese Prüfungen wurden 3mal wiederholt und jedesmal mit dem gleichen Allgemeinresultat, dass das Chininderivat jedenfalls keiner der Chininwirkung auch nur nahestehenden Einwirkung auf contractile Elemente dieser Art fähig ist.

b) Oxydationshemmungsversuche an Pflanzensäften
mit Dihydroxylchinin.

Versuch II. Nach Binz¹⁾ verhindert Chinin die Schönbein'sche Ozonreaction von Guajactinctur auf frische Pflanzensäfte und auf das Blut; ersteres schlägt nie fehl, wenn man geeignete saftige Pflanzentheile verwendet und die Tinctur nicht zu alt ist. Man bereitet sie am besten zu jeder Versuchsreihe frisch aus einem Stück (nicht vorrätzig gepulvertem) Harz, das vor dem Einfluss von Luft und Licht geschützt aufbewahrt war.

Der zur Prüfung des Reagenses nöthige Fundamentalversuch lässt sich am einfachsten an Kartoffelknollen²⁾ anstellen. Wird ein frischer Durchschnitt derselben mit Guajactinctur betupft, so färbt sich die berührte Stelle sofort blau, was aber nur allmählig und weniger intensiv, vielleicht auch gar nicht eintritt, wenn die Tinctur unbrauchbar geworden sein sollte. Zu den Beobachtungen mit Chinin sind aber Kartoffelknollen in Substanz weniger geeignet, da die Herabsetzung der Guajacreaction durch Chinin nur zu erreichen ist, wenn man die Stücke vorher 5—10 Minuten lang mit einer concentrirten Alkaloidlösung (1 : 100) digerirt hat; die Bläuung tritt dann geringer ein und verblasst früher wieder, als bei einem Versuch ohne Chinin, allein die Einwirkung der Luft auf eine so grosse Fläche ist von Anfang an zu heftig, um durch kleine Chininmengen vollständig paralysirt werden zu können. Für vergleichende Versuche dienen zweckmässiger frische Kräutersäfte, welche man aus möglichst saftigen jungen Trieben von *Leontodon*, *Tussilago*, *Chere-*

1) Virchow's Archiv Bd. 46, S. 145—156.

2) An einem mit den Anfängen der bekannten Kartoffelkrankheit behafteten Knollen habe ich bei dieser Gelegenheit die interessante Beobachtung gemacht, dass die braunen Flecken (das pathologische Product) sehr starke Sauerstofferreger sind. Auch nach Bepinslung eines Kartoffelschnittes mit einer ganz verdünnten Guajactinctur, unter deren Einfluss sich der gesunde Theil der Kartoffel nur sehr allmählig und schwach färbte, wurden die Flecken sofort tief schwarzblau.

folium, Lactuca, Rheum und dgl. durch Zerreiben mit 2—3 Gewichtstheilen Wasser und Coliren herstellt, doch genügt auch in Ermangelung solcher Pflanzen der ebenso bereitete wässrige Auszug fein zerriebener roher Kartoffeln. — Die Resultate der Prüfung des Chinins und Dihydroxylchinins auf die fragliche Reaction ergeben sich aus folgenden Beobachtungsnotizen:

1. $\left\{ \begin{array}{l} 5 \text{ Cc. Kartoffelauszug (röthlich gelb und opalescirend);} \\ 5 \text{ Cc. Wasser;} \\ \frac{2}{10} \text{ Cc. Guajactinctur (mit 10 \% Harz).} \end{array} \right.$	Es entsteht sofort eine hellblaue Emulsion, die aber erst nach 20—30 Minuten die höchste Bläuung erhält. Dieselbe ist mehrere Tage lang zu beobachten, blasst dann allmählich ab; die Mischung bleibt aber stets Emulsion.
2. $\left\{ \begin{array}{l} 5 \text{ Cc. Kräutersaft (aus Lactuca, Leontodon und Cherefolium bereitet; gelbgrün und opalescirend);} \\ 5 \text{ Cc. Wasser;} \\ \frac{2}{10} \text{ Cc. Guajactinctur.} \end{array} \right.$	Wie 1, nur tritt die tiefe Bläuung sofort ein.
3. $\left\{ \begin{array}{l} 5 \text{ Cc. Saft von 1;} \\ 5 \text{ Cc. salzsaure Chinin-Solution (1:250) = 1:500 in der Mischung;} \\ \frac{2}{10} \text{ Cc. Guajactinctur.} \end{array} \right.$	Gelbliche Emulsion ohne Färbung. Nach 5 Minuten ist eine leichte bläuliche Tingirung zu bemerken, die sich aber in einer Stunde ganz verliert. Das Gemisch trennt sich bald in eine klare überstehende Flüssigkeit und einen grauweissen Niederschlag.
4. $\left\{ \begin{array}{l} 5 \text{ Cc. von Saft 2;} \\ 5 \text{ Cc. Chininlösung wie bei 3;} \\ \frac{2}{10} \text{ Cc. Guajactinctur.} \end{array} \right.$	Wie 3, nur ohne allen Anflug von Blau. Die Emulsion scheidet sich nach kurzer Zeit.
5. $\left\{ \begin{array}{l} 5 \text{ Cc. von Saft 2;} \\ 5 \text{ Cc. Chininlösung (1:500) = 1:1000 der Mischung;} \\ \frac{2}{10} \text{ Cc. Guajactinctur.} \end{array} \right.$	Anfänglich keine Reaction, nach 2—3 Minuten tritt eine hellblaue Färbung ein. Nach einer Stunde scheidet sich die Emulsion und der hellbläuliche Niederschlag entfärbt sich im Verlauf von 2—3 Stunden vollständig und zwar von unten nach oben.
6. $\left\{ \begin{array}{l} 5 \text{ Cc. von Saft 1;} \\ 5 \text{ Cc. Dihydroxyl-Chinin-Lösung (1:200) = 1:400 der Mischung;} \\ \frac{2}{10} \text{ Cc. Guajactinctur.} \end{array} \right.$	Sofortige Blaufärbung mit grünlichem Anfluge ¹⁾ — im Gegensatz zu der allmählichen des Versuches 1. Die Bläuung nimmt nicht mehr zu, bleibt aber ebenso wie die Emulsion wenigstens 24 Stunden constant.
7. $\left\{ \begin{array}{l} 5 \text{ Cc. von Saft 2;} \\ 4 \text{ Cc. Dihydroxyl-Chinin-Lösung 6;} \\ 1 \text{ Cc. Chininlösung 5 = 1:5000 der Mischung;} \\ \frac{2}{10} \text{ Cc. Guajactinctur.} \end{array} \right.$	Gleich von Anfang hellblaue Emulsion, die nach und nach ebenso blau wird, wie 6, später blasst sie etwas ab, doch ist die Chininwirkung in dieser Mischung nicht mehr sehr deutlich zu erkennen.

1) Die abweichende Nuance rührt wahrscheinlich von dem, wenn auch möglichst geringen Gehalt der Dihydroxyl-Chinin-Lösung an freiem Natronhydrat her. Das Grün tritt nämlich stärker hervor, wenn die Solution der Substanz mit etwas mehr Natron als nöthig bereitet worden ist.

Diese Versuche ergeben also mit Evidenz, dass das Dihydroxylchinin die sauerstofferregende Fähigkeit des Protoplasmas der Pflanzenzelle nicht im Geringsten zu alteriren vermag.

c) Einfluss des Chinins und Dihydroxylchinins auf die Zusammensetzung der respiratorischen Gase von frischem Thierblut.

G. Harley¹⁾ hat eine Reihe von Substanzen auf ihr Verhalten zu dem Gasaustausch des frischen Thierblutes geprüft und gefunden, dass schon minimale Quantitäten von Chinin die Oxydation und Kohlensäurebildung des Blutes in überraschender Weise hemmen. In der Absicht, mich von der Richtigkeit dieser Angaben zu überzeugen und auch das Dihydroxylchinin in derselben Richtung zu prüfen, unternahm ich

Versuch III. Frisch gewonnenes defibrinirtes Kalbsblut wurde, zu möglichst starker Imprägnirung mit atmosphärischer Luft, mittelst eines Tropfenzerstäubers in einen Ballon injicirt und dessen Luftinhalt durch Anhängen eines Aspirators fortwährend erneuert. Von der so vorbereiteten Substanz kamen 235 Grm. in verschlossenen Glasrecipienten mit ungefähr 100 Theilen (Vol. %) Luft zur Digestion bei 35° C.

a. blieb ohne weiteren Zusatz. — Zu b. kam reines Chinin, genau in dem von Harley eingehaltenen Gewichtsverhältniss von 1 : 12,400 in Form von neutralem chlorwasserstoffsauerm Salz (bei 40° gesättigte Lösung) ohne Anwendung von freier Säure. Das in der Flüssigkeit sich ausscheidende Chininhydrat wurde durch starkes Schütteln aufs innigste mit dem Blute vermischt und gelangte bei dieser Verdünnung wieder vollständig in Lösung; — zu c. die 5fache Chininmenge von b; — d. erhielt einen Zusatz von $\frac{1}{20}$ % Dihydroxylchinin. Der fein zerriebene Körper löste sich leicht in dem grossen Ueberschusse Blut.

Nach 24stündigem Stehen im Digestorium wurde die Luft dieser 4 Ballons auf ihren Gehalt an Stickstoff, Sauerstoff und Kohlensäure analysirt. Von jeder Luftmischung gelangten je 3 Partien zur Untersuchung und die Gase theils getrocknet, theils nass (mit Correctur) zur Messung. Als Ergebniss wurden die Mittelwerthe der unbedeutend abweichenden Einzelresultate angesetzt. Die Me-

1) G. Harley, Philos. Transactions 1865, II, 712.

thodik der Untersuchung richtete sich im Wesentlichsten nach den Angaben von Bunsen, daher sie keiner speciellen Besprechung bedarf, nur die folgende Art und Weise des Lufttransportes aus den Versuchsgefässen in die Eudiometer, welche ich in Anwendung brachte, ist vielleicht erwähnenswerth und ihrer Einfachheit halber für ähnliche Experimente und Gasanalysen überhaupt brauchbar.

Der dreifach durchbohrte Cautschoukstopfen des Recipienten wird mit einem durch einen Gashahn verschliessbaren Gasabgangsröhre, einem Thermometer und einer bis in das oberste Viertel reichenden, oben und unten offenen Gasröhre versehen. An die innere Mündung des letzteren Rohres wird ein schlaffer Gummibeutel aus dünnem, weichem Cautschouk (wie solche als Kinderspielzeug zu Luftballons im Gebrauch sind) luftdicht befestigt. Bläst man nun mit dem Munde oder einem kleinen Blasebalg in den nach aussen mündenden Theil der Röhre, so füllt der sich ausdehnende Beutel den grössten Theil des Ballons aus und lässt sich hierdurch leicht und rasch der gasförmige Inhalt desselben bei geöffnetem Hahn durch die Abgangsröhre nach den Eudiometern befördern. — Die Gummibeutel müssen natürlich nach dem Festbinden an den Röhren vor dem Gebrauch sorgfältig auf ihre Impermeabilität geprüft werden. Man bläst sie in den Glasballons auf, bis sie eben den Boden berühren, schliesst die obere Mündung der Röhre und beobachtet, ob ihre Ausdehnung wenigstens 24 Stunden lang constant bleibt. Noch sicherer ist ihre Undurchdringlichkeit erwiesen, wenn man sie vor dem Ausdehnen mit einigen Cc. Schwefelwasserstoffwasser beschickt und ein, in dem geschlossenen Glasgefäss aufgehängter befeuchteter Streifen Bleipapier weiss bleibt.

Die volumprocentische Zusammensetzung der über den Blutpräparaten gestandenen Luft war bei

	a.	b.	c.	d.
Sauerstoff	6,78	13,03	16,96	7,93
Kohlensäure	3,55	2,88	1,94	3,09
Stickstoff	89,67	84,09	81,10	88,99

Das Chinin hatte mithin die Oxydation und Kohlensäureexhalation des Blutes wesentlich gehemmt, und bestätigen sich demnach die Angaben von Harley vollkommen, wenn ich auch bei der von ihm benützten Minimaldosis Chinin keine so weitgehende Wirkung wahrnehmen konnte. Er fand in der über 62 Grm. Blut mit $\frac{1}{12,400}$ Chinin gestandenen Luft:

14,72 Sauerstoff, 2,05 Kohlensäure und 82,23 Stickstoff.

Das Chininderivat hatte den Gasaustausch des Blutes nicht, oder wenigstens sehr unwesentlich gehindert.

- d) Prüfung der sauerstofferregenden Fähigkeit der Elemente des kreisenden Blutes unter der Einwirkung von Chinin und von Dihydroxylochinin.

Versuch IV. Von drei vollkommen gesunden, ausgewachsenen Kaninchen A, B und C (A 1280, B 1320 und C 1410 Grm. wiegend) erhält: A im Verlauf von 4 Stunden (von Morgens 8—12 Uhr) auf 5 Mal 0,20 Chinin. pur. in Form von Bernatzik'scher Injectionslösung¹⁾ subcutan einverleibt, B die gleiche Quantität von Dihydroxylochinin in derselben Weise, C bleibt intact. A zeigt schon nach der 4. Injection einen unsichern Gang, weicht beim Einfangen nicht mehr aus, ist schliesslich vollständig berauscht und zittert, zeitweise indem es den Nacken streckt. An B sind keine auffälligen Symptome zu constatiren; es wehrt sich gewaltig gegen die vorzunehmenden Injectionen, die auch sehr lästig sind, da zur Vermeidung örtlicher Reizungen nur Spuren von Natronhydrat zur Lösung des Dihydroxylochinins verwendet werden konnten und desshalb eine verhältnissmässig grosse Menge von Flüssigkeit einzuspritzen ist. C war während zweier Tage auf schmale Kost gesetzt und bekommt erst 4 Stunden vor dem Versuche reichliches Futter, das gierig verzehrt wird.

