

Über die
Wirkung der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure (Atophan)
und des
2-Phenylchinolin-4-carbonsäureallylesters (Atochinol)
auf die
Ausscheidung einiger stickstoffhaltiger Körper im Urin



VON DER
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN
HOCHSCHULE IN ZÜRICH
ZUR ERLANGUNG
DER WÜRDE EINES DOKTORS
DER NATURWISSENSCHAFTEN
GENEHMIGTE
PROMOTIONSARBEIT
VORGELEGT VON
HERMANN HOTZ, DIPL. APOTHEKER
AUS **GOSSAU (ZÜRICH)**

Referent: Herr Prof. Dr. W. v. Gonzenbach.
Korreferent: Herr Prof. Dr. R. Eder.



290

ZÜRICH □ 1922.
Diss.-Druckerei Gebr. Leemann & Co. A.-G.
Stockerstr. 64.

Leer - Vide - Empty

Es sei mir gestattet,

Herrn Privatdozent Dr. E. HERZFELD

für die Anregung zur vorliegenden Arbeit und für die Unterstützung bei der Ausführung, ferner

Herrn Prof. Dr. W. v. GONZENBACH

und

Herrn Prof. Dr. R. EDER

für das rege Interesse, das sie derselben entgegenbrachten, herzlich zu danken.

Leer - Vide - Empty

Übersicht.

	Seite
A. Einleitung	7
1. Übersicht über die wichtigsten, therapeutisch verwendeten Körper der Atophanreihe	7
2. Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiolog. Wirkung	19
3. Wirkungsmechanismus	22
4. Bisherige Kenntnisse über die Ausscheidungsprodukte nach Verabfolgung von Atophankörpern	22
B. Experimenteller Teil	26
I. Arbeitsmethoden	27
II. Versuche in vitro	39
in peptischer Verdauungsflüssigkeit mit Atophan und Atochinol	42
in tryptischer Verdauungsflüssigkeit mit Atophan und Atochinol	43
III. Versuche in vivo	44
1. am gesunden Menschen (Selbstversuche)	44
a) mit Atophan	46
b) mit Atochinol	46
2. an Patienten nach Verabreichung der Medikamente per os	50
a) mit Atophan	51
b) mit Atochinol	53
3. Vergleichende Versuche unter Anwendung verschiedener Applikationsmethoden am gleichen Patienten	56
4. Versuche bei percutaner Verabreichung von Atochinol unter Berücksichtigung verschiedener Salbengrundlagen	60
C. Zusammenfassung	65

Leer - Vide - Empty

A. Einleitung.

Die unerwartete Beobachtung von Nicolaier und Dohrn, daß die Einverleibung von 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure die Harnsäure-Ausscheidung steigert, bildete den Ausgangspunkt für zahlreiche Untersuchungen über den chemischen Mechanismus, welcher dieser Vermehrung der Harnsäure-Exkretion zu Grunde liegt.

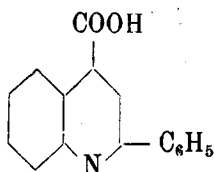
Da dem Atophan, d. h. der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure oder Phenylcinchoninsäure, wie sie auch bezeichnet wird, gewisse störende Eigenschaften anhaften, insbesondere widerwärtiger Geschmack und Reizwirkung auf den Magendarmkanal, die einer längern Anwendung hindernd im Wege stehen, so haben die Chemiker im Verein mit den Pharmakologen und Klinikern ganze Serien von Verbindungen hergestellt und auf ihre therapeutische Verwendbarkeit geprüft.

Im folgenden wird eine Übersicht über die wichtigsten Körper der Atophanreihe gegeben. Es sollen nicht sämtliche bisher untersuchten Verbindungen aufgezählt und beschrieben werden, sondern nur diejenigen aus jeder Gruppe, welche in der Therapie Anwendung gefunden haben oder sonst ein besonderes Interesse besitzen.

1. Übersicht über die wichtigsten therapeutisch verwendeten Körper der Atophan-Reihe.

Atophan (geschützter Name der Chemischen Fabrik auf Aktien, vorm. E. Schering, Berlin, für 2-Phenylchinolin-4-carbon-

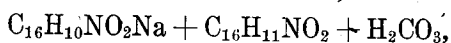
säure) kristallisiert in kleinen, farblosen Nadeln, die bei ca. 210° schmelzen und einen bitteren Geschmack haben. Sie sind in Wasser fast unlöslich, in Alkalien hingegen lösen sie sich leicht, ferner in heißem Alkohol, Aceton und siedendem Eisessig. Atophan besitzt die Formel:



und wurde schon 1887 von Döbner und Giesecke¹⁾ dargestellt.

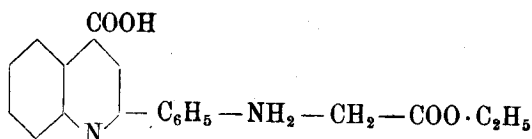
Iriphan, $(C_{16}H_{10}NO_2)_2Sr + 2\frac{1}{2} H_2O$, ist das Strontiumsalz der Phenylcinchoninsäure mit einem Strontiumgehalt von 14%. Die gelbstichigen Nadeln sind in kaltem Wasser schwer, in heißem leicht löslich.

Atophan-Natrium-karbonat,



soll den Magen wenig belästigen.²⁾

Atophan-Glykokolläthylester „Schering“



stellt hellgelbe Nadelchen dar vom Schmp. 135°, mäßig löslich in Wasser, leicht in heißem Alkohol, heißem Eisessig, Benzol, Toluol, Chloroform.³⁾

Von der Chemischen Fabrik auf Aktien, vorm. E. Schering, Berlin, wurde der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäurechininester⁴⁾ dargestellt v. Schmp. 166—170°, leicht löslich in Alkohol, Chloroform, heißem Aceton und Benzol, unlöslich in Wasser.

¹⁾ V. Meyer u. P. Jacobson, II. Bd., 1007.

²⁾ Pharm. Zentralhalle, Bd. 57, p. 735.

³⁾ Pharm. Zentralhalle, Bd. 57, p. 735.

⁴⁾ Chemisches Centralblatt 1922, No. 1, pag. 59.

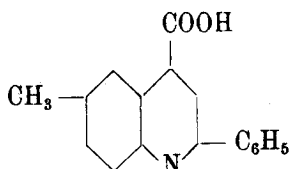
Der 6-Methyl-2-phenylchinolin-4-carbonsäurechininester vom Schm. 166—168° zeigt die gleichen Löslichkeitsverhältnisse.

Diese Verbindungen finden therapeutische Anwendung und erwiesen sich insbesondere bei Malariafällen als dem Chinin überlegen.⁵⁾

Eine weitere salzartige Verbindung wurde dargestellt aus Phenylcinchoninsäure mit Hexamethylentetramin.⁶⁾

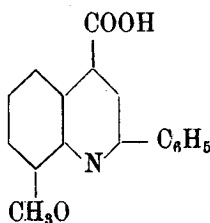
Von den im Chinolinkern substituierten Atophanen und Derivaten seien folgende erwähnt:

Paratophan „Schering“ (2-Phenyl-6-methylchinolin-4-carbonsäure, Stammsubstanz für Novatophan).



gelbliches Kristallpulver vom Schmp. 204—205°; in den physikalisch-chemischen Eigenschaften dem Atophan ähnlich.⁷⁾

Es ist jedoch geschmackfrei, wie das Isatophan „Schering“ (2-Phenyl-8-methoxychinolin-4-carbonsäure)



Citronengelbes, geschmackloses Pulver vom Schmp. 216°, unlöslich in Wasser, leicht löslich in Alkohol und Alkalien.⁸⁾

⁵⁾ Chemisches Centralblatt 1922, No. 1, pag. 59. D. R. P. 341 113, Kl. 12 p.

⁶⁾ D. R. P. a. C. 20 870, Kl. 12 p.

⁷⁾ Pharm. Centralhalle, Bd. 57, 735.

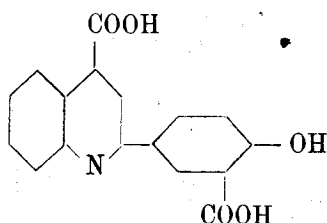
⁸⁾ Pharm. Centralhalle, Bd. 57, 736.

W. Weintraud und A. Bendix⁹⁾¹⁰⁾ haben Paratophan und Isatophan klinisch geprüft. Beide Präparate haben sich in ihren Wirkungen mit dem Atophan identisch erwiesen, zeichnen sich aber durch bessern Geschmack aus. Vergleiche auch¹¹⁾.

Die bisher besprochenen Verbindungen besitzen die Eigenschaft, die Harnsäureausscheidung zu steigern, wobei sich der Harn durch Niederschläge von Harnsäure und Uraten trüben kann.

Die im Phenylrest substituierten Atophane, von denen interessanterweise nur die Verbindungen in O-Stellung wirksam sind, besitzen atophanähnliche Wirkungen, haben aber keinen bitteren Geschmack und reizen die Magenschleimhaut nicht. Zudem wirken sie antiseptisch. Sie sind Plasmagifte, ähnlich dem Chinin.¹²⁾

In die Therapie eingeführt wurde das Hexophan „Hoechst“ (2,4'-Oxyphenylchinolin-4,3'-dicarbonsäure)



Ockergelbes, geruchloses Pulver vom Schmp. 283—284°, unlöslich in Wasser, schwer löslich in Alkohol, Methylalkohol, leicht löslich in Alkalien.¹³⁾

Hexophan soll besonders bei rheumatischen Affektionen wirksam sein durch seinen Salicylsäurerest.¹⁴⁾

Es ist in der löslichen Form seiner Natriumverbindung für Injektionszwecke in Vorschlag gebracht worden.

⁹⁾ W. W., Weitere klinische Erfahrungen mit Atophan nebst Bemerkungen über Gicht- und Harnsäure-Diathese. Therap. Monatsh., Januar 1912.

¹⁰⁾ A. Bendix, Zur Behandlung des Gelenkrheumatismus mit Atophan. Therapie der Gegenwart, Juli 1912.

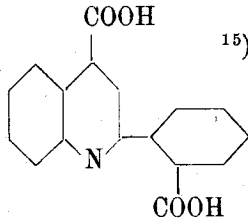
¹¹⁾ G. Züelzer, Über die Diagnose der Gicht durch Atophan. Berl. klin. Wochenschr. 1911, No. 47.

¹²⁾ Pharm. Centralhalle, Bd. 57, 750.

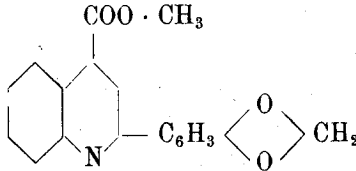
¹³⁾ Pharm. Centralhalle, Bd. 57, 751.

¹⁴⁾ Amerik. Pat. 1 075 171, 7. Okt. 1913. A. Thiele und G. Wichmann.

L y t o p h a n „Kahlbaum“ ist 2-Phenylchinolin-4,2'-dicarbon-
säure, ein feinkristallinisches, hellgelbes Pulver, geruch- und
fast geschmacklos; wasserunlöslich, schwer löslich in organischen
Lösungsmitteln, leicht in Alkalien.



S y n t h a l i n „Agfa“ ist der Methylester des Piperonyl-
atophans,

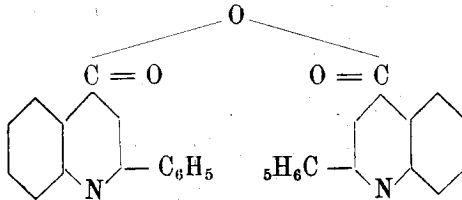


der geruch- und geschmacklos und wasserunlöslich ist.

Die als Diatophane zu charakterisierenden Verbindungen
sollen dadurch ausgezeichnet sein, daß trotz Erhöhung der Harn-
säureausscheidung eine Niederschlagsbildung von Uraten nach
ihrer Anwendung nicht erfolgt.¹⁶⁾

Sie sind gedacht entweder als

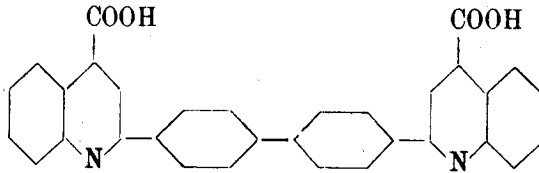
a) Säureanhydride:



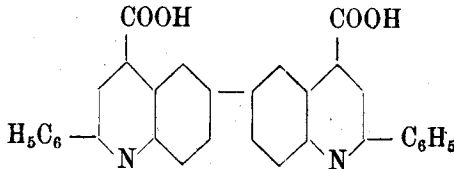
¹⁵⁾ Vierteljahrsschrift f. prakt. Pharm. 1921, S. 58.

¹⁶⁾ Pharm., Centralhalle, Bd. 57, 738.

- b) Als Diatophane, zusammengeschweißt am Phenylkern:



- c) Als Diatophane, in denen die beiden Chinolinkerne zusammengetreten sind:

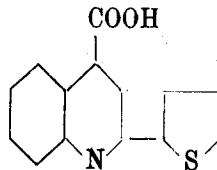


Auch den durch Ersatz des Phenyls durch Naphthyl erhaltenen Naphthylcinchoninsäuren schreibt man die gleichen Wirkungen zu.¹⁷⁾ Da sie sich bisher noch kaum in die Therapie eingeführt haben, mag dieser Hinweis genügen.