Jedem Thiere wurden nun um 12 Uhr mit einer Leiter'schen Spritze je 5° Blut aus einer Halsvene entnommen und in Reagensgläser, welche mit je 100° ausgekochten und wieder kalt gewordenen destillirten Wassers beschickt sind, gebracht. Drei Streifen, frisch nach A. Schmidt zugerichtetes Guajacpapier werden hierauf mit den Blutmischungen betropft und zum Trocknen und Beobachten neben einander aufgehängt. Das Blut der Thiere B und C verhält sich vollkommen gleich, d. h. lässt auf dem Reagenspapier nach kurzer Zeit deutliche Bläuung erkennen, die im Laufe des Nachmittags noch zunimmt; — der Papierstreifen von A dagegen bleibt unverändert. Nach mehreren Stunden erst zeigen die Ränder einen leichten bläulichen Anflug. Die Prüfung des von B gelassenen,

1) Wiener med. Wochenschrift 1867, No. 40.

mit salpetersaurem Quecksilberoxydul und Schwefelwasserstoff behandelten Harns im Fluorescop ergibt eine sehr starke Reaction, wonach über die stattgehabte Resorption des Dihydroxylchinins kein Zweifel besteht. 18 Stunden nach dem ersten Versuch (am folgenden Morgen) wird die Blutprobe mit A und B wiederholt; bei A zeigt sich eine geringe kaum wahrnehmbare Färbung an den Contouren der eingetrockneten Tropfen, während das Blut von B eine ebenso intensive Reaction gibt, wie am Tage zuvor. Kurze Zeit nach der zweiten Blutentnahme lässt B 30 Cc. Harn, an denen noch einmal die Fluorescenz zu constatiren ist. Es steht hiernach fest, dass das Chininderivat, wenn es in die Säftemasse eines lebenden Warmblüters (im Verhältniss 1 : 6600 dessen Körpergewichtes) gelangt, die sauerstofferregende Thätigkeit der Blutelemente nicht stört.

e) Beziehung des Dihydroxylchinins zu den weissen Blutzellen.

Eine wichtige Thatsache, welche das Studium der Chininwirkung in neuerer Zeit ergeben hat, ist die, man möchte sagen, specifische Giftigkeit des Chinins den weissen Blutzellen höherer und niederer Thiere¹⁾ gegenüber. Ich verfuhr genau so wie Binz in der eben citirten ersten Arbeit über diesen Gegenstand angegeben, übergehe also die Beschreibung der Technik.

Versuch V. Normales Blut einer gesunden Gravida zeigte schon bei gewöhnlicher Zimmertemperatur (18—20°) deutliche amöboide Bewegung der zahlreich vorhandenen weissen Zellen. Ein Zusatz von neutraler Chininlösung im Verhältniss von 1(Ch.CIH.):400 (d. h. ein Tropfen Blut mit ebenso viel einer $\frac{1}{2}$ procentigen Solution) liess die weissen Körperchen augenblicklich und ausnahmslos schwarzkörnig und unbeweglich erscheinen. Dies trat nach Hinzufügung einer ebenso starken Lösung von Dihydroxylchinin zu einer zweiten Probe nicht ein. Beim Erwärmen des Objectes auf 30° zeigten sich deutliche Bewegungen contractiler Art; nur schienen sie etwas weniger lebhaft zu sein, als normal der Fall ist. Eine Schwarzfärbung der weissen Zellen war nicht zu beobachten, sondern es verblieb das Aussehen wie bei unvermischem Blut.

1) Binz, über den Einfluss des Chinins auf Protoplasmabewegungen, in M. Schultze's Archiv, 1867, S. 383.

Stärker noch zeigten sich die amöboïden Bewegungen, als eine Lösung von nur 1:500 auf einen gleichen Tropfen Blut bei 30° einwirkte. Das nämliche Blut wurde vermengt mit ebenso viel Chinin-solution (die Mischung enthielt also $\frac{1}{1000}$ Chinin. muriatic.); es trat absolute Leblosigkeit der weissen Zellen auf und änderte sich nicht, nachdem bis nahezu 40° erwärmt worden war. — Die Lösung des Dihydroxylchinins erfordert stets einen Zusatz von freiem Alkali. Möglich nun, dass dieses Agens der etwa störenden Wirkung des Derivates ein Gegengewicht setzte. Um diesen Punct ins Klare zu bringen, wurde der nämlichen Quantität Wasser, worin das Oxydationsproduct gelöst worden war, die gleiche Tropfenzahl Natronlauge zugesetzt. Die Prüfung der weissen Zellen auf dieses leicht, aber dennoch entschieden stärker als das Blut alkalisch reagirende Wasser ergab einen deutlich lähmenden Einfluss desselben, der mindestens ebenso stark war, als vorher beim weiteren Zusatz von Dihydroxylchinin. Es sei technisch noch wiederholt, dass die Lösung dieses Körpers selbst bei der Gegenwart von (wenig) freiem Alkali nur schwierig erfolgt; am Besten geschieht sie in der Siedehitze. Schüttet man dann ein wenig in ein Uhrglas, so kühlt die Flüssigkeit sich rasch genug ab, um zum Versuch verwertbar zu sein, noch ehe die Krystalle wieder zum Vorschein kommen.

Ich stieg nicht zu grösseren Verdünnungen als 1:1000, weil die mir gestellte Frage genügend beantwortet war, und in Betreff des Chinins sogar C. Schwalbe,¹⁾ der einzige bis jetzt nicht expe-

1) Deutsche Klinik, 1869, Seite 100; — man vergl. ferner ebendasselbst S. 153. — Schwalbe hat bekanntlich weder die Zählungsversuche an Warmblüthern, noch die Antiphlogose am Froschmesenterium nachuntersucht. Seine Widerlegung beschränkt sich darauf, dass es ihm unter mehreren Versuchen einmal »glückte«, in dem (natürlich dem erregenden Sauerstoff der Luft ausgesetzten) Milzvenenblute eines durch Chinin vergifteten Kätzchens deutlich amöboïde Bewegungen der weissen Zellen zu beobachten. Wenn ihm dies, besonders in der Tropenwärme von Costarica, nicht fast regelmässig glückte, so lässt sich auch darin nur der lähmende Einfluss des Chinins auf die genannten Elemente erkennen (vgl. Lieberkühn, J. Müller's Archiv, 1854, S. 14 —, M. Schultze, dessen Archiv I, S. 10). Es ist kein Zeichen von Sachkenntniss der hier zu Grunde liegenden Thatsachen, wenn Andere das Gegentheil aus Schwalbe's Angaben schlossen. — Für die neuere Theorie vom Wesen der Chininwirkung ist das Urtheil kompetenter Praktiker von grossem Werthe. So vergleiche man besonders Winkel

rimentenlos an die Oeffentlichkeit getretene Gegner der Binz-schen Versuche, angibt, es sei ein feststehendes Factum, dass Chi-

(siehe unten) und Hüter, die septicämischen und pyämischen Fieber in Pitha's und Billroth's Handbuch, 1869, S. 51 und 53. — Als klinische Beiträge zur Kenntniss des Chinins als Antiphlogisticum beachte man die Angabe von F. E. Weber über die Einwirkung grosser Gaben Chinin auf die acute Entzündung des Mittelohrs. Deutsche Klinik, 1869. S. 225; — ferner die Erfahrung von Neumann (Jahrbuch für Kinderheilkunde, 1869, S. 451), welcher bei einem ganz jungen Kinde die eitrige Entzündung des Ellbogengelenkes durch Ausspritzen mit einer Lösung von Chinin. muriat. (1:180) behandelte. Das Kind blieb am Leben und das Gelenk wurde nicht steif. — In einem Vortrage über Antipyretica im Kindesalter sagt Jakobi (New-York) vom Chinin (Tagblatt der Innsbrucker Versammlung No. 175): Es setzt die Temperatur entschiedener und rascher herab, als eines der andern Mittel (Digitalin etc.) und wirkt nicht so schnell auf den Puls. Unangenehme Folgen, wie Erbrechen, kommen nicht vor. Daher zu reichen in allen solchen Krankheiten, in denen Kräfteschonung nöthig: zymotische Krankheiten, chronische Entzündungen, hectische Fieber; Dosis 5—10 Gran, ein- oder zweimal für ein zweijähriges Kind. — Es stimmt damit der frühere Ausspruch von Liebermeister, die von ihm gelieferten klinischen Untersuchungen über die kühlende Wirkung des Chinins in fieberhaften Krankheiten der verschiedensten Art seien ein Beitrag für den Nachweis »dass es in geeigneten Dosen ein Antipyreticum universale sei« (Arch. f. kl. Med. Bd. III, S. 569). — Selbstverständlich giebt es gewiss viele Fälle, in denen auch das Ch ohne Wirkung bleibt; vielleicht auch, dass ganze Fieberkategorien nicht unter seinem Einfluss stehen. Das kann aber nicht abhalten, den L.'schen Satz als der Regel, oder doch einer sehr grossen Zahl von Krankheitsarten und Krankheitsfällen entsprechend aufzufassen und dem Chinin einen bestimmter definirten und allgemeiner anerkannten Platz in der Therapie fieberhafter Processe anzuweisen. — Winkel (Pathol. und Therapie des Wochenblatts, 2. Aufl. 1869), sagt S. 245: »Der beste Effect des Chinins (im eiterigen Puerperalfieber) ist die Verminderung der furchtbaren Fröste; man darf aber von kleinen Dosen nichts erwarten, sondern muss, sobald nach dem Frost die Temperatur bedeutend abgesunken ist, gleich grosse Dosen: entweder 0,6—0,9 grms. auf einmal oder stündlich 0,3 grms. in Pillen verabreichen; bei vorhandener Angst, Aufregung und Schlaflosigkeit setzt man zweckmässig kleine Dosen Morphinum hinzu. So bin ich in mehreren Fällen bis zu 6,0 Chinin innerhalb weniger Tage gestiegen und sah darnach anfangs die Fröste geringer und seltener werden, später ganz ausbleiben (vide Fall 25).|Hauptsächlich ist das Chinin bei putridem Zerfall des Thrombus, also bei der Septo-pyämia metastatica indicirt, denn es wirkt nicht nur stark antipyretisch (Liebermeister), sondern durch Tödtung und Ver-

ninlösung direct gemischt mit Blut die weissen Blutkörperchen bei einer Verdünnung von 1:4000 tödtete. Dass das Dihydroxylchinin auch in 10mal stärkerer Lösung nicht so wirkt, geht aus dem oben Gesagten hervor.

f) Verhalten des Dihydroxylchinins im Eiterbildungsprocess.

Um den Einfluss meines Chininderivates auf die Eiterbildung kennen zu lernen, war es nöthig, die von Binz für das Chinin gemachten Erfahrungen erst einer Prüfung zu unterwerfen. So sehr die von Martin in Giessen (unter Winther's Leitung) angestellten Nachuntersuchungen¹⁾ genau zu nennen sind, wollte ich es doch nicht bei ihnen bewenden lassen, besonders da ausser ihnen keine andere Arbeit dieser Art vorliegt. Ich verfuhr genau in der von Cohnheim²⁾ und sodann von Binz³⁾ angegebenen Weise, mehrfach jedoch mit der Giessener Modification, einen reinen Entzündungsversuch vergleichend neben dem Chininversuch zu betrachten.

Versuch VI a. Eine 41 Grm. schwere *Rana temporaria* [— es wurden, nachdem an zwei Exemplaren der *R. esculenta* die Cohnheim'sche Angabe (a. a. O. pg. 29) sich bestätigt hatte, ausschliesslich nur solche benutzt —] bekam um 7 Uhr Morgens 0,0025 Grm. schwefelsaures Curarin subcutan injicirt. — Complete Lähmung, Athmung kaum merklich.

9 Uhr: Operation,

10 Uhr: starke innere Randschichten von weissen Zellen in den meisten Venen, ebenso dichte Pflasterung oben und unten innerhalb der Gefässe.

minderung der farblosen Blutkörperchen auch antiphlogistisch und endlich antizymotisch, indem es die Fäulniss- und Gährungsvorgänge erheblich hemmt (Binz, A. Martin). Freilich muss es in sehr grossen Dosen und nach Binz besonders das salzsaure Präparat verabreicht werden. Auch carbolsaures Chinin ist in Pillenform gegen »Puerperalfieber« auf der Braun'schen Klinik in Wien von Bernatzik mit Erfolg gebraucht worden (cf. med. Centralblatt 1868, No. 21).«

1) A. Martin, das Chinin als Antiphlogisticum; Inaugural-Dissertation, Giessen 1868. Referat in Rosenthal's Centralblatt für die med. Wissenschaften, 1868, S. 687 und in Virchow's Archiv Bd. 47, S. 159.

2) Virchow's Archiv, Bd. 40, S. 28.

3) Binz, experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Chininwirkung, 1868, S. 35 etc. — Scharrenbroich, Dissertation. Bonn 1867.

10 Uhr 30 Min.: Wie vorher, ferner einzelne deutliche Durchtritte an mittelgrossen Venen. Die Circulation sehr gut.

12 Uhr: Eine Menge Durchtrittsresultate. Ueberall zwischen den Gefässen ist das Mesenterium mit Eiterzellen in grosser Anzahl bedeckt.

1 Uhr: Ganz ebenso.

3 Uhr: Die Entzündung überall im vollen Gange.

4 Uhr: Das ganze Mesenterium ist mit Eiterzellen wie besät. Circulation gut.

6 Uhr: Ganz ebenso, nur in noch stärkerem Grade.

7 Uhr: Zwischen den Gefässen ist das Bindegewebe in Folge der Eiterung nicht mehr zu sehen.

Versuch VI b. Ein anderer Frosch von 38 Grm. bekam am nämlichen Tage, um 7 Uhr früh, 0,01 Chinin. muriatic. subcutan injicirt, um 9 Uhr abermals die Hälfte davon, um 10 Uhr den vierten Theil.

9 Uhr 20 Min.: Operation. Athmung und Circulation gut.

10 Uhr: Einzelne spärliche weisse Zellen an den inneren Gefässwänden, dasselbe in beiden Ebenen. Athmung und Circulation sehr gut.

11 Uhr: Im Allgemeinen der nämliche Zustand, nur ist die Zahl der weissen Zellen etwas grösser geworden. In einigen Capillaren mit sehr guter Circulation sind viele weisse Körperchen kleben geblieben, aber nur sehr wenige sind durchgetreten. Der Durchtritt der Einzelnen erfolgt so langsam, dass es nirgends gelingt, ihn wie bei dem normalen Präparat in seinen einzelnen Stadien zu verfolgen.

12 Uhr: Resultate des Durchtritts mehrfach vorhanden, die Pflasterung innerhalb der Gefässe hat jedoch deutlich abgenommen. Athmung und Kreislauf gut.

1 Uhr: Dasselbe Verhalten wie zuvor. Nirgends ist es möglich, den Vorgang des Durchtretens zu verfolgen, selbst wenn man das Auge auf eine Stelle fixirt, wo derselbe unzweifelhaft geschieht.

3 Uhr: Keine Veränderungen. In den Venen immer noch Abwesenheit der Randschicht. Das Mesenterium ist nur wenig mit Eiter bedeckt, jedenfalls nicht merkbar mehr, als vor 3 Stunden.

4 Uhr: Das nämliche Bild; Circulation gut, wenn auch schwächer als vorher. Die Quantität der Eiterzellen auch nicht annähernd so bedeutend, wie bei VI a.

6 Uhr: Wie vorher; nur nimmt die Circulation ab.

7 Uhr: Circulation nunmehr sehr schwach; ausserhalb hat sich Nichts verändert, das Mesenterium ist allenthalben fast frei, da die ersten Eiterzellen zum grossen Theil verschwunden sind und keine, oder doch nur wenige nachrücken. Weisse Körperchen sind im Innern der Gefässe kaum aufzufinden.

Der Vergleich zwischen beiden Versuchen liess keinen Zweifel über die den Entzündungsvorgang hemmende Wirkung des Chinins zu. Vielleicht kann man einen Umstand als verstärkenden Grund für diese Auffassung ansehen. Die Operation bei dem Chininfrosch ging nämlich zufällig unter bedeutender Reizung und Zerrung aller Bauchorgane vor sich. Unter anderm musste die vorgefallene Leber mehrmals mit der Pincette reponirt werden. Obschon in alle dem ein zur Entzündung prädisponirendes Moment zu erblicken ist, war dieselbe später dennoch im Vergleich zu VI a unbedeutend.

Versuch VII. Ein Frosch von 35 Grm. erhält um 7 Uhr Morgens 0,0025 Curarin. sulfuric. Operation um 9 Uhr 10 Min.

10 Uhr: Starke innere Auskleidung der Venen mit weissen Zellen.

10 Uhr 30 Min.: Noch kein Durchtritt deutlich sichtbar, sonst Alles wie vorher.

12 Uhr: Grosse Anzahl von Resultaten des Durchtritts.

1 Uhr 30 Min.: Innere Randschichten, Pflasterung und Durchtritt allenthalben stark. Kreislauf gut.

3 Uhr 10 Min.: Ueberall Eiter im Mesenterium, die meisten Zellen sind amöboïd verändert.

3 Uhr 20 Min.: Injection von $2\frac{1}{2}$ Milligramm Chinin. mur. subcutan am Schenkel. Die nämliche Quantität um 4 Uhr 20 Min. und 4 Uhr 30 Min.

6 Uhr: Abnahme sämtlicher Entzündungserscheinungen in deutlichster Weise. Circulation sehr gut. Neue Injection von 0,0025 Chinin muriat.

7 Uhr: Ebenso; nur ist die Circulation minimal geworden, so dass nicht weiter beobachtet wurde.

Das Thier hatte in nicht ganz 3 Stunden, nachdem es vorher durch das Curarin schon geschwächt worden war, 0,01 Grm. oder $\frac{1}{3500}$ seines Körpergewichtes Chinin. muriatic. erhalten. Es bestätigt sich an ihm, dass zur längeren Dauer des Versuches das Medi-

cament überhaupt nur in sehr vorsichtigen Dosen injicirt werden soll, weil sonst leicht Herzlähmung eintritt. —

Interessant durch das sehr deutliche Aufhalten der Eiterbildung mittelst Chinin, während dieselben in vollem Gange war, ferner durch die ausserordentliche Widerstandsfähigkeit, welche das Thier (vielleicht gerade in Folge des Medicamentes) darbot, ist folgender Versuch.

Versuch VIII. Ein Frosch von 32 Grm. wird Nachmittags 4 Uhr (Sonntag) mit nur 0,0003 Curarin. sulfuric. gelähmt. Die Wirkung ist erst nach $1\frac{1}{2}$ Stunden complet. Um 6 Uhr Abends Operation, die ohne die mindeste Zerrung der Eingeweide abläuft. Die Wunde wird mit einem nassen Stückchen Löschpapier verklebt und der Körper durch einen Docht, der heberartig mit einem kleinen Wasserbehälter verbunden ist, stets gleichmässig feucht gehalten.

Die Entzündungsvorgänge treten nur langsam zu Tage. Erst am folgenden Morgen zeigen sich dieselben, wenn ich so sagen darf, im Mittelstadium, d. h. im Innern die Gefässe voll weisser Zellen, Auswanderungen auf der ganzen Linie, das Mesenterium aber noch ganz hell.

12 Uhr Mittags. Das ganze Mesenterium voll Eiter. Die Capillaren lassen meistens keine rothen Zellen mehr passiren. In den grossen Gefässen ist der Kreislauf gut und kräftig. Ueberall sieht man an den Venen haufenweise Austritte, mitunter traubenförmige Conglomerate bildend. Die Winkelecken der Gabeltheilungen sind überfüllt.

$2\frac{1}{2}$ Uhr Mittags. Die Circulation in den Mesenterialgefässen sehr schwach. Bei dem Frosche selbst hat die lähmende Wirkung der verhältnissmässig kleinen Curarindose aufgehört: er macht gewaltige Anstrengungen, sich vom Korke loszureissen. Ich injicire ihm jetzt 5mal nacheinander jede Stunde 0,001 Chinin. muriatic. Nach der 3. Injection tritt perfecte Narkose ein. Die Athmung ist sehr gut und nach kräftiger Douche auf die Vorderfläche erholt sich auch das Herz wieder. Die Wirkung des Chinins konnte nun überzeugend beobachtet werden. Es entstanden parallel der Gefässe helle Zonen oder an manchen Stellen helle Lücken frei von Eiter. Die Auswanderung ist spärlich, so zu sagen unvermerkt. Zwischen den Gefässtheilungen verschwinden die aufgelegten und über einander geschobenen Eiterzellen immer mehr. Am auffallendsten er-

scheint, dass bei Zunahme der Chininwirkung in den Capillaren, wo bisher die Circulation nur mühsam stattgefunden, neue und kräftige Bewegung der Blutsäule eintritt, die nach der 3. Dosis fast allgemein geworden ist.

6 Uhr. Die Circulation wird immer träger. In Bezug auf die Entzündung hat sich Nichts geändert. Ueberall deutliche Zeichen der Hemmung des Austritts, die unzweifelhaft aus den Stunden herührt, wo die Circulation noch unversehrt war und unter Chininaufnahme sogar eine Aufbesserung erhalten hatte.

Es sei nebenbei erwähnt, dass das Thier noch am zweitfolgenden Tage (Dienstag) lebte und Nachmittags gegen 2 Uhr auch noch im Stande war, umherzuhüpfen, obschon ihm in der Frühe 2mal 0,002 Chinin. muriatic. injicirt wurde. Im Mesenterium hatte sich nichts geändert und änderte sich auch während des Tages nichts. Die Circulation war sehr träge geworden. Alle Entzündungserscheinungen sehr gering. Anlässlich der Beziehungen zwischen Beiden sagt Cohnheim a. a. O. S. 43: »An denjenigen Capillaren, in denen der Blutstrom continuirlich mit gleichmässiger Geschwindigkeit fortgeht, tritt keinerlei Veränderung ein; man mag dieselben so viele Stunden lang beobachten, als man will, nie wird man die leiseste Aenderung in der Reinheit des Centrums und im ganzen Habitus des Gefässes wahrnehmen, so lange eben die Blutbewegung regelmässig andauert. Ueberall dagegen, wo ein einigermaßen anhaltender, sei es vollständiger, sei es partieller Stillstand sich etabliert hat, da beginnen auch in kurzer Zeit neue Zustände sich zu entwickeln. Das Erste, was man an solchen Stellen beobachtet, ist, dass die bisherigen kugeligen, farblosen Blutzellen Formveränderungen zeigen etc.« — Es ist schon aus diesem Grunde unstatthaft, die Einwirkung des Chinins auf die Eiterbildung an eine bedeutende Verlangsamung des Kreislaufs zu knüpfen, abgesehen davon, dass man die Abnahme der Entzündung ganz deutlich auch bei kräftiger Herzthätigkeit beobachten kann, wenn man mit dem Chinin nur vorsichtig verfährt.

Bei Gelegenheit des Versuches VIII nahm ich Veranlassung, noch eine andere interessante Beobachtung anzustellen. Das Thier hatte in der Nacht vom Montag zum Dienstag lange grüne Fäden excrementirt, welche in verdünnter NO_5 gelöst und nach der a. a. O. pg. 235 angegebenen Methode auf Chinin geprüft, eine starke Fluorescenz zeigten.

Ich übergehe die Einzelheiten mehrerer anderer Versuche mit gleichem Resultate, wie VI b und VIII, (es ist einleuchtend, dass bei Versuchen dieser Art nur eine ganze Reihe zum Ziele führen kann), gebe dagegen anliegend die Abbildung des Normalzustandes vom Froschmesenterium (Fig. 5), vom Entzündungsvorgang (Fig. 6) und von dessen Sistirung durch Chinin (Fig. 7) — (die Darstellung der Letzteren enthält von oben nach unten die fortschreitende Entwicklung der Processe) — und glaube damit nichts Ueberflüssiges zu thun, weil die gleichnamigen Abbildungen von Binz und von Martin nur wenig bekannt geworden sind und zudem an kleinen Fehlern der Zeichnung leiden,¹⁾ die ich, so gut es ging, zu vermeiden suchte. Zudem aber hat die ganze Sache für die Erkenntniss der Chininwirkung eine so fundamentale Wichtigkeit, dass die Wiederholung in einer vielgelesenen Zeitschrift selbst dann am Platze sein dürfte, wenn meine Auffassung auch den beiden andern Darstellungen gegenüber nicht den Vorzug besserer Uebersicht besitzen sollte.

Nachdem ich mich also durch eine Reihe von Anschauungen von der vollkommenen Richtigkeit dessen, was Binz behauptet, überzeugt hatte, schritt ich dazu, das Dihydroxylchinin in derselben Richtung zu prüfen. Wie nach den bereits gemachten anderweitigen Erfahrungen vorauszusehen war, blieb es absolut wirkungslos. Obschon mit den Injectionen bis zum 10fachen Betrag (gegen Chinin) gestiegen wurde, verlief die Entzündung ohne Ausnahme, als ob nur Curarin injicirt worden wäre. Diese Beobach-

1) Beide Formen der Abbildung sind vollkommen naturgetreue, allein Binz suchte, indem er die Rundung der Gefässe durch Schattirung darstellte, einen möglichst Ueberblick des Bildes wiederzugeben, wobei aber die Details des Vorganges etwas in den Hintergrund treten; die Zeichnung von A. Martin dagegen schematisirt vielleicht zu viel, so dass die Uebersicht wieder fehlt. — Ich suchte die Vorzüge Beider zu vereinigen und brachte das, was man bei verschiedenen Einstellungen des Mikroskops sieht, in eine Ebene. Auf diese Art sind die Gefässe gewissermassen im Längendurchschnitt dargestellt, wodurch die Gefässwände und die hellgelbliche, von rothen Blutkörperchen freie Plasmaschicht einerseits und zugleich der zwischen dieser Linie, in Wirklichkeit über und unter einer gewölbten Decke liegende Inhalt anderseits sichtbar wird. Meine Abbildungen sind der Uebersicht halber absichtlich bei nicht sehr starker Vergrösserung (Bottle und Bexroth Syst. 2, Ocular II) gezeichnet.

tungen bedürfen daher keiner Einzelbeschreibung und ist wohl mit dem Gesagten erwiesen, dass das Dihydroxylchinin, wenn es in den Kreislauf eingeführt wird oder etwa aus Chinin darin entstehen sollte, sich einem Eiterbildungsprocess gegenüber vollkommen indifferent verhält. Es erübrigte mithin zur Feststellung einer absoluten Wirkungslosigkeit nur noch, den

g) Erfolg grosser Dosen des Chininderivates bei Kalt- und Warmblütern

zu beobachten, worüber die folgenden Versuche Aufschluss geben.

Versuch IX. Eine vollkommen gesunde *Rana temporaria*, 28 Grm. schwer, empfängt Morgens 9 Uhr durch subcutane Injection 0,01 Grm. Dihydroxylchinin. Da das Thier nach einer Stunde noch ganz vergnügt scheint, um 10, 11 und 12 Uhr wieder je 0,01 Grm. Um 12 Uhr 30 Min. finde ich es noch sehr munter hüpfend, um 2 Uhr noch in derselben Verfassung. Das Präparat wird nun in ungezwungenen Terminen fort und fort applicirt, bis der Frosch an diesem Tage 0,10 Grm. davon erhalten hat.

Tags darauf (Sonntag) wird er in gleich heiterer Stimmung gefunden und bekömmt im Laufe des Vormittags noch weitere 0,18 Grm. Dihydroxylchinin, so dass er nun innerhalb 36 Stunden 0,28 Grm. oder 1 Procent (!) seines Körpergewichtes erhalten hat, was ihn aber nicht abhält, nach wie vor umherzuhüpfen. Am Montag früh wird er in eine 1procentige deutlich alkalische Lösung des Präparates gesetzt, in der er sich auch am Dienstag früh noch ebenso wohl vorfindet. Auf eine Injection von 0,0025 Chinin. muriatic. amorphum (siehe unten) tritt nun in einer halben Stunde vollständige Narcose und in etwa 1 Stunde, während der diesmal zufällig sehr eingreifenden Operation (er sollte noch zu einem Entzündungsversuch unter dem Einfluss des amorphen Chinins benützt werden) der Tod ein.

Zu bemerken ist, dass Frösche das Liegen in Chininlösung nicht ertragen.

Ich brachte von 2 kräftigen Exemplaren das eine in eine $\frac{1}{5}$ procentige, das andere dergestalt in eine 1procentige Lösung, dass die Thiere die Schnauzen noch über die Flüssigkeit auf das Teller auflegen konnten. Ersteres hielt sich 6 Stunden lang munter, bis es in der 8. Stunde in den Rausch verfiel, der aber kein sehr tiefer war, da es bei der Operation Zuckungen auslöste, das Zweite war

schon nach $2\frac{1}{2}$ Stunden stark im Sopor und liess sich leicht operiren. Beide Frösche zeigten schlechte Circulation im Mesenterium und starben bald, woraus erhellt, dass diese Art der Chininisirung zum Zwecke der mikroskopischen Beobachtung nicht geeignet ist.