Aus dem gleichen Grunde können die Verbindungen der Phenylcinchoninsäure mit Antipyrin übergangen werden, sowie auch die verschiedenen Tanninverbindungen, in denen der bittere Geschmack und die Reizwirkung auf den Magen beseitigt ist.

In der Erwartung, durch den Eintritt einer schwefelhaltigen Gruppe eine Verstärkung der antiphlogistischen und analgetischen Wirkung zu erzielen, wurde von der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel eine

Thienylchinolincarbonensäure dargestellt.¹⁸⁾



¹⁷⁾ Pharm. Centralhalle, Bd. 57, 739.

¹⁸⁾ Hartmann und Wybert, Über eine Thienylchinolincarbonensäure. Helv. Chim. Acta 1921, 2. Bd., 60—63.

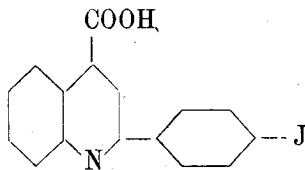
Sie stellt gelbe Blättchen vom Schmp. 211° dar, die schwerlöslich in Wasser, ziemlich leicht in heißem Alkohol und leichtlöslich in Alkalien sind.

Die erwarteten Eigenschaften traten auf. Sie treten jedoch vor einer andern Erscheinung zurück, die dem Atophan nicht eigen ist. Wenn man nämlich die Säure verfüttert oder als lösliches Salz in die Blutbahn einspritzt, so wird das Versuchstier in kurzer Zeit violett-rot gefärbt, und der Harn nimmt die Farbe einer konzentrierten Kaliumpermanganatlösung an. Diese Färbung erstreckt sich auch auf die innern Organe. Dabei scheinen jene Stellen für die Ablagerung des Farbstoffes bevorzugt zu sein, die der Gicht am leichtesten zugänglich sind. Die Konstitution des Farbstoffes konnte noch nicht ermittelt werden.

Die Ester der Thienylchinolincarbonsäure zeigen die gleiche Eigenschaft.

Von halogenhaltigen Verbindungen besitzen nur die mit Jod einiges Interesse. Die Jodkomponente soll die therapeutische Wirkung steigern. Sie sind geschmacklos.¹⁹⁾ Das Halogen kann in den Phenylrest oder in den Chinolinkern eintreten. Bis jetzt scheint nur in Amerika eine jodhaltige Phenylchinolincarbonsäure in den Handel gekommen zu sein. Angaben darüber, welche der drei nachstehenden Verbindungen sie repräsentiert, waren nicht zu erhalten.

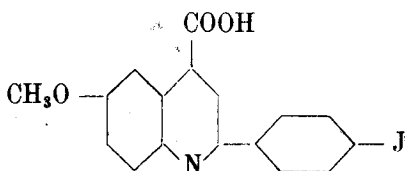
2,4'-Jodphenylchinolin-4-carbonsäure:



Kristalle vom Schmp. 249—250°, löslich in heißem Alkohol, Aceton, Benzol und Chloroform.

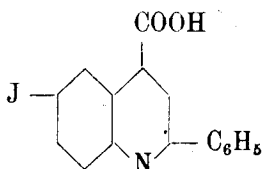
¹⁹⁾ Pharm. Centralhalle, Bd. 57, 749.

6-Methoxy-2,4'-jodphenylchinolin-4-carbonsäure:



Schmp. 285°, schwerlöslich in heißem Alkohol und kochendem Aceton, Benzol und Chloroform.

6-Jod-2-phenylchinolin-4-carbonsäure:



Schmp. 249—250°, leichtlöslich in heißem Alkohol, Methylalkohol, Eisessig, schwerer in heißem Chloroform und sehr schwer löslich in kochendem Benzol.

Die Sulfophenylchinolincarbonsäuren zeichnen sich durch angenehm säuerlichen Geschmack aus und sind in warmem Wasser löslich.²⁰⁾ Die Stellung der Sulfogruppe ist nicht bekannt. Obgleich sie die Harnsäureausscheidung nicht steigern, sollen auch sie bei Gicht Verwendung finden können.

Die hydrierten Atophane sind keine Gichtmittel mehr, d. h. sie scheiden keine Harnsäure aus, steigern hingegen die Reflexbarkeit und werden benützt gegen gewisse Lähmungen.²¹⁾

Angeführt seien das Tetrahydro-Atophan und das Dekahydro-Atophan.

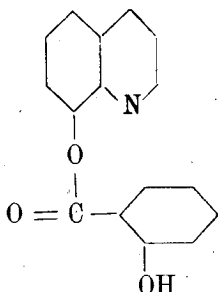
Die Oxychinolinderivate, die keine COOH-Gruppe im Chinolinkern und keinen Phenylrest mehr enthalten, besitzen ebenfalls keine harnsäureaustreibende Wirkung, hingegen begünstigen sie den Abbau im Organismus zu Allantoin.²²⁾

²⁰⁾ Pharm. Centralhalle, Bd. 57, 570.

²¹⁾ J. Herzog, Berlin, Ber. der Deutsch. Pharm. Ges., Heft 3, 1922.

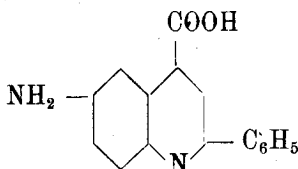
²²⁾ Pharm. Centralhalle, Bd. 57, 795.

Ein Vertreter ist das Aguttan, O-Oxychinolinsalizylsäure-Ester, 6-seitige Tafeln vom Schmp. 107°, unlöslich in Wasser, fast geschmacklos.

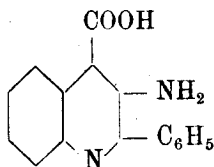


Auch den Aminophenylchinolincarbonsäuren fehlt die Eigenschaft der Harnsäureexkretion. Es soll ihnen aber der Vorteil zukommen, daß sie Verwendung finden können bei Patienten, die zu Uratkonkrementbildung veranlagt sind.²³⁾

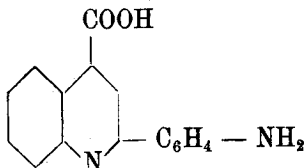
Die Aminogruppe kann 1. in den Chinolinkern eintreten und zwar a) in dessen Benzolkern:



oder b) in dessen Pyridinkern:



oder 2. in die Phenylgruppe eintreten:



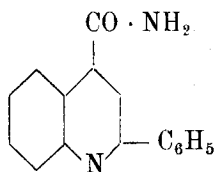
²³⁾ Pharm. Centralhalle, Bd. 57, 570.

Diese oder jene Aminophenylchinolincarbonsäuren lassen sich durch Kuppelung mit Formaldehydbisulfit oder Formaldehydsulfoxylat^{23a)} in lösliche Verbindungen umwandeln.

Zur Verbesserung des Geschmacks und zur Beseitigung der Reizwirkung hat man auch Amide der Phenylcinchoninsäure dargestellt.

Als Beispiel sei hier angeführt:

2-Phenylchinolin-4-carbonsäureamid.



Farblose Nadeln vom Schmp. 199°. ²⁴⁾

Daraus hat man Tannate hergestellt, um die Eigenschaften noch günstiger zu gestalten.

Während den Amid der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure die Eigenschaft der Steigerung der Harnsäure-Ausscheidung verblieben ist, fehlt diese den Amid und Arylamid der 2-Piperonylchinolin-4-carbonsäure; doch wurden solche Verbindungen empfohlen bei Gichtikern mit Nephrolithiasis resp. Uratkoliken.

Beide Gruppen sollen auf akute Arthritis urica günstig wirken. ²⁵⁾

Zur Beseitigung des unangenehmen Geschmacks und zur Einschränkung der störenden Nebenwirkungen hat man sich endlich auch der Veresterung der Carboxylgruppe der Phenylcinchoninsäure bedient.

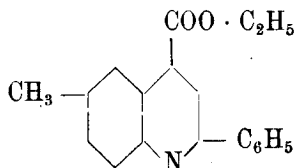
Der Methyl-phenylchinolincarbonsäureäthylester (also der Äthylester des Paratophans) wurde eingeführt, weil er ganz frei von unangenehmem Geschmacke ist. Er ist im Handel unter der vorgeschützten Bezeichnung Novatophan

^{23a)} D. R. P. 292 393. — D. R. P. 287 216.

²⁴⁾ Pharm. Centralhalle, Bd. 57, 791.

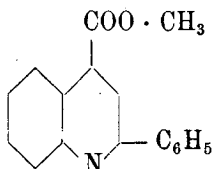
²⁵⁾ Pharm. Centralhalle, Bd. 57, 792.

„Schering“, gelblich-kristallinisches, weißes Pulver vom Schmelz-



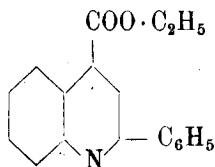
punkt 74—76°. Es ist in Wasser unlöslich, hingegen löst es sich leicht in Alkohol und Benzol. Klinische Literatur.^{26) 27)}

Kurze Erwähnung verdient der Methyl ester der Phenylcinchoninsäure, der während des Krieges unter der Bezeichnung Novatophan K in den Handel gebracht wurde, da wegen des Fehlens von p-Toluidin der Methylphenylcinchoninsäure-aethylester nicht mehr hergestellt werden konnte.²⁸⁾



Fast farblose Blättchen vom Schmp. 61°.

Der Atophan-aethylester wurde unter der Bezeichnung Acitrin in den Arzneischatz eingeführt:



gelbliches, geruchloses Pulver vom Schmp. 60—61°, schwerlöslich in Wasser, leichter in Alkohol, Äther, Benzol und Chloroform. Er ist geschmackfrei.²⁹⁾

²⁶⁾ A. Bendix, Zur Behandlung des Gelenkrheumatismus mit Atophan. Therap. der Gegenwart. 1912.

²⁷⁾ Friedeberg, Über Atophanwirkung bei Gicht und Gelenkrheumatismus. Fortschr. der Mediz. 1913, No. 12.

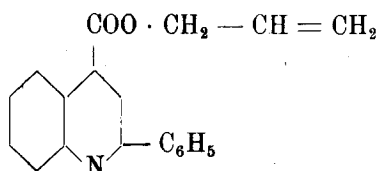
²⁸⁾ Klemperer, Therapie der Gegenwart 1920, 240.

²⁹⁾ Pharm. Centralhalle, Bd. 57, 769.

Bei Verabreichung von Acitrin soll es selten zu Uratausscheidungen kommen, so daß Nierensteinkoliken ausbleiben.³⁰⁾

Nach M. Dohrn besitzt Acitrin keine antiphlogistische Wirkung.³¹⁾

Ein besonderes Interesse besitzt der Allylester der Phenylcinchoninsäure, „Atochinol“, von der Formel:



der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel. Die bei 30° schmelzende Substanz stellt blaßgelbe Kristalle dar, die in fetten Ölen und in Aether leicht, in Alkohol schwer löslich sind. In Wasser sind sie unlöslich; sie besitzen einen aromatischen Geschmack.^{32) 33)}

Die pharmakologische und klinische Prüfung dieser Verbindung hat die nicht ohne weiteres vorauszusehende Tatsache ergeben, daß die Vereinigung der ungesättigten Allylgruppe mit dem Molekül der Phenylchinolincarbonensäure nicht nur den bitteren Geschmack und die störenden Reizwirkungen auf den Verdauungstractus aufhebt, sondern der Substanz überdies die wertvolle Eigenschaft der Lipoidlöslichkeit verleiht. Diese Eigenschaft fördert die Aufnahme des Phenylchinolinsäureallylesters in die Zelle.

Die durch Einführung der Allylgruppe hervorgerufene Lipoidlöslichkeit steigert auch die analgetische Wirkung der Phenylcinchoninsäure, sodaß, wie bei andern Allylverbindungen, zur Schmerzlinderung kleinere Gaben genügen, als dies bei analogen gesättigten Verbindungen der Fall ist.

³⁰⁾ G. Piutrella, Deutsche Med. Wochenschr. 1913, 359.

³¹⁾ M. Dohrn, Therapie der Gegenwart 1913, 196.

³²⁾ Dr. Uhlmann und Dr. Burow, Schweiz. Mediz. Wochenschr. 1921, No. 18.

³³⁾ Dr. P. Roethlisberger, Revue médic. de la Suisse Romande, No. 3, 172, 1920.

Über das Zustandekommen der Erhöhung des analgetischen Effektes kann man sich verschiedene Vorstellungen machen, je nachdem man mehr eine physikalische oder eine chemische Anschauung bevorzugt. Hält man sich an die Meyer-Overton'sche Arbeitshypothese, so wird man annehmen können, daß die Eigenschaft der Lipidlöslichkeit die Neurotropie gesteigert, resp. sie erzeugt hat.

Im Sinne der Ehrlich'schen Seitenkettentheorie kann man sich den Mechanismus der Wirkung dagegen so vorstellen, daß der Allylrest infolge seines ungesättigten Charakters als verankerungsfähige Gruppe fungieren kann, welche die Verbindung zwischen der Phenylcinchoninsäure einerseits und den Nervenzellen andererseits herstellt.

2. Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung bei den Atophankörpern.

Von prinzipieller Bedeutung sind die Untersuchungen von Ciusa und Luzzatto³⁴⁾ über den Zusammenhang zwischen der Konstitution der Verbindungen und ihren physiologischen Wirkungen. Nach den genannten Autoren basiert die pharmakologische d. h. harnsäureaustreibende Wirkung der Phenylcinchoninsäure in erster Linie auf der in α -Stellung (2-Stellung) befindlichen Phenylgruppe. Der Chinolincarbonsäure fehlt die Wirkung.