Versuch X. Kaninchen B vom Versuch IV verzehrte über Nacht, nachdem ihm vorher auf natürlichem Wege (Fasten) Appetit beigebracht worden war, 6,52 Grm. oder $\frac{1}{2}\%$ seines Körpergewichtes, des fein gepulverten, mit geriebenen Möhren vermengten Präparates. Am Morgen liess sich an dem Thiere keinerlei Symptom einer Intoxication bemerken. Es erhielt jetzt reichliches Futter, worauf in der Frühe des darauf folgenden Tages 205 Cc. Harn und 8,55 Grm. Koth ausgeschieden waren. Beide Arten von Excretionen wurden auf Dihydroxylchinin untersucht und fand sich auch in beiden das Präparat wieder vor. In den Faeces in vollkommen unverändertem Zustande, dagegen lieferte der Phosphorwolframsäureniederschlag des Harns nach der Behandlung mit Barytwasser und Kohlensäure zuerst nur eine extractförmige, nicht bitter schmeckende Substanz, aus deren wässriger alkalischer Lösung auf Zusatz von Mineralsäuren nach 24 Stunden kein deutlich krystallinischer Körper zu erhalten war. Die Flüssigkeit wurde nun wieder alkalisch gemacht und mit Kohlensäuregas gesättigt, in Folge dessen nach Kurzem ein vollkommen weisses Sediment von krystallisirtem Dihydroxylchinin zum Vorschein kam. (— Zur Vergleichung des wiederausgeschiedenen Chininderivates mit dem aus dem Harn nach Chiningebrauch erhaltenen Körper habe ich die Formen beider Substanzen, Ersteres in Fig. 1 b und Letzteren in Fig. 1 a wiedergegeben und nebeneinander gestellt. —) Durch vorsichtiges Einengen und Erkaltenlassen resultirte etwa noch halb so viel des Präparates, immerhin war aber der verhältnissmässig weit grössere Rest amorph geblieben. — Bis zum 3. Tage Mittags zeigten die für das Fluorescop hergerichteten Excremente die Fluorescenz-Reaction.

Interessant ist das Ergebniss, dass auch das krystallisationsfähige Dihydroxylchinin beim Durchgang durch den Thierkörper theilweise amorph wird und bei Gegenwart grösserer Antheile von letzterer Modification sich der krystallisirbare Theil durch Kohlensäure, aber nicht oder nur in geringem Maasse durch Mineralsäuren fällen lässt.

Versuch XI. Nachdem grosse Mengen des Körpers (nach Versuch X. und andern Versuchen, die nicht speciell beschrieben

werden sollen) von Kaninchen ohne das geringste Zeichen einer Belästigung ertragen worden waren, zögerte ich nicht, auch noch einen Versuch mit einer grossen Dose an mir selbst anzustellen. Es war immerhin möglich, dass sich in Bezug auf die Harnsäureproduction des Stoffwechsels eine Einwirkung kundgeben konnte. — 8,0 Grm. auf's feinste mit der doppelten Menge Zucker verriebenes Dihydroxylchinin wurde in 4 Theile getheilt, Morgens nüchtern nach viertelstündigen Pausen mit Wasser verschluckt und während der Versuchszeit, wegen der Gegenindication für die Resorption des Präparates, kein Kaffee und kein kohlensäurereiches Getränk genossen. — Von irgend welcher, auf das Eingenommene zu beziehenden subjectiven Empfindung war nicht die Spur zu bemerken. In Harn erschien die erste Fluorescenzreaction viel später als nach der Einnahme von Chinin, etwa 8 Stunden nach der Einverleibung, woraus hervorzugehen scheint, dass der Körper in einem tieferen Theile des Verdauungscanales zur Aufsaugung gelangt. Die im Laufe des Tages mit dem Harn secernirte Menge (der Phosphorwolframsäure-Niederschlag) war augenscheinlich im Verhältniss zu der eingenommenen Dose gering, und wurden desshalb ausser dem Harn der nächstfolgenden 2 Tage auch die Darmentleerungen aus dieser Zeit gesammelt und quantitativ auf Dihydroxylchinin verarbeitet. Die Letzteren nach der a. a. O. pg. 242 angegebenen Methode zugerichtet, lieferten durch Extraction mit Barytwasser, Behandeln der Lösung mit Kohlensäure, Verdampfen zur Trocknung und Aufnahme mit wenig natronhaltigem Wasser eine Flüssigkeit, aus der nach dem Uebersättigen mit Kohlensäure eine beträchtliche Menge Dihydroxylchinin krystallinisch ausfiel. — Am stärksten war die Wiederausscheidung des Präparates durch den Nachtharn vom 1. auf den 2. Versuchstag, doch fand sich auch hier (wie bei dem Kaninchenversuch) ein grosser Theil in nicht krystallisationsfähigem Zustande. Wieder erhalten wurden

an krystallisationsfähigem Dihydroxylchinin aus den		
	Fäces der 3 Tage	0,56
dito	aus dem Harn der 3 Tage	4,33
Die amorphe Susbtanz aus den Fäces wog im unreinen		
	Zustande	0,08
dito	im Harn	2,02

Die Letztere zeigte noch bei einer Verdünnung von 1 : 300,000

im Tageslicht erkennbare Fluorescenz, konnte also neben dem gelbbraunen Farbstoff nicht viel Sonstiges enthalten haben.

Der Harnsäure-Gehalt des während der Versuchszeit mit Dihydroxylchinin ausgeschiedenen Harns liess gegen die 3 vorhergegangenen Tage keinen Unterschied erkennen, was die folgenden Zahlen ergeben (die flüssige und feste Nahrung war in den Normaltagen, wie in der Versuchszeit nach Qualität und Quantität möglichst gleich gehalten worden):

	Harnmenge.	Harnsäure.	
		Mittel.	Mittel.
1. Tag. Normal	1320 Cc.	1337 Cc.	0,8462 0,6690 0,6990
2. Tag. "	1280 Cc.		
3. Tag. "	1410 Cc.		
4. Tag. Einnahme von 8,0 Dihydroxylchinin..	1550 Cc.	1385 Cc.	0,7235 0,6970 0,6350 0,7910
5. Tag.	1230 Cc.		
6. Tag.	1450 Cc.		
7. Tag.	1310 Cc.		

Als Gesamteresultat der durch die beschriebenen 11 Versuche vorgenommenen physiologischen Prüfung des Dihydroxylchinins darf demnach wohl verzeichnet werden, dass sich dieser Chininabkömmling, wesentlich abweichend von seinem Mutterpräparate, gegen Fermentkörper der Fäulniss, das sauerstofferrregende Protoplasma der Pflanzenzelle, die sauerstofferrregenden Bestandtheile des kreisenden und entleerten Blutes, gegen die farblosen Blutzellen, den Eiterungsprocess und endlich gegen den Gesamtorganismus niederer und höherer Thiere vollkommen indifferent¹⁾ verhält.

C.

Ueber einige die Chininresorption vermittelnde und störende Einflüsse im Stoffwechsel und daraus zu ziehende Schlüsse für die Anwendungsweisen des Alkaloïdes.

Eine Grundbedingung für das Wirken der meisten innerlichen Heilmittel bleibt die Nothwendigkeit der möglichst vollständigen Aufsaugung von irgend einer Stelle des Verdauungskanales aus. Nur wenige Körper erhalten bei der Anwendung die Bestimmung,

1) Auch eine Hemmung der Lichtreaction durch Albumin (vergl. pag. 112—113) ist für das Dihydroxylchin unter gleichen Verhältnissen, wie beim Chinin, nicht zu beobachten.

directe chemische Einwirkungen auf den Speisebrei, den Chymus oder die internen Secretionen und Verdauungsvorgänge im Allgemeinen zu üben; manchen Arzneistoffen mag ein unmittelbarer Einfluss auf die Functionen der Schleimhäute, Drüsen und der histologischen Grundlagen des Digestionstractus überhaupt zukommen, — die Mehrzahl aber gelangt erst nach dem Eintritt in den Blutkreislauf zur Geltung, so besonders die Alkaloïde. Es ist deshalb nicht unwichtig, sich darüber Rechenschaft zu geben, welche Factoren des Gesamtstoffwechsels bei normalem Verhalten wie in pathologischen Zuständen die Ueberführung solcher Substanzen begünstigen oder verhindern.

Vor Allem wäre es für solche Ermittlungen wünschenswerth, das Resorptionsvermögen der einzelnen histologischen Elemente unseres so mannigfach gestalteten Verdauungskanales selbst näher zu kennen, als dies bis jetzt der Fall ist; denn schon für die Verwerthung der gewöhnlichen Nahrungsmittel zur Ernährung wissen wir nur sehr oberflächlich, in wie weit z. B. der Magen nur ein Vorbereitungsraum ist, oder theilweise bereits den Resorptionsheerd bildet. In Bezug auf die Alkaloïde setzt man meistens voraus, dass sie, wofern die Verbindungsform, in der die Einführung stattfindet, in Wasser oder in verdünnter Salzsäure löslich ist, jedenfalls zum grösseren Theil vom Magen aus in das Blut gelangen. Wie dies geschieht, welche chemischen Vorgänge im Moment des Eintrittes stattfinden und zur geeigneten raschen Weiterbeförderung nöthig sind, bleibt entweder unaufgeklärt, oder wird, wenn sich dies auch theilweise durch empirische Versuche eruiren liesse, bei der medicinischen Anwendung wenig beachtet. Es ist aber anzunehmen, dass der Einfluss dieser wichtigen Agentien, wenn sie Gelegenheit finden, in relativ grosser Menge auf einmal in den Blutstrom zu gelangen, wenigstens vorübergehend (ehe die Allgemeinwirkung eintritt) an dem Orte der Aufsaugung und dem zunächst berührten Theile der Säftebahn am kräftigsten ist; hat man es daher vielleicht in der Hand, durch die Anwendungsform entweder die Verbreitung im Gesamtorganismus von den ersten Wegen aus zu beschleunigen, oder, im Gegensatz hiervon, die Aufnahme so lange zurückzuhalten, bis sie an einer andern Stelle des Darmrohrs lokalisiert wird, so dürfte dies für die Therapie mancher Krankheitsformen von erheblichem Werthe sein. Ich habe hierbei z. B. die Möglichkeit im Auge, von dieser oder jener Chininverbindung bei

der Typhusbehandlung eine, wenn ich so sagen will, mehr örtlich beginnende Einwirkung zu erwarten. So würde es den pathologischen Thatsachen nicht widersprechen, wenn man annehmen wollte, dass die directe Berührung der infiltrirten Peyer'schen Drüsen und der von ihnen herrührenden Geschwüre von besonders günstigem Einfluss wäre. Logisch zulässige Voraussetzungen dieser Art lassen sich für eine lokale Einwirkung des Chinins im Darmkanal leicht mehrere finden.

Speciell für die Frage der Chininresorption kommt nun in erster Linie in Betracht, dass, wenn dieselbe eine möglichst beschleunigte und allgemeine sein soll, von den anzuwendenden Salzen diejenigen am raschesten wirken, deren Löslichkeit am grössten und deren endosmotisches Aequivalent am kleinsten ist. Meist nur wegen der letzteren Eigenschaft dürften hierbei die Säuren, welche die Verbindungen constituiren (abgesehen von ihrer etwaigen sonstigen medicinischen Wirksamkeit), ein Interesse haben; besässe z. B. das schwefelsaure und chlorwasserstoffsäure Chinin eine gleiche Löslichkeit, so würde das zweite dieser Salze vielleicht schon deshalb rascher zur Aufsaugung gelangen, weil die Chloride im Allgemeinen leichter diffundiren, als die schwefelsauren Salze. — Diese Verhältnisse sollen unten noch durch einige Versuchsergebnisse beleuchtet, zunächst aber der Factor besprochen werden, welcher die Löslichkeit des in irgend einer Form in das Blut gelangten Alkaloides erhält und befördert.

Bekanntlich löst sich reines Chinin (Chinin. purum und Chinin pur. hydrat.) nur wenig in Wasser und wird diese Schwerlöslichkeit, wie Sistini gezeigt hat und a. a. O. pg. 212 erörtert wurde, noch erhöht bei Gegenwart von freiem Alkali. Die Alkalescentz des Blutes als solche muss also einen verhältnissmässig grossen lokalen Uebergang in die Säfte hemmen, da jeder Eintritt einer Chininlösung in alkalische Flüssigkeiten von einer Chininhydratausscheidung begleitet ist. Kohlensäure Alkalien wirken zwar etwas lösender, allein directe Versuche mit defibrinirtem entgastem Thierblut haben mir doch ergeben, dass von 1000 Theilen Blut bei 36° C. (und gewöhnlichem Druck) in einer Stunde¹⁾ durchschnittlich nur 0,398 Chinin purum aufgenommen werden. Wenn trotzdem beträchtlich grössere Quantitäten des Alkaloides von einer Wundfläche oder

1) Wegen der Zeitdauer zur Sättigung der Lösungen von reinem Chinin vergl. a. a. O. pag. 212—214.

einer injicirten Stelle aus zur Aufsaugung gelangen, als das vorüberströmende Blut der benachbarten Capillaren in einer gegebenen Zeit (nach dem angeführten Coëfficienten) lösen kann, so müssen hierbei noch andere Bedingungen mitwirken. Ich glaube nun, dass diese Unterstützung der Resorption durch den Einfluss der freien und halbgebundenen Kohlensäure des kreisenden Blutes unter Mitwirkung der bei dem Verdauungsprocess resultirenden Antheile dieses Gases zu Stande kömmt.

Mit dem Fortschritt der Physiologie des Blutes, welche in dem letzten Jahrzehnt durch die schönen Arbeiten von Ludwig, Lothar Meyer, Schöffner, Pflüger, Preyer, Zuntz¹⁾ und Andere bereichert worden ist, wird man immer mehr erkennen, dass die Kohlensäure nicht bloss als ein zur Excretion bestimmtes gasförmiges Product der regressiven Stoffmetamorphose im Blute erscheint, sondern ohne Zweifel wesentliche Functionen im Chemismus der Aufsaugung und Ernährung zu vollziehen hat. Auch ihre Bedeutung als diätetisches und therapeutisches Adjuvans dürfte noch höher zu schätzen sein.²⁾

In Betreff der Fähigkeit des Gases die Resorption der Chininpräparate zu beschleunigen, gibt das Studium der chemischen Beziehungen des Alkaloides zur Kohlensäure Aufschluss, worüber ich folgende Resultate zu verzeichnen habe.

Kohlensaures Wasser löst frisch gefälltes Chinin. pur. viel leichter als gasfreies. 1000 Cc. bei Zimmertemperatur und ohne Druck gesättigtes destillirtes Wasser nahmen davon auf: a) 4,41, — b) 4,46, — c) 4,39 Grm.