Das Phenyl kann ohne Beeinträchtigung der Wirkung durch den Naphthylrest ersetzt werden, während die Substitution des Phenyls durch Alkyle die Wirkung stark abschwächt oder sogar aufhebt.

Der Eintritt von OCH_3 (Methoxyl) oder NH_2 in die Stellung 6 wirkt gleichfalls ungünstig, in der Stellung 8 ist eine Schädigung nicht zu beobachten.

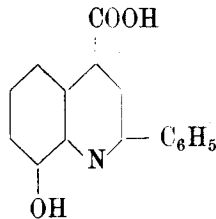
³⁴⁾ Ciusa und Luzzatto, *Atti Rendic. Accad. dei Lincei Roma* (5) 22, I, S. 305 (1913).

Die Einführung der $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ oder der $-\text{OCH}_3$ -Gruppe in den Phenylkern vermindert die Harnsäure-Ausscheidung.

Halogene (Jod) in das Molekül eingeführt, bleiben ohne Einfluß, während die Sulfogruppe und noch stärker die Aminogruppe die Wirkung herabsetzen.

Die Hydrierung der Phenylcinchoninsäure verändert ihre Eigenschaften in eigentümlicher Weise. Während die Phenylcinchoninsäure selbst das Kaltblüterherz schädigt, hat das hydrierte Molekül diese Wirkung nicht mehr. Es erregt dagegen am Kalt- und Warmblüter die Spinalnerven.³⁵⁾

Die charakteristische Wirkung (Steigerung der Harnsäure-Exkretion) erfolgt vor dem Eintritt der Oxydation im Organismus zu Oxyphenylchinolincarbonsäure:



Gelbe Nadeln vom Schmp. 245° , welche dem Harn die Eigenschaft der Ehrlich'schen Diazoreaktion verleihen.³⁶⁾

Wird der Pyridinring reduziert, so geht die Wirkung teilweise verloren.³⁷⁾

Untersuchungen über die Konstitution und Wirkung hat auch L. Rotter³⁸⁾ ausgeführt, die folgende Resultate zeitigten:

Die 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure wirkt, im Gegensatz zum Warmblüter, am Kaltblüter schon in geringen Dosen deutlich toxisch. Die Angriffspunkte bieten das Zentralnervensystem und besonders der nervöse Apparat des Kaltblüterherzens, die beide durch das Atophan gelähmt werden.

³⁵⁾ Pohl, Z. f. experim. Pathol. u. Ther., Bd. 19, S. 198, 1917.

³⁶⁾ Dohrn, M., Bioch. Zeitschr. 43, 240 (1912).

³⁷⁾ Luzzatto und Ciusa, Arch. di Farmacol. speriment., Bd. 16, S. 6.

³⁸⁾ Rotter, Luise, Zur Kenntnis des Atophans und einiger Atophan-Derivate. Zeitschr. f. experim. Path. und Therap., Bd. 19, pag. 176—197 (1917).

Für die Giftigkeit des Atophans ist das Vorhandensein der Phenylgruppe im Chinolinkern verantwortlich zu machen, da sich die Cinchoninsäure als nahezu unwirksam erwiesen hat. Was das Verhalten der verschiedenen Atophanderivate anbetrifft, so hängt der Grad der Wirksamkeit von der Substitution am Chinolinkern einerseits, am Benzolring andererseits ab. So wird durch Substitution einer zweiten Phenyl-, einer Aethyl-, Amino- oder Hydroxylgruppe (nicht Methyl) im Chinolinkern die Atophanwirkung deutlich abgeschwächt, durch Substitution am Benzolring hingegen erhöht, wie Versuche mit 2-p-Tolyl-, 2-p-Aethylphenyl-, 2-o-oxyphenyl-, 2-m-oxyphenyl- und 2-p-chlorphenylchinolin-4-carbonsäure zeigen. Die Ungiftigkeit des Hexophans beruht auf der Anwesenheit einer zweiten —COOH-Gruppe.

Weitere Versuche von Rotter sprechen dafür, daß die Einverleibung des Atophans im Organismus eine erhöhte Oxydation bewirkt, durch die eine größere Menge von Purinbasen zu Harnsäure und gleichzeitig das Atophan zur Oxyphenylchinolin-carbonsäure oxydiert wird, und daß es durch letztere erst sekundär zur vermehrten Harnsäure-Ausscheidung kommt.³⁹⁾

E. Starkenstein⁴⁰⁾ stellt fest, daß die antiphlogistische Wirkung unabhängig ist von der Temperaturherabsetzung und von der Zentrallähmung. Sie hängt auch nicht mit einer lähmenden Wirkung auf den Sympaticus zusammen, oder wie bei Calciumsalzen, mit Gefäßdichtung, sondern ist wahrscheinlich der Ausdruck einer den Stoffwechsel und damit die Reizbarkeit aller Zellen herabsetzenden Protoplasma-Wirkung. Es ergaben sich mancherlei Übereinstimmungen in den Wirkungen des Atophans und der Calciumsalze.

³⁹⁾ Chem. Central-Blatt 1918, Bd. 3, p. 929.

⁴⁰⁾ E. St., Über die Wirkung des Atophans. Bioch. Zeitschr., Bd. 106, pag. 172—189.

3. Wirkungsmechanismus der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure.

Über den Wirkungsmechanismus der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure herrscht heute, trotz der sehr großen Zahl von diesbezüglichen Untersuchungen, noch nicht vollständige Klarheit. Besonders zwei Ansichten, die kurz erwähnt seien, stehen sich gegenüber.

Nach Weintraud⁴¹⁾ soll die Vermehrung der Harnsäure im Harn nach Atophan-Darreichung hauptsächlich durch eine Änderung der Nierentätigkeit zustandekommen, indem die Niere für Harnsäure durchlässiger wird ohne Zunahme der im Organismus vorhandenen Harnsäure.

Umgekehrt hält Starkenstein⁴²⁾ gerade eine solche Zunahme für die Hauptursache. Nach Starkenstein beschleunigt Atophan den Purinstoffwechsel derart, daß unter dieser Einwirkung zum Zerfall reifes Nucleinmaterial schneller zum Abbau und zur Ausscheidung gelangt.

4. Bisherige Kenntnisse über die im Harn erscheinenden Ausscheidungsprodukte nach Verabreichung von Atophankörpern.

Da in der vorliegenden Arbeit Untersuchungen über die Ausscheidungsprodukte nach Atophan- und Atochinol-Verabreichung angestellt wurden, so seien endlich einleitend noch die zugänglichen Literaturangaben über Klinische und Tierversuche angeführt und zwar nur diejenigen, die sich bestimmt darüber ausdrücken, ob neben Harnsäure noch weitere Stoffe erhöht ausge-

⁴¹⁾ Weintraud, Therapie der Gegenwart 97 (1911). Therap. Mschr. 21 (1912).

⁴²⁾ Starkenstein, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 65, S. 177 u. 196 (1911).

schieden werden oder nicht. Farbenreaktionen und Geruchsveränderungen des Atophanharnes sollen nicht berücksichtigt werden, hingegen seien noch klinische Arbeiten angeführt, die von weiteren Eigenschaften des Atophans berichten.

Nicolaier und Dohrn⁴³⁾ berichten in ihrer ersten bahnbrechenden Arbeit über Atophan, daß der Gehalt des Harnes an Stickstoff und Purinbasen-Stickstoff, sowie die Zahl der weißen Blutkörperchen keine Veränderungen zeigten und daß der Harn, selbst nach Dosen von 0,25 Gramm Atophan, mehr oder weniger trübe gelassen wurde. Untersuchungen ergaben, daß diese Trübung von Uraten und Harnsäure herrührt. Nach Zusatz von Alkalien oder durch Erwärmen verschwand sie.

W. Weintraud⁴⁴⁾ bestätigte diese Beobachtungen.

E. Starkenstein⁴⁵⁾ konstatierte in Untersuchungen an Hunden neben einer Steigerung der Harnsäure-Ausscheidung eine bedeutende Verminderung der Allantoin-Ausscheidung. Beim Vogel war unter dem Einfluß von Atophan die Harnsäure-Ausscheidung nicht vermehrt, sondern im Gegenteil stark herabgesetzt; hingegen stiegen dafür die Harnstoffwerte.

K. Fromherz⁴⁶⁾ kam zu gegenteiligen Resultaten an Hunden.

A. Schittenhelm und J. Schmid⁴⁷⁾ beobachteten beim Hunde nach Atophan-Darreichung eine erhöhte Harnsäure- und gleichzeitig eine sehr intensive Steigerung der Stickstoff-Ausfuhr.

W. Skorzewski und J. Sohn⁴⁸⁾ konstatierten, daß die Neutralschwefel-Ausscheidung beim Gesunden und Kranken in der

⁴³⁾ Artur Nicolaier und Max Dohrn, Über die Wirkungen von Chinolincarbonensäuren und ihrer Derivate auf die Ausscheidung der Harnsäure. Deutsch. Archiv f. klin. Medizin, Bd. 93 (1918).

⁴⁴⁾ W. W., Die Behandlung der Gicht mit Phenylcinolin-carbonsäure nebst Bemerkungen über die diätetische Therapie der Krankheit. Therapie der Gegenwart, März 1911.

⁴⁵⁾ E. St., Archiv f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 65, S. 177 (1911).

⁴⁶⁾ K. F., Zur Kenntnis der Wirkungsweise der Phenylcinchoninsäure auf den Purin-Stoffwechsel des Hundes. Bioch. Ztschr., Bd. 35.

⁴⁷⁾ A. Sch. und J. Sch., Die Gicht und ihre Therapie mit besonderer Berücksichtigung der Diätetik. Sammlg. zwangloser Abhandlg. aus dem Gebiete der Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Bd. 2, Heft 7.

⁴⁸⁾ W. Sk. und J. S., Über das Verhalten des Atophans im Organismus. Wiener Wochenschr. No. 16 (1912).

Atophan-Periode größer war als vorher; beim Gichtiker am größten.

Mit steigender Harnsäure-Ausscheidung wurde eine Retention der Chloride festgestellt. Ferner beobachteten sie, daß der peptidgebundene N, die Aminosäuren, das Ammoniak und der Harnstoff durch das Atophan nicht beeinflusst wurden.

E. Starckenstein und W. Wiechowski⁴⁹⁾ konstatierten, daß der Purin-Stoffwechsel sowohl beim Säugetier als auch beim Menschen unter dem Einfluß des Atophans eine deutliche Einschränkung erfährt, die sich beim Säugetier in einer Herabsetzung der Allantoin-Ausscheidung, beim Menschen in einer Herabsetzung der Harnsäure-Ausscheidung in der Nachperiode äußerte.

Sie konstatierten ferner, daß es beim Frosch, bei der Maus, der Katze, sowie beim Hunde und Kaninchen unter der Atophanwirkung zu leichten Krämpfen und Paresen, ja sogar zu einem eigenartigen, komatösen Krankheitsbild komme.

Im weitern trat nach Atophan-Injektionen Miosis auf. Nach subkutaner Injektion sank beim Kaninchen und beim Hunde die normale Temperatur um einige Grade (antipyretische Wirkung) und nach Einträufeln von Senföln ins Auge wurde nach vorheriger Atophan-Injektion die sonst bedingte Chemosis verhindert (antiphlogistische Wirkung).

Dohrn⁵⁰⁾ fand die antiphlogistische Wirkung des Atophans vollauf bestätigt, hingegen kommt diese Wirkung den Estern der Phenylchinolincarbonensäure **nicht zu**.

Viktor C. Myers und John A. Killian⁵¹⁾ beobachteten, daß Atophan, das in Amerika Cinchophen genannt wird, und Novatophan, das erst Neocinchophen hieß und jetzt Tolysin genannt wird, bei über 50 Patienten und bei

⁴⁹⁾ E. St. und W. W., Über die Pharmakologie des Atophans. Prager Med. Wochenschr., 16. Januar 1913.

⁵⁰⁾ M. Dohrn, Über die entzündungswidrige Eigenschaft des Atophans und einiger anderer Karbonsäuren. Therapie der Gegenwart, H. 5 (1913).

⁵¹⁾ V. C. M. und J. A. K., Untersuchungen über den Einfluß von 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure und den Äthylester von p-Methyl-phenyl-chinolin-carbonsäure auf die Nieren-Sekretion. Journ. Pharm. and Exp. Therapeutics 18, 213—220, Oktober 1921.

Versuchstieren die bekannte Vermehrung der Harnsäure-Ausscheidung und Abnahme der Harnsäure im Blut bewirke. Bei sechs Patienten nahm auch meist der Blut-Harnstoff-N ab, während das Blutkreatinin sich nicht änderte.

Atophan und Novatophan steigern, wie die Salicylate, die gesamte Nierentätigkeit.

B. Experimenteller Teil.

Als während der Grippe-Epidemie in den Jahren 1918/1919 am Kantonsspital Zürich den nicht pneumonischen Grippepatienten häufig Atophan verordnet wurde, war es von Interesse, nähere Untersuchungen darüber anzustellen, warum diese allgemein als harnsäureaustreibend betrachtete Substanz mit oft gutem Erfolge angewandt wurde.

Es drängte sich die Frage auf, ob Atophan nicht nur die Ausscheidung von Harnsäure, sondern auch die anderer N-haltiger Körper bewirke.

In diesen Zeitpunkt fällt die Darstellung des Allylestere der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel. Die Substanz, die inzwischen unter der Bezeichnung „Atochinol“ im Handel erschienen ist, wurde zum Vergleiche mit Atophan in den Bereich der Untersuchungen gezogen. Es bestand die Möglichkeit, einerseits durch den Unterschied der beiden Körper in ihrer chemischen Beschaffenheit, einen bescheidenen Beitrag zur Frage der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung zu leisten, andererseits durch ihre Verschiedenheit in physikalischer Hinsicht für den einen oder andern Arzneikörper eine bis jetzt noch nicht benützte Applikationsform zu schaffen.

Um zu erfahren, ob nach Verabfolgung von Atophan oder Atochinol neben Harnsäure noch andere N-haltige Körper im Urin vermehrt ausgeschieden würden, sollten neben Harnsäurebestimmungen **Gesamt-N., Harnstoff-, Gesamtaminosäuren-, Tyrosin- und Kreatininbestimmungen** ausgeführt werden.

Der Stickstoff zeigt die Menge der sämtlichen stickstoffhaltigen Körper an, welche die Zirkulation passiert haben und nicht im Organismus zurückbleiben, sondern durch die Nieren ausgeschieden werden.

Darunter können verschiedene Stoffe sein, und es ist deshalb wünschenswert zu wissen, welche Mengen aus dem Eiweiß stammen. In erster Linie zeigt dies die Bestimmung des Harnstoffes, des wichtigsten Endproduktes des Eiweißstoffwechsels.

In welcher Menge sich Aminosäuren, die Bausteine der Eiweißstoffe, ausscheiden, soll durch die Gesamtaminosäurebestimmung ermittelt werden.

Wir können nicht alle Aminosäuren einzeln quantitativ bestimmen, sondern wir müssen uns auf Methoden beschränken, die uns ermöglichen, gewisse herauszugreifen. Durch die Tyrosinbestimmung ermitteln wir eine Aminosäure, die in allen Eiweißkörpern vorkommt.

Als besonders interessantes Produkt des Nucleoproteidstoffwechsels ist die Harnsäure anzusehen. Der quantitative Nachweis ihrer vermehrten Ausscheidung nach Atophan und Atochinolgaben soll die Wirksamkeit dieser Präparate beweisen.

Als Beispiel eines im intermediären Eiweißstoffwechsel entstehenden Körpers soll endlich Kreatinin bestimmt werden.

I. Arbeitsmethoden.

Die Arbeitsmethoden wurden hauptsächlich mit Hinsicht auf ihre Genauigkeit einer kritischen Prüfung unterzogen. Es ist widersinnig, Analysenresultate mit 4 Dezimalen anzugeben, wenn die Methode nur eine Genauigkeit der Bestimmung auf eine oder zwei Dezimalen gestattet. Solche Angaben führen leicht zu falschen Schlüssen über die Exaktheit der Methoden. Es ist deshalb bei jeder Bestimmungsmethode angegeben, bis zu welcher Dezimale die Werte zuverlässig sind.

Zu beachten ist ferner, daß die nachfolgend als Prozentwerte bezeichneten Analysenresultate durchweg Gramme in 100 ccm Flüssigkeit bedeuten.

1. Gesamtstickstoffbestimmung.

Nach der Methode von Kjeldahl.

Durch Oxydation der organischen, N-haltigen Substanzen mit konzentrierter Schwefelsäure wird die organische Substanz zerstört und der Stickstoff quantitativ in Ammonsulfat übergeführt, aus dem das NH_3 durch Destillation mit Natronlauge ausgetrieben und durch Titration bestimmt wird.

Ausführung:

5 ccm Untersuchungsflüssigkeit werden in einem Kjeldahlzersetzungskolben mit 12 ccm konzentrierter reiner Schwefelsäure vermischt und als Katalysatoren etwas Kupfersulfat und Kaliumsulfat zugesetzt. Die Zerstörung der organischen Substanzen war bei den Verdauungsflüssigkeiten nach durchschnittlich $1\frac{3}{4}$ —2 Stunden, beim Urin nach durchschnittlich 2 Stunden vollendet. Nach Literaturangaben¹⁾ muß Hañn bei der N-Bestimmung nach Kjeldahl mindestens 3 Stunden gekocht werden. Kontrollversuche zeigten jedoch, daß bei der angewandten Methode die Zerstörung in durchschnittlich 2 Stunden vollendet war.

Nach der Zerstörung der organischen Substanzen wird die klare Lösung quantitativ mit reinem Wasser in einen Literkolben gespült, mit 60 ccm 30 %iger, reiner Natronlauge versetzt und sofort mit dem Destillationsrohr verbunden. Das Ende des Kühlrohres am Destillationsrohr wird in einem Erlenmeyer-Kolben in eine genau abgemessene Menge (50 ccm) $\frac{n}{10}$ -Schwefelsäure eingetaucht. Um das lästige Stoßen beim Kochen im Kolben zu verhindern, wird etwas Talk hinzugefügt. Sobald alles NH_3 überdestilliert ist, (nach ca. $\frac{3}{4}$ Stunden) wird die überschüssige $\frac{n}{10}$ -Schwefelsäure mit $\frac{n}{10}$ -Natronlauge unter Anwendung von 2—3 Tropfen einer 1 %-igen

¹⁾ Vergl. Neuberg, pag. 529.

Azolithminlösung als Indikator zurücktitriert. Aus der verbrauchten Schwefelsäure berechnet man den Stickstoff wie folgt:

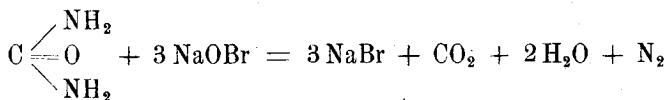
Angenommen, es seien 25 ccm $\frac{n}{10}$ -Schwefelsäure durch den aus 5 ccm Untersuchungsflüssigkeit entwickelten Ammoniak neutralisiert worden, so entsprechen diese 25 · 0,0014 Gramm Stickstoff. Somit enthält die Flüssigkeit Stickstoff in Prozenten:

$$5 : 25 \cdot 0,0014 = 100 : x \quad x = \frac{25 \cdot 0,0014 \cdot 100}{5} = 0,7 \% \text{ Stickstoff.}$$

Genauigkeit der Methode: Bei der Stickstoffbestimmung im Harn nach Kjeldahl kann man bei der vorbeschriebenen Arbeitsweise die Prozentzahlen mit 3 Dezimalen genau erhalten; die vierte Stelle ist unsicher. Beträgt dieselbe mehr als 5, so ist die dritte Stelle um eins zu erhöhen. Bei den praktisch nicht ganz genau bestimmbaren Tagesharnvolumina sind die N-Werte des Tagesharns höchstens auf zwei Dezimalen genau.

2. Harnstoffbestimmung.

Durch Oxydation des Harnstoffes mit Natriumhypobromit wird der Stickstoff frei gemacht und im Azotometer nach Lunge gemessen.¹⁾



Die bei der Zersetzung entstehende Kohlensäure wird durch überschüssige Natronlauge absorbiert.

In der Untersuchungsflüssigkeit müssen möglichst alle N-haltigen Körper außer Harnstoff entfernt werden. In der Phosphorwolframsäurelösung von der Zusammensetzung:

Phosphorwolframsäure, kristallisiert	50,0 g
Reine, konzentrierte Salzsäure	50,0 „
Destilliertes Wasser	400,0 „

besitzen wir ein Mittel, die Körper der Harnsäuregruppe außer Allantoin, ferner das Kreatinin, Eiweiß, Ammoniak und die Basen

¹⁾ Treadwell, Quantitative Analyse, II. Band.

des Harnes aus dem Urin zu entfernen.²⁾ Nicht gefällt werden hingegen außer Harnstoff Aminosäuren, Kreatin, Hippursäure, Oxalursäure, Oxyproteinsäuren und Allantoin.

Es hat sich herausgestellt, daß die Bromlauge von der Zusammensetzung:

Natronlauge 30—40 %	450 ccm
Brom	50 ccm

sich als sehr zweckmäßig erweist. Sie soll 3—4 Stunden nach der Herstellung durch Glaswolle oder Asbest klar filtriert werden.

Unmittelbar vor den Bestimmungen wurde im selben Apparat die N-Menge bestimmt, welche bei den bestehenden Verhältnissen von Temperatur- und Barometerstand von 1 ccm einer genau 1 %-igen Harnstofflösung entwickelt wurde.

Ein Haupterfordernis zur Erzielung brauchbarer Resultate besteht darin, daß sämtliche zur Verwendung gelangenden Apparate und Reagentien, sowie auch das Kühlwasser, mehrere Stunden vor der Bestimmung bei Zimmertemperatur gestanden haben, und daß vor und nach jeder Bestimmung die Temperatur die gleiche ist. Das Schüttelgefäß des Nitrometers wird nach der Oxydation mit Bromlauge, bei welcher eine wesentliche Temperaturerhöhung stattfindet, in ein Kühlgefäß gestellt, bis die Wassersäule im Meßrohr des Nitrometers eine konstante Höhe erreicht hat.

Ausführung: Von der Untersuchungsflüssigkeit wird 1 ccm mit 15 ccm Phosphorwolframsäure-Reagens versetzt und filtriert. Der Niederschlag wird gut ausgewaschen und das Filtrat mit 30 ccm Bromlauge oxydiert.

Vorgängig wird 1 ccm einer 1 %-igen, reinen Harnstofflösung mit 15 ccm Phosphorwolframsäure-Reagens versetzt und im Schüttelgefäß mit Bromlauge oxydiert.

Beispiel: Unter gleichen Bedingungen von Temperatur- und Barometerstand geben:

1 ccm 1 % Harnstofflös.	+ 15 ccm Phosph.-W.-S. b. d. Oxyd.	8,0 ccm N ₂
1 ccm Urin	+ 15 ccm " " " "	10,0 ccm N ₂

²⁾ Vergleiche Neuberg, S. 639.

Gesuchter Harnstoff in g = 0,01 : 8 = x : 10

$$x = \frac{0,1}{8} = 0,0125 \text{ g in 1 ccm oder } 1,25 \text{ \%}.$$

Genauigkeit der Methode: Die Methode erlaubt die Prozente Harnstoff im Harn auf eine Dezimale genau zu bestimmen. Beim Tagesharn können nur die ganzzahligen Werte Anspruch auf Genauigkeit erheben. Die Dezimalstellen sind unsicher.

3. Gesamtaminosäurenbestimmung.

Nach der kolorimetrischen Methode von E. Herzfeld^{3) 4)}

Emil Abderhalden hat gezeigt,⁵⁾ daß Aminosäuren, Polypeptide und Peptone mit einer wäßrigen Lösung von Triketohydrindenhydrat („Ninhydrin“ von Meister Lucius und Brüning, Höchst a. M.) in der Wärme eine violette bis tiefblaue Färbung geben. Die Empfindlichkeit der Reaktion ist groß; es genügen z. B. 0,0005 mgr Glykokoll, um nach dem Eindampfen in 20 ccm Alkohol noch eine deutliche Violettfärbung zu erzeugen. (1:40,000,000.)

E. Herzfeld benützte diese Reaktion zu einer kolorimetrischen Bestimmung. Als Vergleichslösung wählte er eine 1/100ige Glykokoll-Lösung. Es sind demnach die Gesamtaminosäuren ausgedrückt in Glykokoll.

Ausführung: 1 ccm neutrale Untersuchungsflüssigkeit (alkalische oder saure Flüssigkeiten müssen mit $\frac{n}{10}$ -Lauge, resp. $\frac{n}{10}$ -Säure neutralisiert werden) wird mit 20 ccm neutralem 90 %-igem Alkohol versetzt und auf dem Wasserbade während einiger Minuten zum Kochen erhitzt. Dadurch werden Eiweißkörper und andere Polypeptide ausgefällt. Von diesen wird in eine Porzellschale quantitativ abfiltriert und nachgewaschen. Dann werden 0,5 ccm einer 1 %-igen, wässrigen Ninhydrinlösung zugesetzt.

³⁾ Herzfeld, E., Bioch. Zeitschr., Bd. 59, 249, 1914.

⁴⁾ Herzfeld, E., Münchn. Med. Wochenschr. 1914, 1503.

⁵⁾ Abderhalden, Emil, Handb. der bioch. Arbeitsmethod. 1911, Bd. 5, 1912, Bd. 6.

Man verdampft auf dem Wasserbade zur Trockene und versetzt den Rückstand sogleich mit neutralem 90 %-igem Alkohol. Bei Gegenwart von Aminosäuren nimmt der Alkohol eine blaue bis violette Farbe an, die um so intensiver wird, je mehr Aminosäuren sich in Lösung befinden. Der alkoholische Auszug wird in einen graduierten Meßzylinder gegossen. Die Porzellanschale wird so oft mit kleinen Portionen 90 %-igem Alkohol nachgespült, bis dieser farblos bleibt. Man ergänzt die alkoholischen Auszüge im Meßzylinder, je nach der Farbenintensität, auf 20—50 ccm und mischt gut durch. Das Gesamtvolumen wird notiert. Nun vergleicht man diese Lösung im Kolorimeter v. Dubosq mit einer frischbereiteten 1‰-igen Glykokollvergleichslösung.

Die Vergleichslösung wird hergestellt, indem man 0,5 ccm einer 1‰-igen Glykokoll-Lösung (= 0,5 mgr. Glykokoll) mit 0,5 ccm 1 %-iger Ninhydrinlösung unter Zusatz von etwas 90 %-igem Alkohol auf dem Wasserbade eindampft. Der Verdampfungsrückstand wird, wie oben beschrieben, in Lösung gebracht und auf 50 ccm aufgefüllt.