Wird in Wasser fein zertheiltes Chininhydrat so lange mit überschüssiger Kohlensäure behandelt, bis keine Gasaufnahme mehr

1) Die letzteren, unter Pflüger's Leitung angestellten Untersuchungen haben neben andern interessanten Ergebnissen den sichern Nachweis von der öfters bezweifelte Alkalescenz des circulirenden Blutes erbracht und zugleich die Bejahung der noch immer offenen Frage, ob dessungeachtet im Blute freie Kohlensäure vorkomme, ziemlich ausser Zweifel gesetzt.

2) Ueber die physiologische Bedeutung der Kohlensäure im Trinkwasser und für die Aufnahme von Eisen (auch von Chinin) ins Blut vergl. Kerner, die Trinkwasser von Frankfurt a/M. in chem., physiol. u. hygien. Beziehung, im Jahresbericht über die Verwaltung des Medicinalwesens der freien Stadt Frankfurt (III. Jahrgang, 1859). Frankf. 1861, pag. 32—34.

stattfindet, so resultiren aus dem Filtrate nach längerem Stehen kleine Mengen einer in feinen Nadelchen krystallisirenden Chininverbindung von der Formel: $C_{20}H_{24}N_2O_2 \cdot CH_2O_3 + H_2O$ (Langlois). Ausser zu diesem Neutralsalze kann sich aber das Chinin noch in anderer Weise und in anderen Verhältnissen mit Kohlensäure verbinden. Setzt man Solutionen von ein-, anderthalbfach oder doppelt kohlensaurem Natron zu einer kalt gesättigten Lösung von schwefelsaurem Chinin, so wird bekanntlich nur ein Präcipitat von Chininhydrat erhalten, nicht aber wenn man die correspondirende Gewichtsmenge Chininsulfat (1 : 750) in kohlensaurem Wasser gelöst hat und die aequivalente Menge eines jener Alkalisalze vorsichtig tropfenweise zusetzt; die anfänglich klar bleibende Flüssigkeit deponirt nach kurzer Zeit krystallinische Niederschläge von kohlensäurehaltigem Chinin. Je nach der Concentration der angewandten (neutralen) Chininlösungen resultiren Salze von verschiedener Zusammensetzung. So konnte ich zwei bestimmt unterschiedene Verbindungen erhalten, deren Analysen¹⁾ für die

1) I. 0,5857 Grm. Substanz verloren bei $100^\circ = 0,0955$ Grm. = 16,3 %.

a) 0,5585 Grm. im Liebig'schen Trockenrohr: Gewichtszunahme des Chlorcalciumrohres = 0,0443 Grm. = 7,93 % H_2O ; des Kaliapparates = 0,0465 Grm. = 8,33 % CO_2 .

b) 0,6010 Substanz: Gewichtszunahme des Chlorcalciumrohres 0,0581 Grm. = 9,67 % H_2O ; des Natronkalkrohres 0,0501 Grm. = 8,34 % CO_2 . — Nach dem Behandeln mit Schwefelsäure: Zunahme des Natronkalks = 0,0002 Grm.

berechnet: gefunden:

	%	%	
4 Chinin = 1296 =			
3 CO_2 = 132 =	8,49 =	8,33	8,34
7 H_2O = 126 =	8,11 =	7,93	9,67
	1554 = 16,60 =	16,26	18,01

siehe unten.

II. 0,8983 Grm. Substanz verloren bei 100° 0,1007 = 11,2 %.

0,5064 » » bei 120° 0,0659 = 13,1 %.

a) 0,7649 Grm. Substanz; Gewichtszunahme des Chlorcalciums = 0,0679 = 8,88 % H_2O .

Gewichtszunahme des Natronkalkes = 0,0408 = 5,34 % CO_2 .

b) 0,7264 grms. Substanz; Gewichtszunahme des Chlorcalciums = 0,0583 = 8,02 % H_2O .

Gewichtszunahme des Natronkalks = 0,0397 = 5,47 % CO_2 .

berechnet: gefunden:

	%	%	
2 Chinin = 648 =			
CO_2 = 44 =	5,9	5,47	5,34
3 H_2O = 54 =	7,2	8,02	8,88
	746		

eine (I) die dem Langlois'schen Salze am nächsten stehende Formel: $4(\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2) \cdot 3\text{C}\text{H}_2\text{O}_3 + 7\text{H}_2\text{O}$ (dreiviertel kohlen-saures Chinin);

für die zweite (II) die Formel: $2(\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2) \cdot \text{CH}_2\text{O}_3 + 2\text{H}_2\text{O}$ ergab. Das letztere constantere Salz — halbkohlen-saures Chinin (oder, wenn man wie früher das Aequivalent der Kohlensäure = 22 setzt, einfach kohlen-saures Chinin) — lässt sich auch als eine Verbindung des Langlois'schen kohlen-sauren Chinins mit Chininhydrat auffassen = $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{CH}_2\text{O}_3 + \text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$.

Der Zusatz einer ganz concentrirten neutralen Chininsalzlösung zu einer sehr verdünnten Lösung eines Natriumcarbonates in kohlen-säurehaltigem Wasser bewirkt keinen Niederschlag; ein Verhalten, das sicher auch bei dem Uebergang des Alkaloides in das kreisende Blut zutrifft und also dessen Resorption erklärt. — Verfährt man umgekehrt und lässt durch concentrirte Chininsalzlösungen (1 Chinin. muriat. auf 80—100 Wasser) einen gelinden Strom Kohlensäuregas streichen, fügt dabei in kleinen Portionen die $1\frac{1}{4}$ — $1\frac{1}{2}$ fache äquivalente Menge Natriumbicarbonat zu, so entstehen stark übersättigte Lösungen von kohlen-sau-rem Chinin, aus denen das Salz II, nach kurzem Stehen, in kleinen (mikroskopischen) strahlenförmigen Krystallbündeln anschießt und die ganze Flüssigkeit durchzieht. Merkwürdigerweise tritt die Störung der Uebersättigung nicht allein durch Schütteln oder Rühren der Lösungen, sondern auch durch einen verstärkten anhaltenden Kohlensäurestrom ein, so dass die vorher klare Solution sich plötzlich unter Ausscheidung des Carbonates II zu trüben beginnt. Filtrirt man jetzt rasch ab und überlässt das Filtrat sich selbst, so erhält man daraus meist Krystalle des Salzes I. — Nach dem Waschen mit kohlen-säurehaltigem Wasser (bis die ablaufende Flüssigkeit chlorfrei ist) und Trocknen auf Fliesspapier ohne Anwen-

NB. Die Wasserbestimmung bei den Analysen giebt deshalb keine sehr übereinstimmenden Resultate, weil die Präparate sehr schwer gleichmässig lufttrocken zu machen sind; das Trocknen bei gelinder Wärme veranlasst sofort ein Verwittern und schon beträchtlich unter 100° einen Verlust von Kohlensäure. Bei 110° gehen H_2O und CO_2 vollständig weg.

0,4342 grms. des Satzes I eine halbe Stunde bei 60° getrocknet verloren

0,0055 Grm. $\text{CO}_2 = 1,26\%$ seines Gewichtes,

durch weiteres Trocknen bei 80° in 20 Minuten

0,0320 Grm. $\text{CO}_2 = 7,37\%$ seines Gewichtes.

dung von Wärme stellen diese Verbindungen lockere weisse Pulver dar, deren Spec. Gewicht viel geringer ist, als das des Chinin. pur. fus. und des Chininhydrates. Bringt man sie mit irgend einem indifferenten (löslichen oder unlöslichen) Vehikel gemischt in Berührung mit sehr verdünnten Säuren, so erfolgt bald die Bildung des entsprechenden Salzes, während deren sich jedes Partikelchen des Präparates, wenn ich es so bezeichnen will, vorübergehend mit einer kleinen Kohlensäure-Atmosphäre umgibt. Diesem Umstande und vielleicht einer durch die CO_2 veranlassten stärkeren Diffusionsströmung, verdankt das Chinincarbonat unzweifelhaft die Befähigung, leicht und rasch resorbirt zu werden, wie mir dies directe Versuche ergeben haben. Es empfiehlt sich daher sowohl dieses Präparat als solches zum medicinischen Gebrauch, als auch die gleichzeitige Einführung von Kohlensäure in irgend einer passenden Form mit den Chininsalzen überhaupt, und zwar eignen sich hierzu natürliche und künstliche Säuerlinge besser, als die mit Citronensäure oder Weinsäure bereiteten Brausemischungen, bei deren Benützung jedenfalls zuerst die verhältnissmässig schwerlöslichen Salze jener Säuren entstehen.

Vielleicht wichtiger noch als zur Beschleunigung der Resorption des Alkaloides dürfte aber die Bedeutung der Kohlensäure als Unterstützungsmittel für die antipyretische Wirkung des Chinins selbst sein. — Ueber ihre Befähigung, Verbrennungserscheinungen im Allgemeinen zu hemmen und so auch Oxydationsvorgänge im lebenden Organismus herabzudrücken, kann kein Zweifel bestehen und bleibt nur zu verwundern, dass bis jetzt dieses Verhalten der Säure noch nicht durch eügehendere physiologische Untersuchungen pharmacodynamisch geprüft und methodisch verwerthet worden ist. Für Genusszwecke wird die kühlende Wirkung der Kohlensäure von jeher in Form von mousirenden Getränken benützt, in der Therapie der fieberhaften Krankheiten kömmt dieselbe aber (wenn man von dem Gebrauche der Alkalisalze organischer Säuren, die im Blute in Kohlensäure übergehen, absieht) nur sehr vereinzelt in Anwendung, vielleicht weil ihr neben der temperaturerniedrigenden Function auch unerwünschte Einflüsse zugeschrieben werden. Positives weiss man darüber, ausser den interessanten Beobachtungen von E. Cyon,¹⁾ wonach der Kohlensäure ein excitirender Einfluss auf die regulatorischen

1) Bericht an die franz. Akademie der Wissensch. Mai 1867.

Nerven des Herzens zukommt, nur wenig und dürfte es daher wohl eine lohnende Arbeit sein, die physiologische Wirkung dieses Gases nach verschiedenen Richtungen hin zu prüfen. — Schon bei den normalen Verdauungsvorgängen resultiren bekanntlich beträchtliche Mengen von Kohlensäure und da die Untersuchung der Darmgase eine stetige Abnahme derselben vom Magen bis zum Mastdarm hin ergibt, so erhellt daraus ihr leichter Uebergang in das kreisende Blut. Dass nach dem Genuss von moussirenden Getränken der Kohlensäuregehalt des Harns vermehrt wird und dabei sogar als Resultat der Verbrennungshemmung Oxalsäure im Nierensecret erscheinen kann, ist gleichfalls bekannt, nicht oder nur theilweise aber welcher Art die quantitativen Verhältnisse dieser Wiederausscheidung durch Haut, Lunge, Nieren, Darm- und Magengase sind, und welche Einflüsse der Druck von vermehrt im Kreislauf erscheinender Kohlensäure auf den Puls, und die Diffusions- und Stoffwechselvorgänge im Allgemeinen üben; ebenso wenig ob ihre aufregende Wirkung, die man öfters beobachten will, lediglich dem Einfluss auf die Vagusenden des Herzens zuzuschreiben ist, oder ob dieselbe auf einer mechanischen Reizung der Resorptionsstätten und deren Nervenenden überhaupt beruht u. s. w. — Selbstverständlich lag es nicht im Plane dieser Arbeit, Untersuchungen zur Aufklärung solcher Fragen zu unternehmen, und hatten die kleinen Vorversuche, deren Resultate in dem Ferneren Erwähnung finden, nur den Zweck, einige Daten über die Grösse und Zeitdauer der antipyretischen Wirksamkeit der Kohlensäure und deren Wiederausscheidung durch den Harn zu sammeln, um die Höhe ihres unterstützenden Einflusses bei der Chininwirkung bemessen zu können.

Lichtenfels und Fröhlich¹⁾ haben einige Versuchsreihen über die in Getränken enthaltene Kohlensäure angestellt. Es wurde Wasser mit sehr viel Brausepulver getrunken; der Puls gerieth in Folge dessen in beträchtliches Sinken, welches in maximo 9—16 Pulsschläge betrug, der tiefere Stand dauerte durchschnittlich 20 Minuten an. Die Temperatur konnte ebenfalls um 0,1—0,3° herabgesetzt werden, erhob sich indessen in 30 Minuten nach der Einnahme nahe wieder zu ihrem vorigen Stande. Aehnliche Resultate

1) Lichtenfels und Fröhlich; Beobachtungen über die Gesetze des Ganges der Pulsfrequenz und Körperwärme. Denkschriften der k. k. Akademie der Wissensch. Wien 1852, pag. 113—154.

berichtet Friedlieb,¹⁾ welcher, wie mir scheint, mit Recht einen grossen Theil der Wirksamkeit der Trinkkuren von Mineralwasser dem Kohlensäuregehalt derselben zuschreibt. — Welchen Einfluss dieser Kohlensäuregenuss auf den Harn und seinen Gasgehalt üben und ob nicht ein Theil dieser Wirkungen (wenigstens des Anhaltens derselben) der Verbrennung der organischen Säure des Brausepulvers im Blute zuzuschreiben war, haben L. und Fr. nicht ermittelt. Einige sonstige, zu anderen Zwecken unternommene, tüchtige Arbeiten, so die von Planer²⁾ und von Schöffner,³⁾ lassen dagegen bei der Untersuchung des Harns (unter normalen Verhältnissen und nach Einführung von Kohlensäure) die Puls- und Temperaturbewegungen und die Zeitdauer und quantitativen Verhältnisse der Wiederausscheidung unerörtert.

Planer fand im Harn:

	Vol. % gebundene CO_2 (bei 0° und 760 Mm. Druck.)	Vol. % freie CO_2
1) 5 Stunden nach dem Frühstück	2,08	4,54
2) Im Morgenharn nach 14stündigem Fasten und Wassergenuss	1,88	4,41
3) 2 Stunden nach dem Mittagessen	5,25	9,96
4) Nach dem Genuss von 3ijj Tart. depur. und 1 Pfund Wasser	2,76	12,50
5) Nach dem Genuss von 3jj Natr. tartaric.	0	4,89
6) Eines Fiebernden mit beginnender Erysipel. faciei	13,76	17,39
7) Bei Lungenemphysem, Dyspnoë, geringem Fieber und Abmagerung	11,68	5,17
8) Bei Diabetes insipidus	4,94	14,36
9) Bei Morbus Bright	0,90	4,92

Schöffner bemerkt richtig, dass saurer Harn keine Kohlensäure in gebundenem Zustande enthalten könne, und glaubt, dass mancher Harn, den Planer beobachtete (vor dem Zusatz der $\bar{\text{T}}$ zur Entbindung des Gases) nach dem Auskochen basisch oder neutral reagirt hätte. Er fand im normalen Hundeharn:

1) Friedlieb, der Curort Homburg vor der Höhe. Frankfurt 1867. pag. 150 und 151.