Da Farbenintensität und Aminosäuregehalt annähernd proportional sind, stehen gefundene Schichtdicke und Gehalt an Aminosäuren im umgekehrten Verhältnis zueinander.

Beträgt der alkoholische Auszug z. B. 20 ccm, so bestimmen wir den Gehalt an Aminosäuren nach folgender Proportion:

$$A : B = x : a \quad x = \frac{A \cdot a}{B}, \text{ wobei}$$

A = die Schichtdicke der Vergleichslösung in mm,

B = " " " zu bestimmenden Lösung,

x = " Menge der gesuchten Aminosäuren in mg,

a = " " mg Aminosäuren (resp. Glykokoll) in der Vergleichslösung bedeuten.

Genauigkeit der Methode. Da bei der beschriebenen Methodik nur eine annähernde Proportionalität zwischen Farbenintensität und Gehalt an Aminosäuren besteht, darf die Methode keinen Anspruch auf große Genauigkeit erheben.

In Kontrollversuchen wurden beispielsweise bei den Prozentwerten statt 0,01 % nur 0,003 % und statt 0,07 % sogar 0,08 % und 0,09 % ermittelt.

Es ist also bei den Prozentwerten schon die zweite Dezimale, beim Tagesharn bereits die erste Dezimale ungenau.

Es kommt somit den Aminosäurewerten keine unbedingte Richtigkeit zu, sondern sie haben nur eine Bedeutung, insofern sie ziemlich große Differenzen von Aminosäuremengen anzeigen.

Diese Methode zur quantitativen Bestimmung von Aminosäuren ist die einzige bekannte, die einigermaßen vergleichbare Werte liefert.

4. und 5. Harnsäure- und Tyrosinbestimmungen.

Für die Harnsäure- und Tyrosinbestimmungen sind von O. Folin und W. Denis ⁶⁾ bzw. von O. Folin und A. Macallum ⁷⁾ kolorimetrische Methoden ausgearbeitet worden. Untersuchungen von E. Herzfeld und R. Klinger ⁸⁾ haben ergeben, daß die von oben genannten Autoren angegebenen Bestimmungen nicht einwandfrei sind, indem das bei diesen Methoden zur Verwendung gelangende Phenolreagens ⁹⁾ nicht nur mit Harnsäure allein, sondern auch mit Tyrosin eine Farbenreaktion gibt.¹⁰⁾ Herzfeld und Klinger haben die Methode zweckmäßig modifiziert. Sie bestimmen mit Hilfe einer Tyrosinvergleichslösung in der eiweißfreien Flüssigkeit kolorimetrisch Harnsäure plus Tyrosin, in einer andern Probe nach Zerstörung der Harnsäure das Tyrosin allein und ermitteln durch Subtraktion unter Berücksichtigung eines empirisch festgestellten Färbungsfaktors die Harnsäuremenge. Eiweißhaltige Untersuchungsflüssigkeiten sind stets vor der Bestimmung durch Hitze-koagulation zu enteiweißen. Dies muß in neutraler Lösung geschehen, die vorsichtig zum Kochen erhitzt und, sobald Koagulation des Eiweißes stattgefunden hat, tropfenweise mit verdünnter

⁶⁾ O. Folin und W. Denis, Journ. of biol. chem. 12, 245, 1912.

⁷⁾ O. Folin und A. Macallum, Journ. of biol. chem., Bd. 13, No. 3.

⁸⁾ Herzfeld, E., und Klinger, R., Bioch. Ztschr. 88, Heft 4, 283, IV, 18.

⁹⁾ Das Phenolreagens wird folgendermaßen dargestellt: 100,0 gr wolframsaures Natrium, 20,0 gr Phosphormolybdänsäure, 50 ccm 84%ige Phosphorsäure und 750 ccm Wasser werden 2—3 Stunden am Rückflußkühler gekocht und nach dem Abkühlen mit dest. Wasser auf 1000 ccm aufgefüllt.

¹⁰⁾ E. H. Hagenmacher. Inaug.-Diss. Zürich 1915.

Essigsäure bis zur schwach sauren Reaktion versetzt wird. Nachdem sich das Eiweiß zusammengeballt hat, wird noch heiß filtriert, was bei vollkommener Enteiweißung der Flüssigkeit rasch und vollständig klar erfolgt. Das Eiweiß wird mit heißem Wasser mehrmals ausgewaschen.

Das Enteiweißen ist unerlässlich, weil sich beim Zerstören der Harnsäure unter Zusatz von Natronlauge bedeutende Mengen Tyrosin aus dem anwesenden Eiweiß durch alkalische Hydrolyse bilden können.

Ausführung: a) 1 ccm eiweißfreie Untersuchungsflüssigkeit, resp. das nach obigem Verfahren enteiweißte Filtrat, wird in einem 100 ccm Maßkolben mit 10 ccm Phenolreagens umgeschüttelt und nach 5 Minuten mit 30 ccm kaltgesättigter Sodalösung versetzt. Nach ca. einer halben Stunde wird mit destilliertem Wasser auf 100 ccm aufgefüllt.

b) In einem zweiten ccm eiweißfreier Untersuchungsflüssigkeit wird vorerst im Reagensglase mit drei Tropfen 3 %-iger Wasserstoffsperoxydlösung und $\frac{1}{2}$ ccm 30 %-iger Natronlauge durch 1 minutenlanges Kochen die Harnsäure zerstört; hierauf wird abgekühlt und mit Essigsäure schwach angesäuert.

Die so erhaltene Tyrosinlösung wird, wie oben angegeben, mit Phenolreagens und Sodalösung versetzt und auf 100 ccm aufgefüllt.

Gleichzeitig mit Lösung a und b wird mit 1 ccm einer genau 1 $\frac{0}{100}$ -igen Tyrosinlösung eine Vergleichslösung hergestellt. Man lasse die Lösungen vor Licht geschützt bei Zimmertemperatur (ca. 18° C.) 15 Stunden stehen. Dann werden die Lösungen a und b im Kolorimeter nach Dubosq mit einer 1 $\frac{0}{100}$ igen Tyrosinvergleichslösung verglichen.

Man macht jeweils bei einer bestimmten Schichtdicke der zu bestimmenden Lösung (je nach Intensität bei 5, 10, 20, 30 oder 40 mm) eine ganze Anzahl Schichtdicken-Einstellungen mit der Vergleichslösung und nimmt das Mittel derselben. Die abgelesenen Werte einer Serie dürfen nicht mehr als 0,3 mm, höchstens 0,5 mm, voneinander differieren.

Lösung a enthält Tyrosin plus Harnsäure.

Lösung b enthält Tyrosin.

Die Differenz ergibt die Harnsäure.

Da eine frisch hergestellte 1‰ige Tyrosinvergleichslösung eine etwa doppelt so starke Blaufärbung ergibt, wie eine gleichzeitig hergestellte 1‰ige Harnsäurevergleichslösung, so müssen die für die Harnsäuremenge erhaltenen Werte mit dem Faktor 1,83 multipliziert werden.

Beispiel: Die zu untersuchende Lösung a wird auf 10 mm eingestellt. In verschiedenen kolorimetrischen Bestimmungen ergibt sich, daß die Vergleichslösung im Mittel bei einer Schichtdicke von 6 mm die gleiche Farbenintensität zeigt. Daraus erhalten wir für Harnsäure plus Tyrosin den Wert in mgr ausgedrückt nach der Gleichung:

$$6 : 10 = x : 1; x = 0,6 \text{ mgr Harnsäure} + \text{Tyrosin in 1 ccm} \\ \text{der ursprünglichen Untersuchungsflüssigkeit.}$$

Hierauf wird die Lösung b auf 10 mm eingestellt und man erhält nun gleiche Farbenintensität beispielsweise bei 2,5 mm der Vergleichslösung; hieraus ergibt sich für die gesuchte Tyrosinmenge die Gleichung:

$$2,5 : 10 = x : 1; x = 0,25 \text{ mgr Tyrosin in 1 ccm der ursprünglichen} \\ \text{Untersuchungsflüssigkeit.}$$

Durch Subtraktion der gewonnenen Werte (0,6—0,25 = 0,35 mgr) und durch Multiplikation des erhaltenen Resultates mit 1,83 (0,35 mgr · 1,83 = 0,6405 mgr) finden wir die gesuchte Menge Harnsäure in 1 ccm Untersuchungsflüssigkeit.

Die Tyrosinvergleichslösung wird folgendermaßen hergestellt:

0,1 gr Tyrosin und 0,1 gr Lithiumcarbonat werden mit 100 ccm destilliertem Wasser solange erwärmt, bis alles Tyrosin in Lösung gegangen ist. Nach erfolgter Abkühlung wird mit destilliertem Wasser auf 100 ccm ergänzt. Diese wäßrige Lösung von Tyrosin hält sich unter Toluol unverändert einige Monate lang.

Von dieser Lösung wird 1 ccm, entsprechend 1 mgr Tyrosin, in einen Maßkolben gebracht, mit 10 ccm Phenolreagens versetzt und wie oben angegeben, weiter verfahren.

Die tiefblaue Vergleichslösung ist jeweils gleichzeitig mit der zu bestimmenden Lösung frisch herzustellen.

Die Autoren Herzfeld und Klinger geben als Harnsäureberechnungsfaktor die Zahl 1,45 an.

Dieser Faktor ist zu benützen, wenn man die zu kolorimetrierenden Lösungen nur eine Stunde stehen läßt. Läßt man hingegen die Lösungen 15 Stunden stehen, wie es bei den vorliegenden Untersuchungen aus äußern Gründen geschehen mußte, dann ist bei der Berechnung der Harnsäuremenge die Zahl 1,83 zu benützen.

Die nachfolgend bezeichneten Versuche haben gezeigt, daß man beim Arbeiten unter diesen Bedingungen mit dem Faktor 1,83 sehr befriedigende Resultate erhält.

Die Versuche wurden mit Harnsäure und Tyrosinmustern verschiedener Provenienz, bezeichnet mit a) und b) ausgeführt.

Die Notwendigkeit eines erhöhten Faktors findet dadurch ihre Erklärung, daß beim Stehen der sodaalkalischen Harnsäurelösungen eine allmähliche Zersetzung der Harnsäure über Uroxansäure, Alloxan in Harnstoff eintritt.

I. Tyrosin	a) (Prof. Winterstein)	Vergleichslösung	0,1004 g	} in 100 cem H ₂ O
II. Harnsäure	a) (" ")	zu bestimmen	0,0667 g	
III. Harnsäure	a) (" ")	" "	0,0867 g	
IV. Harnsäure	a) (" ")	" "	0,1002 g	
V. Harnsäure	b) (Kantonsapotheke)	" "	0,1001 g	
VI. Tyrosin	b) (Dr. Herzfeld)	Vergleichslösung	0,1014 g	
VII. Tyrosin	(Prof. Winterstein)	zu bestimmen	0,1205 g	
VIII. Tyrosin	a) (" ")	" "	0,0393 g	
IX. Tyrosin	a) (" ")	Vergleichslösung mit H ₂ O ₂ und NaOH be- handelt	0,1004 g	
X. Harnsäure	a) (" ")	mit H ₂ O ₂ u. NaOH be- handelt	0,0667 g	

A. Tyrosinbestimmungen.

I verglichen mit VII.

Kolorimeter	Ermittelte Tyrosinmenge in g
5 : 5,98	0,1196
10 : 12,175	0,12175

I verglichen mit VIII.

20 : 6,79	0,03395
40 : 13,7	0,03425

I verglichen mit IX.
(IX gekocht mit H_2O_2 und NaOH)

Kolorimeter	Ermittelte Tyrosinmenge in g
10 : 9,8	0,098

B. Harnsäurebestimmungen.

I verglichen mit II.

Kolorimeter	Faktor 1,45	Faktor 1,83
20 : 6,77	0,04908	0,0619
40 : 13,45	0,0475	0,0615

I verglichen mit III.

10 : 5,11	0,0749	0,0935
20 : 10,03	0,0727	0,0917

I verglichen mit IV.

10 : 5,41	0,0785	0,099
20 : 10,73	0,0778	0,0982

I verglichen mit V.

10 : 5,52	0,08004	0,1010
-----------	---------	--------

VI verglichen mit IV.

10 : 5,45	0,07903	0,09974
-----------	---------	---------

VI verglichen mit V.

20 : 11,11	0,0805	0,1016
10 : 5,58	0,0809	0,1021

Die Harnsäure und das Tyrosin verschiedener Herkunft stellten sich als einwandfreie Präparate heraus. Die Harnsäure wurde durch Kochen mit 3 %-iger H_2O_2 -Lösung und Natronlauge glatt zerstört, wobei das Tyrosin nicht angegriffen wurde, wie der Versuch I:IX zeigt.

Die Harnsäure-Lösungen IV und V stimmten in Farbenintensität überein.

Genauigkeit der Methoden: Die vorstehenden Resultate zeigen, daß bei Verwendung des Harnsäureberechnungsfaktors 1,83 und bei genauer Innehaltung der vorbeschriebenen Methodik die Prozente Tyrosin und Harnsäure bei Konzentrationen, wie sie im Harn in Betracht kommen, sich auf zwei Dezimalen genau bestimmen lassen. Dabei muß die dritte Dezimale, die auf

Genauigkeit keinen Anspruch mehr machen kann, wenn sie mehr als 5 beträgt, zur Aufrundung der zweiten benützt werden. Beim Tagesharn kann höchstens die erste Dezimale Anspruch auf Genauigkeit erheben.