2) Planer, über die Gase des Harns. Wien. Zeitschr. N. F. II, 30, 1859.

3) Schöffner, über die CO_2 des Blutes und ihre Ausscheidung mittelst der Lunge. Bericht der k. k. Akademie der Wissensch. vom 14. Juni 1860.

	Vol. % freie CO_2 .	Vol. % gebundene CO_2 .
	1)..... 2,77.....	0
Der Harn 3 war nur schwach	2)..... 5,82.....	0
sauer und reagirte nach dem	3)..... 32,88.....	5,33
Auspumpem alkalisch.	4)..... 3,46.....	0
	5)..... 3,57.....	0
	6)..... 4,63.....	0
	7)..... 2,48.....	0

Die künstliche Anhäufung freier Kohlensäure im Blute hat ihre Grenzen, da der Organismus sich der Ueberschüsse über die Norm nach kurzer Zeit wieder durch Harn und Lunge entledigt. Dem letzteren Modus, als dem rascheren, scheint die Wiederausscheidung mehr zu folgen, wenigstens haben mir mehrere genaue Controllen der Einnahme von Kohlensäure und Ausgabe derselben durch den Harn gezeigt, dass unter allen Umständen mehr als die Hälfte des Gases in dem Letzteren fehlt; ja gelingt es, die Harnausscheidung lange genug zurückzuhalten, so diffundirt das sämtliche überschüssige Gas aus dem Secretionsbehälter rückwärts nach dem Blute zu. Man kann sich leicht hiervon überzeugen, wenn man $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde nach Einnahme grosser Quantitäten Aqua carbonata mittelst eines Catheters der Blase Harn entnimmt, dieselbe jedoch nur zum Theil entleert, nach einigen Stunden wieder cathetrisirt und beide Harnportionen auf Kohlensäure untersucht. Die quantitativen Verhältnisse der Wiederausscheidung durch den Harn sind also ganz und gar abhängig von der Zeitdauer der Anwesenheit solcher Gasüberschüsse in der Blutmasse. Keinenfalls kann jemals der Harn damit gesättigt erscheinen, obwohl seine Lösungsfähigkeit für Kohlensäure ziemlich gleich der des Wassers ist, nämlich 0,9072 Volumina bei 19°, während 1 Vol. Wasser bei 20° nach Bunsen 0,9014 Vol. absorbirt (auf 0° und 760 Mm. Druck bezogen). 1000 Volumina Harn müssten bei 33° 618 Vol. Kohlensäuregas aufnehmen, was aber auch bei den ersten Harnportionen nach fortgesetztem Genuss stark kohlen-säurehaltiger Flüssigkeiten lange nicht annähernd zutrifft; die Ausscheidung nimmt also gleich von Anfang an einen doppelten Weg.

Die Resultate¹⁾ einiger vergleichenden Beobachtungen über

1) Ueber die bei den Versuchen eingehaltene Technik ist Folgendes zu bemerken. Die Temperaturmessungen wurden mit einem feinen Geissler-

die Puls- und Temperaturschwankungen und die Wiederausscheidung der Kohlensäure durch den Harn folgen — (ohne specielle Schlussfolgerungen über deren Einzelheiten, welche vielleicht auch in Bezug auf die Steigerung der Pulsfrequenz bei Harndrang ein Interesse haben) — in nachstehenden Tabellen:

I.

Zeit.		Einnahme und Erscheinungen.	Puls.	Temperatur.	CO ₂ Ausscheidung durch den Harn.
1869 Aug. 20	Abds.	St. M.			
		9. 00	90	37,40	
		9. 30			
		9. 45			
		9. 55	88	37,25	
			80	37,00	
			80	36,90	
		10. 00	90	37,00	
	10. 05				
	10. 10				
	10. 15	80	36,90		
		72	36,70		

schen Maximalthermometer in ano vorgenommen. Zur Vermeidung eines Verlustes an Kohlensäure beim Trinken des Wassers entnahm ich die Flüssigkeit mit einem in die verkorkte Flasche eingebohrten, sog. Champagnerheber, dessen durch einen Hahn regulirbarer Auslauf in den geschlossenen Mund gehalten wurde. Das Sauerwasser war stets durch Einlegen des Gefässes in 35° warmes Wasser auf annähernde Blutwärme gebracht worden. — Der Apparat zur Bestimmung der Kohlensäure bestand aus einer Kochflasche, deren 3fach durchbohrter Kautschukstopfen eine Gaszuleitungs- und Ableitungsröhre und ein bis in die Mitte des Gefässes reichendes drittes Rohr enthielt. Die Ableitung führte zunächst in ein kleines Glas mit concentrirter Schwefelsäure, von da nach einem Chlorcalciumrohre, einem Liebig'schen Kaliapparate und einer kleinen mit Aetzkalistückchen beschickten Uförmigen Röhre. Aus der Gewichtszunahme der beiden Letzteren wurde die Menge der Kohlensäure ermittelt. Die bis auf den Boden des Recipienten reichende Gaszuleitungsröhre hatte die Bestimmung, während des Versuches reines, mit Natronlauge gewaschenes H-Gas in einem langsamen Strome durch den Harn und den übrigen Apparat zu befördern. Die dritte in die Kochflasche mündende Röhre war mit einem Quetschhahn verschlossen und über demselben ein Kautschukcatheter luftdicht eingepasst. Zur Beschickung des Ballons wurde der Catheter ponirt, der Quetschhahn geöffnet, die abfließende Menge Harn am Glase markirt, und nun unter allmähligem Erwärmen des Recipienten bis zur Kochhitze die Kohlensäure durch das H-Gas ausgetrieben. — Sämmtlicher Harn der drei Versuchsreihen reagirte nach dem Auskochen deutlich sauer.

Zeit.			Einnahme und Erscheinungen.	Puls.	Temperatur.	CO ₂ Ausscheidung durch den Harn.
1869 Aug. 20	Abds.	St. M.				
		10. 20		70	36,50	
		10. 25		69	36,60	
		10. 35		67	36,60	
		10. 45		69	36,65	
		10. 55	Starker Harndrang.	72	36,70	$\left\{ \begin{array}{l} = 0,224 \text{ CO}_2 = 27,7 \text{ Vol.} \\ \text{\%}, \text{ beziehungsweise} \\ \text{Cc. CO}_2 \text{ Gas von } 0^\circ \text{ und} \\ 760 \text{ Mm. Druck für jede} \\ 100 \text{ Cc. Harn.} \end{array} \right.$
		11. 05	{ Ausscheidung von 410 Cc. Harn in den Apparat.			
		11. 15		68	36,88	
		11. 25		66	36,65	
		11. 35	Wiederholter starker Harndrang.	72	36,62	
		11. 40	Nicht mehr zu unterdrücken.	75		
		11. 42	Ausscheidung von 185 Cc. Harn.			$\left\{ \begin{array}{l} 0,0964 \text{ CO}_2 = 26,45 \text{ Vol.} \\ \text{\% CO}_2 \text{ Gas.} \end{array} \right.$
		11. 45		68	36,90	
		12. 00		70	36,75	
		21 Mrgs. 5. 40	Beim Erwachen.	65	36,60	
		5. 55	Ausscheidung von 120 Cc. Harn.	65	36,60	
		6. 00	do.	65	36,65	mit 4,52 Vol. % CO ₂ Gas.
		6. 20	do.	65	36,60	

II.

Zeit.			Einnahme und Erscheinungen.	Puls.	Temperatur.	CO ₂ Ausscheidung durch den Harn.
1869 Aug. 22	Mrgs.	St. M.				
		5. 00	Total nüchtern zu Bette; der Inhalt der Blase mit dem Catheder entleert.	66	36,1	mit 3,28 Vol. % CO ₂ Gas.
		» 5. 20	Nach dem Aufstehen.	64	36,2	
		5. 30		63	36,2	
		5. 40		62	36,2	
		6. 00		64	36,2	
		6. 30	{ Einnahme von 610 Cc. Aq. carbonat. mit 2,022 CO ₂ , Seitenlage auf dem Kanapee.			
		6. 45		59	36,1	
		6. 55	Prickeln im Magen.	59	36,0	
		7. 05	Angelehntes Sitzen.	60	36,05	
		7. 15		59	36,0	
		7. 30		59	36,20	
		7. 35	Entnahme von 205 Cc. Harn ohne Drang.			= 0,1563 CO ₂ = 38 Vol. % CO ₂ Gas.
		7. 45		61	36,2	

Zeit.			Einnahme und Erscheinungen.	Puls.	Temperatur.	CO ₂ Ausscheidung durch den Harn.
1869 Aug. 22	Mrgs.	St. M.	{ Zweite Ausscheidung von 241 Cc. eines fast wasserhellen Harns.			{ = 0,0521 CO ₂ = 11 Vol. % CO ₂ Gas.
		8. 05				
		8. 20	— 8.40 Frühstück (zwei Tassen Caffee, Butterbrod und zwei Eier).	64	36,5	= 0,0109 CO ₂ = 5,23 Vol. % CO ₂ Gas.
		9. 00	Stuhlentleerung mit 115 Cc. Harn.	69	36,6	
		9. 10		75	36,65	
		9. 15				
		9. 20		79	36,6	
		9. 30		77	36,6	
		9. 40		77	36,75	

III.

Zeit.			Einnahme und Erscheinungen.	Puls.	Temperatur.	CO ₂ Ausscheidung durch den Harn.
1869 Aug. 25	Mtggs.	St. M.	{ Entleerung der Blase in den Apparat = 180 Cc. Harn.	72	36,30	mit 2,98 Vol. % CO ₂
		12. 50	{ Reichliches Mittagessen, proteinreich. Während desselben wurde der Puls beobachtet und 1/2 Flasche leichten Rheinwein getrunken			
		1. 00				
		1. 10		75		
		1. 15		80		
		1. 20		85		
		1. 30		90		
		1. 35	Dessert von frischem Obst	98		
		1. 40	1.58 Einnahme v. 600 Cc. Aq. carbonat., mit 2,086 CO ₂ .	87	36,90	
		1. 45		78	36,80	
		1. 55—				
		2. 00	Wärmegefühl in der Magengegend.	92	36,60	= 0,2921 CO ₂ = 25,69 Vol. % CO ₂ Gas.
		2. 05		83	36,60	
		2. 10	{ Druck im Epigastrium, Flatus und Rustus gewaltsam unterdrückt.	89	36,55	
		2. 15	— 3.10. Ruhiger Schlaf.	86	36,50	
		2. 25		78	36,40	
		2. 35				
		3. 15	{ Erwachen wegen Harn- drang, Entnahme des Harns mit dem Catheter = 590 Cc.	82	36,60	
		3. 20	{ Bewegung im Freien.	78	36,50	
		3. 40		86	36,70	
		4. 00	Ausscheidung von 110 Cc. Harn.	78	36,65	= 0,0098 CO ₂ = 4,56 Vol. % CO ₂ Gas.
		5. 00		89	37,10	

Wenn bei Temperaturuntersuchungen am Menschen die Unterschiede nicht mindestens $\frac{1}{2}^{\circ}$ betragen, so bleibt allerdings noch die Möglichkeit, dass die Schwankungen der normalen Bewegung der Körperwärme angehören. Ich habe zur Ermittlung der Tragweite dieser normalen und doch nicht für alle Individuen ganz gleichen Verhältnisse parallele Beobachtungen über die Puls- und Temperaturcurven zu den gleichen Stundenzeiten und bei derselben Kost angestellt und dabei statt Aqua carbonata die entsprechende Menge gewöhnlichen Wassers getrunken. Nach den Mahlzeiten wurde natürlich Pulsfrequenz und Temperatur erhöht, wie bei den obigen Experimenten, allein es fand nach der Einverleibung des gewöhnlichen Wassers weder eine so schnelle Herabsetzung des Pulses noch die ausgeprägte Temperaturverminderung, wie unter dem Einfluss der Kohlensäure statt. Das Fallen der Körperwärme kam bei den Normalversuchen zu einer viel späteren Zeit und besonders deutlich zeigten die Controllbeobachtungen der Puls- und Wärmecurven im nüchternen Zustande, dass es mit der den Puls herabsetzenden Wirkung der Kohlensäure seine volle Richtigkeit hat. Sie hält wenigstens so lange an, als der, von einem unter Kohlensäure-Einfluss stehenden Stoffwechsel stammende Harn einen übernormalen Gehalt an diesem Gase ausweist; sie wächst demnach bei einigemassen kräftigen Dosen (1,5—2,0 Grm.) $\frac{1}{2}$ —1 Stunde lang, kann wahrscheinlich durch fortgesetzt kleine Gaben verlängert werden und eignet sich gewiss in vielen Fällen zur Unterstützung der Chininwirkungen, namentlich bei Indicationen für die höchstmögliche Anwendung des Alkaloides. Es könnte sein, dass bei Gegenwart von überschüssiger Kohlensäure im Blute auch der partiellen Oxydation des Chinins, wenn eine solche überhaupt regelmässig oder unter besonderen Verhältnissen in erheblicherem Grade stattfinden sollte, vorgebeugt wird. Bei Gelegenheit der künstlichen Oxydation des Alkaloides habe ich wenigstens beobachtet, dass die Entfärbung des Kalihypermanganates weit langsamer vor sich geht, wenn man durch die damit behandelten Chininsolutionen Kohlensäure leitet.

Ist das Chinaalkaloïd also einmal vom Magen aus in die Säftemasse aufgenommen, so findet es dort alle Momente, welche zu seiner Weiterbeförderung durch den Kreislauf nöthig sind, dagegen be-

stehen für den übrigen Theil des Digestionstractus schon bei normaler Verdauung, und in noch höherem Grade unter pathologischen Zuständen, Verhältnisse, welche die Resorption hindern oder wenigstens beeinträchtigen. Die Löslichkeit neutraler Chininsalze wird durch den Contact mit dem sauren Secrete der Labdrüsen bedeutend erhöht, da die beiden hierbei in Betracht kommenden Säuren — die Chlorwasserstoffsäure und Milchsäure — unter allen die grösste Lösungsfähigkeit dafür besitzen; ist die Verdauung im Magen aber dispeptisch gestört, oder werden die Präparate in einer ungeeigneten Form gereicht, welche die mechanische Zertheilungsfähigkeit dieses Organes länger in Anspruch nimmt, als die Stoffe sich (mit oder ohne Speisebrei) darin aufhalten, so kann die Aufsaugung des Alkaloides lange verzögert und durch verschiedene Zufälligkeiten theilweise illusorisch werden. Schon die Alkalescenz des sich in den Verdauungsschlauch ergiessenden pankreatischen Saftes und des Darmsaftes würde die Löslichkeit der Chininsalze auf die Löslichkeit der reinen Alkaloides reduciren, wenn nicht gleichzeitig vorhandene Kohlensäure die Ausscheidung des Letzteren aufhielte; vorübergehend am hinderlichsten auf die Chininresorption im Darmkanal aber wirkt die Galle, ohschon nicht in dem von Malinin¹⁾ erwarteten Grade, wonach das ganze Alkaloid, wenn es nicht von dem Magen aus in das Blut gelangen kann, wieder nutzlos mit den Fäces abgehen soll. Eine nähere Betrachtung dieser Verhältnisse in chemischem Sinne gibt über die wahre Bedeutung des Vorganges Aufschluss.

Genau neutralisirte Galle erzeugt noch in sehr verdünnten Chininsalzsolutionen Niederschläge, welche Verbindungen des Alkaloides mit den Gallensäuren darstellen. Wendet man statt Galle die reinen neutralen Alkalisalze der Glykocholsäure (Cholsäure, Strecker), Cholsäure (Cholalsäure, Strecker) und Cholonsäure zur Fällung an, so erhält man:

- 1) Glykocholsaures Chinin von der Formel.... $C_{20}H_{24}N_2O_2$. $C_{26}H_{43}NO_6$.
- 2) Cholonsaures Chinin » » » $C_{20}H_{24}N_2O_2$. $C_{26}H_{41}NO_5$.
- 3) Cholsaures Chinin » » » $C_{20}H_{24}N_2O_2$. $C_{24}H_{40}NO_5$.

Diese Salze sind sehr schwer löslich, besonders das erste und dritte, so dass auf Zusatz neutraler Galle oder gallensaurer Alkalien zu Chininlösungen von 1:6000 noch eine deutliche Opa-

1) Malinin, Centralblatt für die med. Wissensch. 1868, No. 24.

lescenzen eintritt; sie werden aber leicht zersetzt durch freie und kohlensaure Alkalien, sowie durch überschüssige Mineralsäuren. Alkalien lösen die Gallensäuren auf und hinterlassen Chininhydrat, welche Reaction sehr leicht und rasch verläuft, wogegen diese Verbindungen durch verdünnte Säuren nur langsam angegriffen werden, weil die sich dabei ausscheidenden Gallensäuren — besonders in unreinem Zustande — harzig zusammenkleben. Ueberschüsse von gallensauren Alkalien (viel Galle) wirken lösend auf die Niederschläge; werden dieselben in Chininlösungen gebracht, so entsteht sofort durch den ersten Tropfen ein bleibendes Präcipitat, das sich beim Umrühren, namentlich bei gelinder Wärme, als Harz abscheidet, tröpfelt man aber umgekehrt sehr verdünnte neutrale Chininlösungen in neutralisirtes Fel Tauri, so wird anfänglich der sich bildende Niederschlag von der überschüssigen Galle wieder aufgenommen. — Bekanntlich fällen Säuren die Galle auch und zwar können in Lösungen von 1 Theil Fel. Tauri depur. inspissat. sicc. in 10,000 Theilen Wasser noch deutliche Trübungen durch dieselben hervorgerufen werden.

Man ersieht hieraus, dass die Gallenreaction auf einen chininhaltigen Chymus nicht einfach mit einer bleibenden Fällung des Alkaloides verlaufen wird. Ist der Darminhalt im Innern sehr sauer, so wird der Erguss des Choledochus nicht einmal in allen Fällen eine vollständige Präcipitation der Base bewirken, tritt eine solche jedoch ein, so findet das an Glykocholsäure gebundene Alkaloid auf dem langen Wege bis zum Rectum noch vielfach Bedingungen, welche seine Aufsaugung ermöglichen; besonders dürfte zur Zerlegung der Verbindungen eine durch die peristaltischen Bewegungen bewirkte Friction des Chymus an den stets alkalischen Darmwänden vollständig genügen und dann durch Vermittlung von Kohlensäure und Wasser leicht Resorption stattfinden. Es ist dies ebenso denkbar, als die Wiederaufsaugung der wahrscheinlich in Menge im Darne ausgeschiedenen Gallensäuren selbst, da von ihnen meist nur kleine Mengen in den Fäces unzersetzt enthalten sind. — Mehrere Versuche, die einzelnen Stadien solcher Vorgänge an zu diesem Zwecke operirten, oder in verschiedenen Zeitabschnitten nach der Chininisirung getödteten Thieren zu studiren, gaben mir über diese Fragen keine reinen Resultate, ich begnügte mich daher einfach nur den Erfolg der Einverleibung des Alkaloides in Verbindung mit Galle zu prüfen.

a) 0,25 Grm. frisch bereitetes, fein zertheiltes cholsaures Chinin wurde Morgens früh 6 Uhr nüchtern, mit Gummischleim angerieben, eingenommen und von dieser Zeit ab jede während dreier Tage ausgeschiedenen Harn- und Faecal-Portion auf Chinin untersucht. Die erste Fluorescenzreaction im Harn trat 10 Stunden nach der Einverleibung, die letzte 55 Stunden nach derselben ein. Von den Ausleerungen des Rectums enthielten nur die der zweiten 24 Stunden geringe Chininmengen, die übrigen waren chininfrei. Das Alkaloid war also zum weitaus grössten Theile resorbirt worden.

b) 20 Cc. einer 1procentigen Lösung von neutralem chlorwasserstoffsauerm Chinin wurde mit der zur Ausfällung nöthigen Menge Fel Tauri dep. versetzt und verschluckt, und 2 Stunden hinterher 500 Cc. Aq. destillat. carbonat. getrunken. Der Erfolg war ganz der gleiche wie bei a, nur konnte diesmal gar keine Chininreaction in den Darmausleerungen wahrgenommen und der Harn ergab schon nach 6 Stunden eine starke Fluorescenz.

Wenn man dem Magen keine Resorptionsfähigkeit für Gallensäuren zuerkennt, so erhellt aus diesen Versuchen, dass bei normaler Verdauung von einer Verhinderung der Chininaufsaugung durch Galle nicht die Rede sein kann, wodurch aber natürlich die Möglichkeit oder Wahrscheinlichkeit eines derartigen Einflusses nicht ausgeschlossen wird, wenn unter pathologischen Verhältnissen die Functionen der Schleimhäute des Darmkanals gestört sind oder der Chymus den Letzteren mit abnormer Geschwindigkeit durchläuft.

Aehnlich der Galle wirken auch andere Substanzen, welche integrirende Bestandtheile von gebräuchlichen Chinapräparaten bilden. Es ist anzunehmen, dass alle diejenigen Verbindungsformen, welche nicht von Wasser oder sehr verdünnter Salzsäure leicht gelöst, dagegen von Alkalien zerlegt werden, unter dieser Rubrik zu beurtheilen sind. Hierher gehört namentlich das Tannat der Alkalöides, die Chinarinde in Substanz, das s. g. Chinium und hauptsächlich die chinovasaueren Chinabasen,¹⁾ von denen ich bereits früher beobachtet hatte, dass sie viel später resorbirt werden, als die leichter löslichen Salze der Alkalöide, dessungeachtet aber selbst bei tieferen Störungen der Darmfunctionen zu vollständiger

1) Deutsche Klinik, 1868. Ng. und Wittsteins Vierteljahrsschrift, 1868, 335.

Aufsaugung gelangen können. Fortgesetzte physiologische und therapeutische Prüfungen der letzteren Präparate lassen mich ihre Anwendung wiederholt für alle diejenigen Fälle empfehlen, bei denen eine allmähliche und locale Resorption der Chinaalkaloide vom Darmkanal aus indicirt erscheint und die tonisirende Wirkung der Chinovasäure selbst erwünscht ist.

Sind Magen und die meisten anderen Darmparthien in Folge pathischer Veränderungen unfähig, das Alkaloid zu diffundiren, so bleibt ausser der subcutanen Anwendung, durch welche jederzeit die Chininisirung des Blutes am raschesten bewerkstelligt wird, noch ein anderer Anwendungsweg über, welcher, obschon vielleicht der bequemste, verhältnissmässig selten benutzt wird, — die Injunctio per anum. Nach vorausgegangener Defäcation kann man mit kräftigen Clysopompen die ganze Bahn vom Sphincter bis zur Ileocoecalklappe mit einer Flüssigkeit beschicken, welcher bei dem Mangel an weiterer Fortbewegung eine grosse Fläche zur Resorption geboten wird. Allerdings sind die Gase des Rectums meist sehr kohlensäurearm und können daher Antheile von dergestalt einverleibtem Chinin leicht unresorbirt bleiben, beziehungsweise mit der nächsten Darmausleerung wieder abgehen, wenn man diesem Umstand keine Rechnung trägt. Mehrere Versuche haben mir gezeigt dass dies durch gemeinschaftliche Application von Chininsolutionen und Aq. carbonata vermieden wird; wenn ich 20—25 Cc. einer 1procentigen Lösung von Chinin. muriatic. mit 200 Cc. kohlensaurem Wasser vermischt ponirte und $\frac{1}{2}$ Stunde später noch einmal 100 Cc. des Letzteren¹⁾ nachschickte, so waren die nach 12—18 Stunden entleerten Stühle vollkommen chininfrei, während die erfolgte Aufnahme des Alkaloides in das Blut sich schon 15—25 Minuten nach der Anwendung im Harn zu erkennen gab, worin gewiss ein sicherer Beweis für die der Resorption günstige Wirkung der Kohlensäure und die Aufsaugungsfähigkeit der untersten Darmparthien liegen dürfte.

Da die Wiederausscheidung des Alkaloides durch den Harn überhaupt einen Maassstab für die Intensität und Schnelligkeit ab-

1) Am kohlensäurereichsten werden die Injectionen bei der Entnahme des unter Druck gesättigten Wassers mit der Clysopompe aus der verkorkten Flasche durch Vermittlung eines Champagnerhebers, den man durch einen Kautschoukschlauch direct mit dem Saugventil des Apparates verbindet.

gibt, mit der das Alkaloid in den grossen Kreislauf aufgenommen wird, so habe ich die verschiedenen Anwendungsweisen und die hauptsächlichsten Chinapräparate systematisch in dieser Richtung geprüft. Nachfolgende Tabelle enthält die Resultate in der Reihenfolge der gefundenen Aufsaugungs- und Ausscheidungsgeschwindigkeit; sie beziehen sich natürlich nur auf den normalen und zwar möglichst gleichmässig geleiteten Stoffwechsel ein und derselben Person. Zwischen jedem Versuche wurde so lange pausirt, bis keine Spur von Fluorescenz-Reaction im Harn oder den Faeces mehr eintrat, und die Gewichtsmenge der einzelnen Versuchssubstanzen immer nach Aequivalentverhältnissen auf 0,25 Chinin. pur. als Einheit berechnet. Zu bemerken ist ferner, dass die Versuchsreihen 2mal, zu verschiedener Jahreszeit unternommen wurden und als Resultat die Mittelzahlen und -Zeiten aus beiden Reihen angegeben sind. Die Einnahme fand stets in nüchternem Zustande statt, worauf das Trinken gemessener Wassermengen die Bedingungen für eine Gleichmässigkeit der Nierensecretion herstellen sollte. Nach bestimmten (im ersten Stadium der Versuche sehr kurzen) Zeitabschnitten wurde nun der Harn gelassen, oder, wenn in der vorgetzten Frist absolut kein Drang vorhanden war, mit dem Catheter entnommen und nach der mehrfach besprochenen Methode durch Schätzung mit dem Fluorescop (vergl. dieses Archiv 1869 pg. 232 und Fig. 7) der Chiningehalt approximativ bestimmt. Die angeführten Zahlen bezeichnen abgerundet die Procente von wieder ausgeschiedenem Chinin auf das eingenommene Quantum bezogen. Die qualitativen Veränderungen der Base wurden nicht in Rücksicht genommen, da ich damals die unter B beschriebenen Vorgänge noch nicht kannte. — Den Untersuchungen der Faeces ist auf der Tabelle kein besonderer Platz eingeräumt, obschon sie bei der ersten Versuchsreihe regelmässig stattfanden; die Ausscheidung von nicht resorbirtem Alkaloid war stets entweder gleich Null oder von sehr untergeordneter Bedeutung, nur von der China in Substanz gelangte kaum $\frac{1}{4}$ des Alkaloidgehaltes und auch von dem Tannat das erste Mal nur etwa die Hälfte, das zweite Mal ungefähr 80 Procent zur Aufsaugung. Nicht eine einzige Darmausleerung von sämmtlichen Versuchen liess eine stattgehabte Beeinträchtigung der Verdaulichkeit der Nahrungsmittel unter dem Einfluss der Präparate erkennen.

Wiederausscheidung des Chinins durch den Harn,
(in Procenten auf das eingenommene Quantum bezogen).