6. Kreatininbestimmung.

Nach der kolorimetrischen Methode von Folin.¹¹⁾

Sie beruht auf der Jaffé'schen Rotfärbung des Kreatinins durch Pikrinsäure und Natronlauge.¹²⁾

Als Vergleichslösung dient eine Halbnormal-Kaliumbichromatlösung.

Ausführung: 10 ccm Untersuchungsflüssigkeit, welche frei von Aceton, Acetessigsäure und Schwefelwasserstoff sein müssen, werden in einem 500 ccm Maßkolben mit 15 ccm gesättigter, frischer, wäßriger Pikrinsäurelösung und 5 ccm 10 %-iger Natronlauge versetzt und gut umgeschüttelt. Nach 5—10 Minuten tritt die maximale Rotfärbung ein. Hierauf wird der Kolben bis auf 500 ccm mit destilliertem Wasser aufgefüllt und der Inhalt gut gemischt. Bei einem Gehalt von 1 mgr Kreatinin ergibt eine so hergestellte Lösung eine Flüssigkeit, von der eine Schicht von 8,1 mm in durchfallendem Lichte genau dieselbe Farbe hat, wie eine 8 mm-Schicht einer Halbnormal-Kaliumbichromatlösung.

Am Kolorimeter wird die eine Röhre mit der Kaliumbichromatlösung beschickt und auf 8 mm eingestellt. Die andere Röhre enthält die Kreatininlösung, die nun auf gleiche Farbenintensität eingestellt wird.

Von mehreren Ablesungen, die nicht mehr als 0,3 bis höchstens 0,5 mm voneinander differieren sollen, wird ein Mittelwert bestimmt.

Findet man z. B. Farbgleichheit bei 7 mm, so enthalten 10 ccm Urin

$$= \frac{8,1 \cdot 10}{7,0} = 11,57 \text{ mg Kreatinin.}$$

¹¹⁾ O. Folin, Zeitschr. f. phys. Chemie 41, 223 (04). Americ. Journ. of Phys. 13, 83, 118 (05).

¹²⁾ Jaffé, M., Zeitschr. f. phys. u. path. Chemie (1886), 10, 399.

Wird Farbgleichheit unter 5 mm oder über 13 mm gefunden, so muß die Bestimmung wiederholt werden und zwar im erstern Falle unter Benützung von 5 ccm Harn, im letztern von 20 ccm statt 10 ccm.¹³⁾

Die Vergleichslösung ist in brauner Flasche mit Glasstopfen lange haltbar.

Die Kreatininlösung hält sich nur kurze Zeit unverändert.

Genauigkeit der Methode: Die Prozentwerte des Kreatinins können auf zwei Dezimalen genau ermittelt werden. Beträgt die dritte Dezimale mehr als 5, so muß sie zur Aufrundung der zweiten benützt werden. Beim Tagesharn kann höchstens die erste Dezimale Anspruch auf Genauigkeit erheben.

II. Versuche in vitro.

Verschiedene Typen von Eiweißkörpern wurden ohne und mit Arzneimittel in einer ersten Serie der Pepsinwirkung, in einer zweiten Serie der Trypsinwirkung unterworfen.

In dem Serienkontrollversuch wurde zuerst Pepsin in salzsaurer Lösung, resp. Trypsin in bicarbonatalkalischer Lösung allein im Brutschrank bei 37° C während 24 Stunden der Autolyse überlassen. Nach der Hauptkontrolle ohne Arzneimittel wurde hierauf in den Hauptversuchen mit verschiedenen Eiweißarten der Abbau des Eiweißes in peptischer und tryptischer Verdauungsflüssigkeit nach Zusatz von Atophan und Atochinol verfolgt.

Die Zusammensetzung der pepsinsalzsauren Lösung entspricht einer 0,18 %-igen, der trypsinbicarbonatalkalischen einer 1/2 %-igen Lösung, wie sie im menschlichen Magen resp. im Darm natürlich vorkommen.

Die Versuche folgten sich wie nachstehend:

¹³⁾ Salkowski, Praktikum der phys. und path. Chemie, 4. Auflage, pag. 267.

Reihenfolge der Versuche in vitro.

Erste Serie.

Pepsin-salzsäure Verdauungsflüssigkeiten.

Serienkontrollversuch: 0,5 gr Pepsin (Parke Davis u. Co.)
500,0 cem 0,18 % Salzsäure

Hauptkontrolle mit Albumen ovi:

0,5 gr Pepsin
500,0 cem 0,18 % Salzsäure
5,0 gr Albumen ovi (Siegfried Zfgm.)

1. Hauptversuch:

a) mit Atophan
0,5 gr Pepsin
500,0 cem 0,18 % Salzsäure
5,0 gr Albumen ovi
1,0 gr Atophan

b) mit Atochinol
0,5 gr Pepsin
500,0 cem 0,18 % Salzsäure
5,0 gr Albumen ovi
1,0 gr Atochinol

Hauptkontrolle mit Nucleoproteid:

0,5 gr Pepsin
500,0 cem 0,18 % Salzsäure
5,0 gr Nucleoproteid,
trocken (Kalbshirn)

2. Hauptversuch:

a) mit Atophan
0,5 gr Pepsin
500,0 cem 0,18 % Salzsäure
5,0 gr Nucleoproteid
1,0 g Atophan

b) mit Atochinol
0,5 gr Pepsin
500,0 cem 0,18 % Salzsäure
5,0 gr Nucleoproteid
1,0 gr Atochinol

Hauptkontrolle mit frischem Hirn:

0,5 gr Pepsin
500,0 cem 0,18 % Salzsäure
20,0 gr frisches Hirn (Kalb)

3. Hauptversuch:

a) mit Atophan
0,5 gr Pepsin
500,0 cem 0,18 % Salzsäure
20,0 gr frisches Kalbshirn
1,0 gr Atophan

b) mit Atochinol
0,5 gr Pepsin
500,0 cem 0,18 % Salzsäure
20,0 gr frisches Hirn
1,0 gr Atochinol

Zweite Serie.

Trypsin-bicarbonatalkalische Verdauungsflüssigkeiten.

Serienkontrollversuch: 0,5 gr Trypsin (Siegfried Zfg.)
500,0 cem 1/2 % Natr. bicarbonatlg.

Hauptkontrolle mit Albumen ovi:

0,5 gr Trypsin
500,0 cem 1/2 % Natr. bicarbonatlg.
5,0 gr Albumen ovi

1. Hauptversuch:

a) mit Atophan
0,5 gr Trypsin
500,0 cem 1/2 % Natr. bicarbonatlg.
5,0 gr Albumen ovi
1,0 gr Atophan

b) mit Atochinol
0,5 gr Trypsin
500,0 cem 1/2 % Natr. bicarbonatlg.
5,0 gr Albumen ovi
1,0 gr Atochinol

Hauptkontrolle mit Nucleoproteid:

0,5 gr Trypsin
500,0 cem 1/2 % Natr. bicarbonatlg.
5,0 gr Nucleoproteid, trocken
(Kalbshirn)

2. Hauptversuch:

a) mit Atophan
0,5 gr Trypsin
500,0 cem 1/2 % Natr. bicarbonatlg.
5,0 gr Nucleoproteid
1,0 gr Atophan

b) mit Atochinol
0,5 gr Trypsin
500,0 cem 1/2 % Natr. bicarbonatlg.
5,0 gr Nucleoproteid
1,0 gr Atochinol

Hauptkontrolle mit frischem Hirn:

0,5 gr Trypsin
500,0 cem 1/2 % Natr. bicarbonatlg.
20,0 gr frisches Kalbshirn

3. Hauptversuch:

a) mit Atophan
0,5 gr Trypsin
500,0 cem 1/2 % Natr. bicarbonatlg.
20,0 gr frisches Hirn
1,0 gr Atophan

b) mit Atochinol
0,5 gr Trypsin
500,0 cem 1/2 % Natr. bicarbonatlg.
20,0 gr frisches Hirn
1,0 gr Atochinol

Sämtliche Verdauungsflüssigkeiten wurden auf kaltem Wege hergestellt, mit etwas Toluol überschichtet und die damit beschickten Erlenmeyer-Kolben mit einem Wattebausch verschlossen, in den Brutschrank gestellt.

20 gr tierisches Hirn entsprechen 5 gr trockenem Nucleoproteid. Nach den Untersuchungen von Engels an Hunden, die im wesentlichen mit den ältern Analysen von Bischoff und Volkmann u. a. von menschlichen Leichen übereinstimmen, folgen sich die Organe nach ihrem Wassergehalte in der Reihe:

Lunge	78 %	
Blut, Darm und Nieren	77 %	14)
Gehirn	75 - 76 %	
Muskel	73 % etc.	

Das Hirn wurde vor seiner Verwendung sorgfältig gereinigt, von der Hirnhaut und den Blutgefäßen befreit und in einem Mörser möglichst fein mit Pepsin-Salzsäure- resp. Trypsin-Natriumbicarbonat-Lösung angerieben.

Nach 24-stündigem Stehen im Brutschrank bei 37° C wurden nach oben besprochenen Methoden Gesamt-N-, Harnstoff-, Gesamt-Amino-Säuren-, Tyrosin-, Harnsäure- und Kreatinin-Bestimmungen ausgeführt.

(Siehe Tabellen I und II, S. 42 und 43.)

14) Albu-Neuberg, Mineralstoffwechsel, 1906, S. 12.

Tabelle I.
Resultate der I. Serie. Pepsinsalzsaure Verdauungsflüssigkeiten.

Untersuchung der Flüssigkeiten	Aussehen	Gesamt-N.		Gesamt-Aminosäuren		Tyrosin		Harnsäure	
		%	gr	%	gr	%	gr	%	gr
Serienkontrolle: 0,5 gr Pepsin 500,0 ccm 0,18 % HCl	klare, farb. Flüssigk.	0,017	0,09	0,01	0,05	Spuren	—	—	—
<i>Hauptkontrolle mit Albumen ovi.</i> 0,5 gr Pepsin 500,0 ccm 0,18 % HCl 5,0 gr Albumen ovi	<i>gelbliche, opalsz. Flüssigk. mit flockigem Bodensatz</i>	0,109	0,35	0,12	0,6	0,05	0,25	—	—
1. Hauptversuch: a) mit Albumen ovi + 1,0 gr Atophan b) mit Albumen ovi + 1,0 gr Atochinol	gelbliche, opalsz. Flüssigk. mit Bodensatz gelbe, opalsz. Flüssigk. mit Bodensatz	0,115	0,58	0,13	0,65	0,05	0,25	—	—
<i>Hauptkontrolle mit Nucleoproteinid.</i> 0,5 gr Pepsin 500,0 ccm 0,18 % HCl 5,0 gr Nucleoproteinid	<i>gelbliche, opalsz. Flüssigk. mit Bodensatz</i>	0,115	0,58	0,10	0,50	0,05	0,25	—	—
2. Hauptversuch: a) mit Nucleoproteinid + 1,0 gr Atophan b) mit Nucleoproteinid + 1,0 gr Atochinol	gelbliche, opalsz. Flüssigk. mit starken Bodens. gelbe, trübliche Flüssigk. mit Bodensatz	0,123	0,62	0,10	0,50	0,05	0,25	—	—
<i>Hauptkontrolle mit frischem Hirn.</i> 0,5 gr Pepsin 500,0 ccm 0,18 % HCl 20,0 gr Hirn	<i>trübe Flüssigk. mit dick- flockigem Bodensatz</i>	0,050	0,25	0,04	0,20	0,02	0,10	—	—
3. Hauptversuch: a) mit Hirn + 1,0 gr Atophan b) mit Hirn + 1,0 gr Atochinol	trübe Flüssigk. mit dick- flockigem Bodensatz trübe Flüssigk. mit dick- flockigem Bodensatz	0,053	0,27	0,05	0,25	0,03	0,15	—	—
		0,054	0,27	0,06	0,30	0,03	0,15	—	—

Tabelle II.

Resultate der II. Serie. Trypsin-bicarbonatalkalische Verdauungsflüssigkeiten.

Untersuchung der Flüssigkeiten	Aussehen	Gesamt-N.		Gesamt-Aminosäuren		Tyrosin		Harnsäure	
		%	gr	%	gr	%	gr	%	gr
Serienkontrolle: 0,5 gr Trypsin 500,0 ccm $\frac{1}{2}$ % NaHCO_3	gelbe, klare Flüssigk.	0,010	0,05	0,01	0,05	Spuren	—	—	—
<i>Hauptkontrolle mit Albumen ovi.</i> 0,5 gr Trypsin 500,0 ccm $\frac{1}{2}$ % NaHCO_3 5,0 gr Albumen ovi	<i>gelbe opalsz. Flüssigk. mit leichtem Bodens.</i>	0,104	0,52	0,10	0,50	0,02	0,10	—	—
1. Hauptversuch: a) mit Albumen-ovi + 1,0 gr Atophan b) mit Albumen ovi + 1,0 gr Atochinol	gelbe, opalsz. Flüssigk. mit starkem Bodens. gelbe Flüssigk. mit leichtem Bodens.	0,113	0,57	0,12	0,60	0,03	0,15	—	—
<i>Hauptkontrolle mit Nucleoproteid.</i> 0,5 gr Trypsin 500,0 ccm $\frac{1}{2}$ % NaHCO_3 5,0 gr Nucleoproteid	<i>gelbe opalsz. Flüssigk. mit Bodens.</i>	0,109	0,55	0,12	0,60	0,04	0,20	—	—
2. Hauptversuch: a) mit Nucleoproteid + 1,0 gr Atophan b) mit Nucleoproteid + 1,0 gr Atochinol	gelbe, opalsz. Flüssigk. mit starkem Bodens. gelbe, opalsz. Flüssigk. mit Bodens.	0,120	0,60	0,13	0,65	0,05	0,25	—	—
<i>Hauptkontrolle mit frischem Hörn.</i> 0,5 gr Trypsin 500,0 ccm $\frac{1}{2}$ % NaHCO_3 20,0 gr Hörn	<i>milchig, trübe, gelb-braun. Flüssigk. m. flock. Bodens.</i>	0,067	0,34	0,11	0,55	0,05	0,25	—	—
3. Hauptversuch: a) mit Hörn + 1,0 gr Atophan b) mit Hörn + 1,0 gr Atochinol	gelbe Emulsion m. Bodens. gelbe Emulsion mit sch. Bodens.	0,073	0,37	0,13	0,65	0,06	0,30	Spuren	Spuren
		0,075	0,38	0,13	0,65	0,06	0,30	Spuren	Spuren

Bemerkungen zu den Versuchen in vitro.

Die Serien- und die Hauptkontrollen lassen nach 24-stündigem Stehen der peptischen und der tryptischen Verdauungsflüssigkeiten im Brutschrank ohne Arzneimittel einen deutlichen Abbau erkennen.

Dieser Abbau wird in den Hauptversuchen nach Zusatz von Atophan und Atochinol erhöht.

Sowohl in der peptischen, wie in der tryptischen Verdauungsflüssigkeit konnten in den Hauptversuchen mehr Aminosäuren nachgewiesen werden, als in den Kontrollversuchen.

Es sind demnach mehr Eiweißteilchen aufgespalten worden.

Wir können den erfolgten Abbau nach Zusatz von Atophan und Atochinol bestimmen aus der Differenz der gefundenen Werte der Hauptversuche und der Werte der Hauptkontrollen.

In der Mehrzahl der Versuche steht der Allylester der 2-Phenylchinolin-4-carbonsäure in der Wirkung der freien Säure nicht nach.

Nicht durchwegs spalten Atophan und Atochinol in der trypsinbikarbonatalkalischen Lösung tiefer auf. Immerhin darf durch das Aussehen der Untersuchungsflüssigkeiten und durch vorliegende Resultate angenommen werden, daß die Verdauung in der tryptischen Lösung weiter gediehen ist, und daß Atophan und Atochinol, wie die Mehrzahl aller Arzneimittel, erst im alkalisch reagierenden Darm tiefgreifend zur Wirkung gelangen.

In der Verdauungsflüssigkeit mit trockenem Nucleoproteid aus Kalbshirn, welches frei von jeglichen Abbauprodukten war, konnte keine Harnsäure nachgewiesen werden.

Harnstoff und Kreatinin waren nirgends nachzuweisen.

III. Versuche in vivo.

1. Selbstversuche.

Die Selbstversuche zerfallen in drei Perioden von je 3 Tagen:

1. In eine Vorperiode ohne Medikamenteneinnahme,

2. In eine **Medikamentenperiode**, während welcher täglich 4×1 gr Atophan oder Atochinol eingenommen wurden und endlich in eine

3. **Nachperiode ohne Medikamente.**

Während dieser 9 Tage waren Ernährung, Arbeitsleistung, überhaupt die ganze Lebensweise möglichst konstant.

Der Mittelwert der Vorperiode ergibt die Basis, nach welcher in der Medikamentenperiode die Wirkung des Arzneimittels verfolgt werden kann; die Nachperiode soll das Ausklingen der Wirkung und die Rückkehr zur normalen Ausscheidung zeigen.

Im Interesse einer übersichtlichen Darstellung der Resultate der Versuche in vivo sind dieselben auch in Kurven ausgedrückt. Dabei wurden die in den 24 stündigen Harnmengen gefundenen Gramme der einzelnen N-haltigen Körper auf der Ordinate, die Tage, über die sich die Versuche erstreckten, auf der Abszisse aufgetragen.

Um die Versuche auf einem Platze zusammenzustellen, mußten für die verschiedenen Substanzen zwei Maßstäbe gewählt werden, und zwar für Harnstoff und Stickstoff der Maßstab links, für die übrigen vier Substanzen der Maßstab rechts.

In den Tabellen sind neben den absoluten Werten (Gramme im Tagesharn) auch die Prozentualwerte (Gramme in 100 ccm des Tagesharns) aufgeführt. Wir sind uns indessen über den relativen Wert oder Unwert solcher prozentualen Angaben wohl bewußt, da die prozentuale Konzentration selbstverständlich abhängig ist von der Menge des ausgeschiedenen Urins, bezw. Lösungswassers, und die Menge des ausgeschiedenen Wassers durch Lunge und Haut an sich außerordentlich wechselnd, die Flüssigkeitsmenge des Harns stark beeinflußt.

Es kommt daher den absoluten Werten (Gramme im Tagesharn) wissenschaftlich größere Bedeutung zu. Die Angabe von Prozentualwerten ist zur Zeit in der Literatur noch immer üblich; aber eigentlich erscheinen nur die absoluten Werte zweckmäßig, da nur sie direkt vergleichbar sind.

(Siehe Tabellen III—VI, S. 46—47, und Kurven hiezu S. 48.)

Tabelle III.

1. Selbstversuch mit Atophan.

Datum	24-stündig- Urinmenge ccm	Reaktion	Spez. Gewicht	Farbe	Gesamt-N.		Harnstoff		Gesamt- Aminosäuren		Tyrosin		Harnsäure		Kreatinin		
					%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	
Vorperiode (ohne Atophan)																	
5. VI. 20.	2100	s.	1,015	normal	0,519	10,90	1,0	21,0	0,03	0,63	0,04	0,84	0,05	1,05	0,16	3,36	
6. VI. 20.	2200	s.	1,014	"	0,549	12,08	1,0	22,0	0,04	0,88	0,04	0,88	0,05	1,10	0,16	3,52	
7. VI. 20.	2500	s.	1,013	"	0,500	12,50	1,0	25,0	0,04	1,00	0,03	0,75	0,04	1,00	0,13	3,25	
Mittel					0,523	11,83	1,0	22,3	0,037	0,84	0,037	0,82	0,047	1,05	0,15	3,38	
Atophanperiode 4 × tägl. 1,0 g)																	
8. VI. 20.	2350	s.	1,016	gelb-br.	0,608	14,29	1,2	28,2	0,06	1,41	0,06	1,41	0,07	1,65	0,17	4,00	
9. VI. 20.	2500	s.	1,015	braun	0,498	12,45	1,0	25,0	0,06	1,50	0,06	1,50	0,04	1,00	0,15	3,75	
10. VI. 20.	2000	s.	1,020	rötl.-br.	0,664	13,28	1,4	28,0	0,06	1,20	0,06	1,20	0,05	1,00	0,19	3,80	
Nachperiode (ohne Atophan)																	
11. VI. 20.	2200	s.	1,016	gelb-br.	0,502	11,04	0,9	19,8	0,05	1,10	0,04	0,88	0,03	0,66	0,15	3,30	
12. VI. 20.	2200	s.	1,013	normal	0,476	10,47	1,0	22,0	0,05	1,10	0,04	0,88	0,01	0,88	0,14	3,08	
13. VI. 20.	2100	s.	1,010	"	0,347	7,29	0,8	16,8	0,05	1,05	0,03	0,63	0,02	0,42	0,09	1,89	

Tabelle IV.

2. Selbstversuch mit Atochinol.

Datum	24-stündig- Urinmenge ccm	Reaktion	Spez. Gewicht	Farbe	Gesamt-N.		Harnstoff		Gesamt- Aminosäuren		Tyrosin		Harnsäure		Kreatinin		
					%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	
Vorperiode (ohne Atochinol)																	
15. VI. 20.	2600	alc.	1,011	normal	0,384	9,98	0,8	20,8	0,03	0,78	0,03	0,78	0,04	0,78	0,13	3,38	
16. VI. 20.	1750	s.	1,015	"	0,518	9,07	0,9	15,8	0,05	0,88	0,05	0,88	0,04	0,7	0,17	2,98	
17. VI. 20.	2500	amph.	1,012	"	0,465	11,63	1,1	27,5	0,03	0,75	0,03	0,75	0,02	0,5	0,15	3,75	
Mittel					0,456	10,225	0,9	21,4	0,037	0,80	0,037	0,80	0,03	0,66	0,15	3,37	
Atochinolperiode (4 × tägl. 1,0 g)																	
18. VI. 20.	2200	s.	1,014	gelb-br.	0,524	11,63	1,3	28,6	0,06	1,32	0,06	1,1	0,04	0,88	0,15	3,80	
19. VI. 20.	2200	s.	1,015	braun	0,568	12,50	2,0	44,0	0,07	1,54	0,06	1,32	0,07	0,54	0,18	3,96	
20. VI. 20.	2000	s.	1,020	rötl.-br.	0,680	13,60	1,1	22,0	0,07	1,4	0,06	1,2	0,06	1,2	0,20	4,00	
Nachperiode (ohne Atochinol)																	
21. VI. 20.	1900	s.	1,014	gelb-br.	0,476	9,04	0,9	17,1	0,06	1,14	0,04	0,76	0,05	0,95	0,15	2,85	
22. VI. 20.	2200	s.	1,012	normal	0,454	9,93	1,0	22,0	0,05	1,1	0,04	0,88	0,04	0,88	0,15	3,30	
23. VI. 20.	2000	s.	1,014	"	0,585	11,70	1,0	20,0	0,05	1,0	0,04	0,8	0,04	0,8	0,15	3,00	

3. Selbstversuch mit reduzierten Atochinolgaben.

Tabelle V.

Datum	24-stündig- Urinmenge ccm	Reaktion	Spez. Gewicht	Farbe	Gesamt-N.		Harnstoff		Gesamt- Aminosäuren		Tyrosin		Harnsäure		Kreatinin		
					‰	g	‰	g	‰	g	‰	g	‰	g	‰	g	
Vorperiode																	
9. VIII. 21.	1300	alc.	1,020	normal	0,871	11,32	1,5	19,5	0,06	0,78	0,05	0,65	0,03	0,39	0,19	2,47	
10. VIII. 21.	1300	s.	1,020	"	1,190	15,47	1,8	23,4	0,07	0,91	0,05	0,65	0,04	0,52	0,19	2,47	
11. VIII. 21.	1100	s.	1,024	"	1,182	13,00	2,0	22,0	0,07	0,77	0,05	0,55	0,04	0,44	0,20	2,2	
Mittel					1,081	13,265	1,77	21,6	0,067	0,82	0,05	0,62	0,037	0,45	0,19	2,38	
Atochinolperiode (4 × tgl. 0,5 g)																	
12. VIII. 21.	1200	s.	1,022	fl.-br. Trüb	1,288	15,46	2,6	31,2	0,06	0,72	0,06	0,72	0,12	1,44	0,35	4,2	
13. VIII. 21.	2000	s.	1,013	braun	0,736	14,72	1,0	20,0	0,07	1,4	0,05	1,0	0,05	1,0	0,20	4,0	
14. VIII. 21.	2000	s.	1,017	"	0,728	14,56	1,2	24,0	0,08	1,6	0,06	1,2	0,04	0,8	0,14	2,8	
Nachperiode																	
15. VIII. 21.	1000	s.	1,020	gelb-br.	1,134	11,34	1,7	17,0	0,08	0,8	0,07	0,7	0,05	0,5	0,30	3,0	
16. VIII. 21.	1200	s.	1,018	normal	1,050	12,60	1,8	21,6	0,06	0,72	0,05	0,6	0,04	0,48	0,19	2,28	
17. VIII. 21.	1000	s.	1,020	"	1,100	11,00	2,0	20,0	0,07	0,7	0,06	0,6	0,06	0,6	0,20	2,0	

Tabelle VI.

R. Ch. 17 Jahre, Angina mit nachträgl. Gelenkschmerzen.

Kantons-Spital Zürich. Volle Kost.