Anwendungsformen und Anwendungsweisen.	Gesamtgehalt jeder einzelnen Harnportion.										
	Zeit der Harnentnahme nach Anwendung des Präparates.										
	15 Minuten.	30 Minuten.	45 Minuten.	1 Stunde.	3 Stunden.	6 Stunden.	12 Stunden.	24 Stunden. 1. Nachharn.	36 Stunden.	48 Stunden. 2. Nachharn.	72 Stunden.
1) Chinin. muriatic. amorph. (Zimmer) in 25 procentiger Lösung subcutan...	1	3	5	12	24	18	25	7	1	—	—
2) Chinin. muriatic. in 1 procentiger Lösung mit Aq. fontana verschluckt ...	—	1	4	5	12	24	20	16	5	2	1
3) Chinin. muriatic. in 1 procentiger Lösung mit 200 Cc. Aq. carbonata rasch verschluckt.....	1	4	4	8	15	19	30	12	2	1	—
4) Chinin. muriatic. in 1 proc. Lösung mit 150 Cc. Aq. fontana per clysm.	—	1	4	9	16	16	14	9	2	—	—
5) Chinin. muriatic. in 1 proc. Lösung mit 150 Cc. Aq. carbonata und eine Stunde später weitere 100 Cc. Aq. carbonata per clysm.	1	5	5	10	19	28	15	5	4	—	—
6) Chinin. bisulfuric. mit Sacch. Lactis und einer dem zweiten Aequivalent Schwefelsäure entsprechenden Menge Natr. bicarbonic. verrieben in Oblate. (Eine sehr empfehlenswerthe Form).	—	1	2	6	14	26	19	16	6	2	—
7) Chinin. carbonic., mit Sacch. Lactis verrieben, in Oblate mit 200 Cc. Aq. carbonata eingenommen.....	1	4	4	10	12	22	15	12	10	3	—
8) Chinin. sulfuric., mit Sacch. alb. verrieben, in Oblate. Gewöhnlichste Anwendungsform.....	—	—	5	6	13	25	18	15	8	4	1
9) Chinin. aceticum mit Sacch. alb. in Oblate.....	—	2	5	6	13	27	16	12	8	3	—
10) Chinin citric. mit Sacch. alb. in Oblate	—	1	4	7	15	29	14	10	7	4	1
11) Chinoidin. chinovic. ¹⁾ , mit Gl. arabic. fein zerrieben, in Oblate.....	—	—	—	—	8	10	38	22	8	5	2
12) Chinin. chinovic. (Mixtur von Chinin. muriatic. und der entsprechenden Menge Calcar. chinovic. solut.).....	—	—	—	2	2	13	35	24	10	6	—
13) Chinin. tannic. mit Zucker verrieben.	—	—	—	1	2	9	28	14	4	2	2
14) Cort. Chinae reg. subt. pulv. in Wasser suspendirt	—	—	—	—	2	3	4	9	6	3	1

1) Die chinovasäuren Chinabasen enthalten ungefähr $\frac{1}{3}$ ihres Gewichtes Alkaloid.

Diese Ergebnisse stimmen ziemlich mit den Oben besprochenen theoretischen Voraussetzungen überein und dürften wohl für die Beurtheilung des pharmaco-dynamischen Werthes dieser Chinapräparate¹⁾ von Nutzen sein, obschon sich natürlich nicht zum Voraus bemessen lässt, welche Abweichungen, Verlängerungen und Abflachungen jene Curven bei den verschiedenen pathologischen Störungen des Stoffwechsels ergeben können.

Hervorzuheben ist noch besonders die von Bernatzik zuerst beobachtete rasche Resorption der Chinoïdinsalze, welche in der leichten Löslichkeit und Diffusionsfähigkeit derselben begründet liegt und eigentlich ihre Benützung für die subcutane Anwendung allen andern Chinapräparaten vorziehen lässt. Immer mehr nähern sich auch die neueren Erfahrungen der alten Ansicht von Diruf, dass die Wirksamkeit des reinen Chinoïdins der des krystallisationsfähigen Chinins nicht allein nahezu gleichkommt, sondern die des letzteren, namentlich in Bezug auf die Intensität der Einwirkung, noch übertrifft. Meine Erwartungen von dem billigen Ersatzmittel des Chinins — (die Zimmer'schen Chinaalkaloide in Pillenform) — welches die Frankfurter Fabrik in den Handel bringt und worüber ich in der deutschen Klinik 1868 Nr. 10 berichtete, fanden durch umfassende anderweitige Prüfungen, so von W. Adam²⁾ und dem k. k. Hospital der Rudolfsstiftung in Wien³⁾ weitere Bestätigungen. Mittlerweile hat sich auch in Frankreich die Benützung dieses amorphen Chinaalkaloides wieder bedeutend gesteigert. M. C. Collas in Paris bringt ein nach Angabe des bekannten Chinologen I. E. de Vry bereitetes dosirtes Präparat sehr rein in den Handel und zwar in einer leicht verdaulichen und angenehmen Form (Capsules mit schwefelsaurem Chinoïdin), worin es sich vor den Zimmer'schen Pillen⁴⁾ auszeichnet, seines hohen Preises wegen aber wohl nie die

1) Dieselben waren sämmtlich authentisch reine Handelsprodukte von C. Zimmer in Frankfurt a/M.

2) W. Adam, über den therapeutischen Werth des Chinoïdin. sulfuric. Inaug.-Dissertation; Greifswald 1869 (auf Veranlassung Moslers bearbeitet).

3) Im Auftrage der k. k. Ministeriums erstatteter Bericht der k. k. Rudolfsstiftung in Wien vom Jahre 1868. Wien 1869, pag. 145—150, 169.

4) Die Pillenform ist jedenfalls für die Resorption eine der ungünstigsten, allein sie wird wohl nicht leicht durch eine andere ersetzt werden können, wenn es sich um die Herstellung eines billigst möglichen dosirten Mittels für die Armenpraxis und die Fiebergegenden handelt. — Man sollte

Bedeutung der Letzteren als viel gebräuchliches klinisches Therapeuticum erlangen dürfte. — Der Einbürgerung des amorphen Chinaalkaloides als ein dem Chinin ebenbürtiges Heilmittel stand bis jetzt meist der Umstand entgegen, dass trotz des Verfahrens einzelner Fabriken, nur ein möglichst reines Präparat abzugeben, immer noch viel schlechtes Product, dessen Prüfung und Werthbestimmung nicht so einfach ist, zur Dispensation kam und deshalb in der Anwendung keine Zuverlässigkeit zu erwarten war. Diesem Uebelstande ist neuerdings durch das bereits erwähnte Chinin. muriatic. amorph. (Zimmer) in so fern abgeholfen worden, als dieses Präparat schon in seiner äusseren Beschaffenheit Merkmale vollkommener Reinheit zeigt, welche unreine Präparate nicht besitzen können.

Dasselbe stellt ein lichtgelbes Pulver dar, welches auch bei höherer Temperatur (80—90° C.) nicht erweicht und zusammenschmilzt, sich absolut klar und leicht in einem Minimum von Wasser löst, vollkommen neutral reagirt und eine constante Zusammensetzung hat. Wegen seiner stark hygroscopischen Eigenschaften muss es sehr trocken aufbewahrt werden. Es eignet sich vorzüglich zur Bereitung der Lösungen für den hypodermatischen Gebrauch. Seine Wirkung, welche an Thieren physiologisch und auch klinisch auf die therapeutische Tragweite geprüft wurde, ist viel intensiver, als die der Chininsalze, so dass man sogar Vorsicht bei der Anwendung anzuempfehlen hat, da sich wahrscheinlich in Folge der rapiden Aufsaugung rascher als beim Chinin der toxische Einfluss zeigt.

Von mehreren Kaninchen, welche vergleichsweise grosse Dosen Chinin. muriatic. und Chinin. muriatic. amorph. (Z.) erhielten, blieb kein einziges am Leben, welches innerhalb 5 Stunden nach und nach im Ganzen 0,6 Grm. des letzteren Präparates verschluckt hatte, wogegen sich Einzelne von der giftigen Einwirkung der entsprechenden Chininmengen wieder erholten. Bei der Section der durch amorphes und gewöhnliches salzsaures Chinin zum Tode beförderten Thiere fand sich ausser den schon von Diruf besproche-

nur nie versäumen, namentlich harte Pillen vor der Einnahme in Wasser, Citronensaft oder Essig aufweichen zu lassen und lieber auf die den Geschmackssinn schonende Form verzichten. C. Zimmer hat in seinem betreffenden Circular mit Recht hierauf aufmerksam gemacht.

nen, wenig besagenden Erscheinungen constant, dass am Herzen auch bei der Einwirkung eines starken electrischen Stromes keine Zuckung auszulösen war, woraus sich vielleicht ein Beweis für die Annahme, dass die Tödtung durch Chinabasen in Folge einer directen Lähmung der contractilen Gewebe des Herzens eintrete, ableiten lässt. — Selbst an dem Herzen eines Exemplares, welches schon 10 Minuten nach der Einverleibung von 1,0 Grm. Chinin. muriat. amorph. heftige Nackenkrämpfe bekam und 15 Minuten später starb und dem das Organ zur Herstellung des Versuches sofort aus dem Sternum herauspräparirt wurde, konnte nicht die geringste Reaction durch electrische Reizung beobachtet werden. Interessant war bei diesem Thiere das Ergebniss, dass schon hoch oben die Resorption begonnen und der Mangel der Bewegungen des Kaninchenmagens die Fortsetzung der Aufsaugung auf den Fundus beschränkt hatte; gegen den Pylorus hin waren die Contenta noch frei von Alkalöid. — Die Auszüge sämmtlicher Organe (auch der Leber) von langsamer verstorbenen Thieren erwiesen sich im Fluorescop als chininhaltig, nur der Inhalt der freilich sehr kleinen Gallenblase war vollständig frei davon, was die gleichnamige Wahrnehmung von Mosler bestätigt.

Für die Chinidinsalze hat Bernatzik¹⁾ gleich energische Wirkungen nachgewiesen. Ich habe meine physiologischen Prüfungen noch nicht auf die übrigen Chinaalkaloide ausgedehnt, halte es aber für sehr wichtig, dass man der theoretischen und praktischen pharmacodynamischen Werthbestimmung dieser dem Chinin nahe verwandten²⁾ Basen grössere Aufmerksamkeit schenkt. Ganz abgesehen von der Rücksicht auf die beträchtlich niedrigeren Preise, zu denen sie bei vielleicht gleicher Wirksamkeit zu haben sind, kann wohl mit der Zeit ein anderer dringender Umstand zu einer regelmässigeren Benutzung derselben führen. Von Jahr zu Jahr wird für die Fabrikanten die Beschaffung von reichhaltigem Rohstoff aus

1) Wiener med. Wochenschrift 1867, No. 102 und 103.

2) Vielleicht sind sie ihrer chemischen Constitution nach doch weniger verwandt, als man der elementaren Zusammensetzung gemäss erwartet. Als eben meine Versuche über das Dihydroxylchinin beendet waren, erfuhr ich, dass Caventou und Willm gleichzeitig mit mir die Einwirkung des Kalihpermanganates auf Cinchonin studirt, dabei aber wesentlich andere Produkte erhalten hatten, als ich beim Chinin; vergl. Comptes rend. 1869, 284.

dem Mutterlande der Chinarinde schwieriger, und wenn auch die englische und besonders die holländische Regierung bemüht ist, durch die Cultivirung von Cinchonon auf Java und dem Nil Gerri einen Ersatz für die in Südamerika seltener werdenden, so wichtigen Chinabäume zu schaffen¹⁾, so wird der Erfolg dieser verdienstvollen Bemühungen doch im Vergleiche zu der seitherigen Ertragsfähigkeit Boliviens noch für eine geraume Zeit verhältnissmässig klein sein; ausserdem enthalten die aus den neuen Anpflanzungen stammenden Rinden, wie ich mich durch eigene Untersuchungen zu überzeugen Gelegenheit hatte, vorläufig noch mehr Chinidin (und Cinchonin) als Chinin. Diese Erscheinung, welche die Pharmakologen durch eine zeitige systematische Prüfung und eventuelle allgemeinere Empfehlung jener accessorischen Chinaalkaloide zu würdigen haben, ist noch überzeugender durch statistische Nachweise zu belegen. Eine Vergleichung des Rindenstocks der zwei hauptsächlichsten Märkte Europa's — London und Havre — am Schluss der letzten Jahre ergibt:

in London:				in Havre:			
	1866.	1867.	1868.		1866.	1867.	1868.
Calisaya	2750	1779	831	Calisaya	572	268	344
Columbia	3642	1790	2680	Feine Pitayo	286	237	—
Harte Pitayo ..	7350	4400	2444	Diverse Sorten...	427	17	269
Seronen ..	13742	7969	5955	Seronen ..	1285	522	613

P. S. (Bei der Correctur). Der Pariser Correspondent der berl. chem. Ges. berichtet aus der Sitzung der paris. chem. Ges. vom 2. Dec. 1869, dass »die Angaben der Herren C und W über die Oxydationsproducte des C_i und C_h älter seien, als die meinigen«. In der citirt. Abh. d. Cp. rend. (vom 26. Juli 1869, refer. in der Z. f. Chem. vom 24. Aug. 1869, wodurch mir diese Arbeit bekannt wurde) besprachen die genannten Herren lediglich das Cinchonin und behielten sich erst noch vor, Ihre Versuche auf das Chinin auszudehnen. Da meine vorläufige Mittheilung über das Dihydroxylchinin den Datum »23. Aug. 1869« trägt, so dürfte dieser Prioritätsanspruch hinfällig sein. Die veröffentlichte Absicht sich mit einer Untersuchung zu beschäftigen ist im Vergleich zu mitgetheilten Resultaten für die Praxis wohl gegenstandslos; im Uebrigen kann eine mehrseitige Auffassung und Bearbeitung dieser Fragen nur wünschenswerth sein. Raum für Alle hat die Erde, auch auf dem Boden der Wissenschaft.

1) Man vergleiche auch: »Die Chinakultur auf Java von K. W. van Gorkom,« aus dem Holländischen von C. Hasskarl. Leipzig 1861.

Weisen diese Zahlen schon an und für sich eine allmähliche Abnahme der Bestände nach, so wird die ganze Bedeutung des Vorganges noch klarer bei der Erwägung, dass es gerade die chininreichen Rindensorten sind, welche immer mehr vom Markte verschwinden. — Es ist schon oft versucht worden, das kostspielige Chinin durch Benutzung ähnlich wirkender Mittel entbehrlicher zu machen, man ist aber immer wieder auf dieses segensreiche Geschenk der Natur zurückgekommen, und lässt sich wohl erwarten, dass die neueren Arbeiten über das Wesen seiner Wirkung noch zu einer allgemeineren Anwendung und daher weiteren Steigerung des Verbrauches führen werden. Der Preis, welchen die französische Academie auf die künstliche Darstellung des Alkaloides gesetzt hat, dürfte trotz der Fortschritte der heutigen Naturwissenschaften und der Prophezeiung hoffnungsreicher Chemiker, welche die Auffindung der Synthese des Chinins in eine nahe Zukunft verlegen, wohl noch für eine geraume Zeit ungelöst bleiben; um so mehr würden die Physiologen und Pharmakologen in der rationellen Bearbeitung der zuletzt besprochenen Aufgabe ein dankbares Feld finden.

Frankfurt a. M. den 26. Nov. 1869.

Anmerkung. In dem Octoberheft von Virchow's Archiv (1869) findet sich eine fleissige Arbeit von E. Unruh »über die Stickstoffausscheidung bei fieberhaften Krankheiten«, besonders auch über den Einfluss des Chinins. Sie wurde mir erst während des Druckes meiner Untersuchungen bekannt, und so waren Erörterungen über die muthmasslichen Ursachen der theilweisen Abweichungen von U.'s Resultaten gegen die meinigen hier nicht mehr möglich.

Fig.1.

Fig.5.

Fig.2.

Fig.3.

Fig.4.