1. Ohne Atophan

1. IV. 20.	500	s.	1,022	braun	1,086	5,43	1,4	7,0	0,08	0,4	0,07	0,35	0,03	0,15	0,19	0,95
------------	-----	----	-------	-------	-------	------	-----	-----	------	-----	------	------	------	------	------	------

2. Mit Atophan (4 × tgl. 1,0 g)

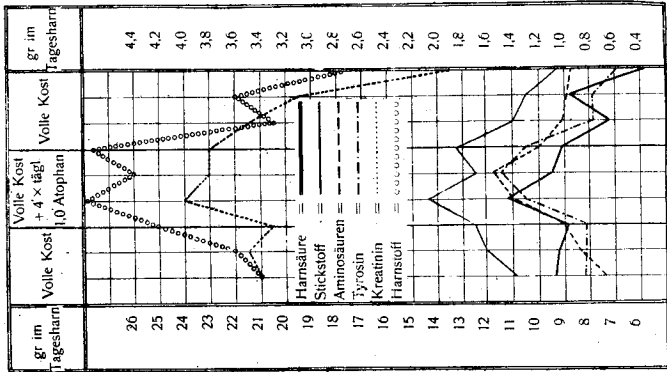
2. IV. 20.	400	s.	1,028	rot-br.	1,504	6,02	1,7	6,8	0,06	0,24	0,10	0,4	0,07	0,28	0,18	0,72
3. IV. 20.	700	s.	1,022	braun	1,117	7,82	1,7	11,9	0,06	0,42	0,08	0,56	0,03	0,21	0,15	1,05
4. IV. 20.	1700	s.	1,020	gelb-br.	0,930	15,81	1,2	20,4	0,08	1,36	0,08	1,36	0,06	1,02	0,15	2,55

3. Ohne Atophan

5. IV. 20.	800	s.	1,015	gelb	0,550	4,40	1,0	8,0	0,05	0,4	0,04	0,32	0,03	0,24	0,09	0,72
6. IV. 20.	1000	s.	1,013	"	0,500	5,00	0,9	9,0	0,04	0,4	0,03	0,3	0,03	0,3	0,08	0,8

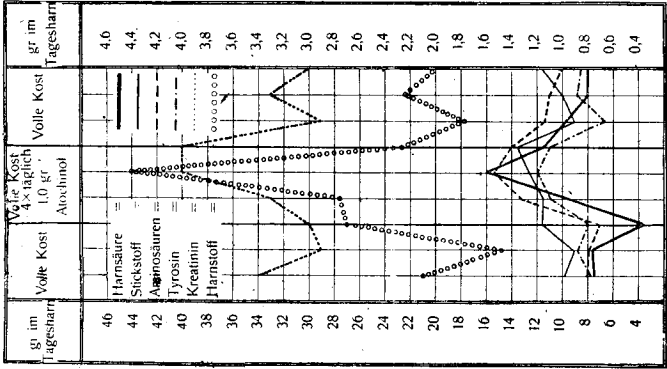
Resultate der Untersuchungen am gesunden Menschen. Selbstversuche.

Kurven zu Tabelle III.



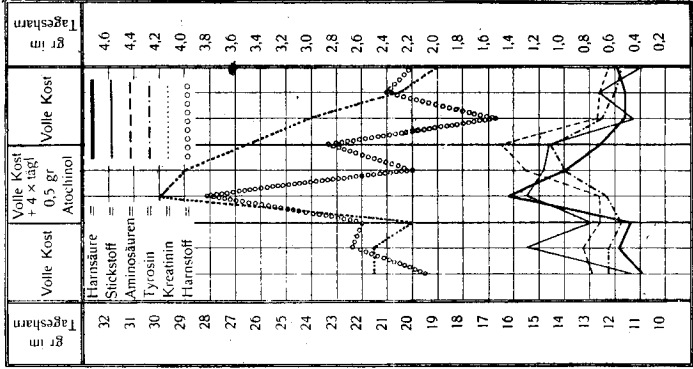
5. VI. 6. 7. 8. 9. 10. 11. 12. 13. VI.

Kurven zu Tabelle IV.



15. VI. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. VI.

Kurven zu Tabelle V.



9. VIII. 10. 11. 12. 13. 14. 15. 16. 17.

Bemerkungen zu den Selbstversuchen.

Aus den Ergebnissen geht hervor, daß nach Einnahme von Atophan und Atochinol nicht nur Harnsäure, sondern auch Gesamtstickstoff, Harnstoff, Aminosäuren und Kreatinin vermehrt ausgeschieden wurden. Es hat eine intensive Steigerung der Stickstoffausfuhr stattgefunden, was auf einen erheblichen Zerfall von Körpereweiß hindeutet.

Am ersten oder zweiten Tag der Medikamentenperiode erreicht die Ausscheidung die maximale Höhe, wobei der Urin oft getrübt wurde und eine gelb-braune bis braune, ja sogar bis rötliche Farbe annahm.¹⁵⁾

Die Trübung findet ihre Ursache in der Konzentration des Harnes an Harnsäure und andern stickstoffhaltigen Körpern, die so beträchtlich wird, daß die Lösungsbedingungen für diese Körper ungenügende werden. Einer der Inauguratoren, Weintraud, erblickte hierin eine Gefahr, daß sich im Anschluß an die Atophanbehandlung Nierensteinkoliken einstellen könnten und hielt es sogar für notwendig, während der Atophanbehandlung durch reichliche Flüssigkeitsaufnahme die Menge des Harnwassers zu vermehren und durch gleichzeitige Verabreichung von Alkalien die Lösungsbedingungen für die ausgeschiedene Harnsäure im Urin zu begünstigen.

Am Kantonsspital Zürich wird aus diesem Grunde Atophan stets gemischt mit Natrium bicarbonicum verabfolgt.

Eine vermehrte Flüssigkeitsaufnahme scheint weniger erforderlich zu sein, da Atophan und Atochinol, wie die folgenden Versuche noch deutlicher zeigen werden, diuretische Wirkung besitzen.

Obschon nach der maximalen Ausscheidung noch weiter Arzneimittel eingenommen wurden, sinkt die Ausscheidung oft sogar unter die Norm, die dann in der Nachperiode allmählich wieder erreicht wird.¹⁶⁾

¹⁵⁾ W. Skorzewski und I. Sohn, Wiener klin. Wochenschr. 1911, No. 49.

¹⁶⁾ Diese Beobachtungen wurden unabhängig gemacht von denjenigen von E. Starkenstein.

E. Starkenstein: Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie des

Auch in diesen Versuchen tritt die gute und oft erhöhte Wirkung des 2-Phenyl-chinolin-4-carbonsäure-Allylestern deutlich hervor. Es genügen kleinere Dosen der ungesättigten Verbindung, um die erwünschte Wirkung zu erzielen. Tabelle V mit entsprechender Kurve zeigt dies in anschaulicher Weise, wo nur $4 \times 0,5$ gr täglich eingenommen wurden.

2. Versuche an Patienten.

Die untersuchten Krankheitsfälle wurden von der med. Klinik der Universität Zürich und der med. Poliklinik Zürich zur Verfügung gestellt.

Die Versuche an Patienten sind, im Gegensatz zu den Selbstversuchen, weit größeren Schwierigkeiten und Fehlerquellen ausgesetzt. Es war oft unmöglich, nachdem von einem Patienten schon tagelang der Urin untersucht wurde, die Versuchsserie abzuschließen, weil es sich nachträglich herausstellte, daß der Urin nicht gewissenhaft gesammelt wurde. Es soll deshalb nur eine beschränkte Anzahl von Fällen angeführt und besprochen werden, bei welchen alle Vorbedingungen erfüllt werden konnten.

(Siehe Tabellen VII—XII, S. 51—53, und Kurven hiezu S. 54—55.)

Purinhaushaltes (die Beeinflussung des Purinhaushaltes durch Atophan, Calciumsalze und Radiumemanation). *Bioch. Zeitschr.*, Sonderabdruck aus 106. Bd., 4. bis 6. Heft, März 1920.

Tabelle VII.

H. M. 24 Jahre, Polyarthrit. chronica rheum.

Kantons-Spital Zürich. Volle Kost.

Datum	24-stüdj. Urinmenge ccm	Reaktion	Spez. Gewicht	Farbe	Gesamt-N.		Harnstoff		Gesamt-Aminosäuren		Tyrosin		Harnsäure		Kreatinin	
					‰	g	‰	g	‰	g	‰	g	‰	g	‰	g
1. Ohne Atophan																
14. VII. 20.	900	s.	1,022	d.-gelb	4,74	1,1	9,9	0,04	0,36	0,04	0,36	0,03	0,27	0,12	1,08	
15. VII. 20.	1000	amph.	1,021	gelb	6,58	1,4	14,0	0,05	0,5	0,04	0,4	0,06	0,6	0,14	1,4	
Mittel					5,662	1,1	11,93	0,045	0,43	0,04	0,38	0,045	0,44	0,13	1,24	
2. Mit Atophan (4 × tägl. 1,0 g)																
16. VII. 20.	1300	s.	1,013	gelb	7,83	1,2	15,6	0,05	0,65	0,06	0,78	0,05	0,65	0,15	1,95	
3. Ohne Atophan																
17. VII. 20.	800	amph.	1,015	gelb	3,58	1,2	9,6	0,06	0,48	0,04	0,32	0,07	0,56	0,13	1,04	
18. VII. 20.	1000	s.	1,014	"	5,18	1,0	10,0	0,04	0,4	0,03	0,3	0,04	0,4	0,14	1,4	

Tabelle VIII.

H. H. 42 Jahre, Gicht.

Kantons-Spital Zürich. Volle Kost.

1. Ohne Atophan																
10. X. 20.	1600	amph.	1,008	norm.	5,56	0,8	12,8	0,03	0,48	0,04	0,64	0,02	0,32	0,07	1,2	
11. X. 20.	1500	"	1,008	"	5,04	0,8	12,0	0,03	0,45	0,04	0,6	0,03	0,45	0,08	1,2	
Mittel					5,30	0,8	12,4	0,03	0,47	0,04	0,62	0,025	0,39	0,075	1,2	
2. Mit Atophan (4 × tägl. 1,0 g)																
12. X. 20.	1800	s.	1,008	gelb-br.	9,18	1,2	21,6	0,07	1,26	0,05	0,9	0,06	1,08	0,09	1,62	
13. X. 20.	1600	s.	1,01	"	9,18	1,1	17,6	0,05	0,8	0,05	0,8	0,06	0,96	0,09	1,44	
14. X. 20.	1500	s.	1,009	norm.	7,77	1,1	16,5	0,04	0,6	0,04	0,6	0,05	0,75	0,09	1,35	
3. Ohne Atophan																
15. X. 20.	1600	s.	1,009	norm.	6,45	0,8	12,8	0,04	0,64	0,04	0,64	0,03	0,48	0,08	1,28	
16. X. 20.	1500	s.	1,010	"	6,75	1,0	15,0	0,04	0,6	0,04	0,6	0,03	0,45	0,08	1,2	

Tabelle IX.

R. E. 57 Jahre, Polyarthrits chronica.

Kantons-Spital Zürich. Volle Kost.

Datum	24-stüg. Urinmenge ccm	Reaktion	Spez. Gewicht	Farbe	Gesamt-N.		Harnstoff		Gesamt- Aminosäuren		Tyrosin		Harnsäure		Kreatinin	
					g	%	g	%	g	%	g	%	g	%	g	%
29. V. 20.	1100	s.	1,010	normal	4,90	0,445	9,9	0,9	0,66	0,06	0,33	0,03	0,02	0,22	0,08	0,88
2. Mit Atophan (4 × tgl. 1,0 g)																
30. V. 20.	1600	s.	1,012	braun	7,39	0,462	16,0	1,0	1,28	0,08	0,64	0,04	0,05	0,8	0,08	1,28
31. V. 20.	1900	s.	1,018	d-br.	9,04	0,476	30,4	1,6	1,14	0,06	1,14	0,06	0,09	0,71	0,19	3,61
1. VI. 20.	1400	s.	1,010	gelb	4,86	0,347	12,6	0,9	0,56	0,04	0,56	0,04	0,02	0,28	0,06	0,84
3. Ohne Atophan																
2. VI. 20.	1000	s.	1,012	normal	4,50	0,450	10,0	1,0	0,6	0,06	0,4	0,04	0,03	0,3	0,08	0,8

Tabelle X.

K. R. 26 Jahre, Polyarthrits acuta rheum.

Kantons-Spital Zürich. Volle Kost.

5. IX. 20.	1000	s.	1,018	normal	7,81	0,781	19,0	1,9	0,5	0,05	0,5	0,05	0,03	0,3	0,15	1,5
2. Mit Atophan (4 × tgl. 1,0 g)																
6. IX. 20.	800	s.	1,025	gelb-br.	9,43	1,168	24,8	3,1	0,56	0,07	0,56	0,07	0,05	0,4	0,19	1,52
7. IX. 20.	1300	s.	1,022	"	12,84	0,988	37,7	2,9	0,78	0,06	0,91	0,07	0,07	0,91	0,2	2,6
3. Ohne Atophan																
8. IX. 20.	1000	s.	1,017	normal	7,53	0,753	21,0	2,1	0,4	0,04	0,4	0,04	0,06	0,6	0,16	1,6
9. IX. 20.	900	s.	1,018	"	7,32	0,813	18,9	2,1	0,45	0,05	0,45	0,05	0,04	0,36	0,15	1,35

Tabelle XI.

K. J. 21 Jahre, Polyarthrit.
Kantons-Spital Zürich. Volle Kost.

Datum	24-stünd. Urinmenge ccm	Reaktion	Spez. Gewicht	Farbe	Gesamt-N.		Harnstoff		Gesamt- Ammonsäuren		Tyrosin		Harnsäure		Kreatinin		
					‰	g	‰	g	‰	g	‰	g	‰	g	‰	g	‰
1. Ohne Atochinol																	
16. IV. 21.	1000	s.	1,020	norm.	0,997	9,97	1,3	13,0	0,04	0,4	0,06	0,6	0,06	0,6	0,19	1,9	
2. Mit Atochinol (4 × tägl. 1,0 g)																	
17. IV. 21.	1500	amph.	1,019	g-br. trüb.	1,086	16,29	2,3	34,5	0,06	0,9	0,08	1,2	0,09	1,85	0,19	2,85	
18. IV. 21.	1500	"	1,016	gelb-br.	1,028	15,42	1,8	27,0	0,05	0,75	0,06	0,9	0,09	1,35	0,17	2,55	
19. IV. 21.	1000	s.	1,020	"	1,181	11,81	2,5	28,0	0,03	0,3	0,04	0,4	0,06	0,6	0,18	1,8	
3. Ohne Atochinol																	
20. IV. 21.	1100	s.	1,019	norm.	1,274	14,01	2,5	27,5	0,04	0,44	0,05	0,55	0,06	0,66	0,19	2,09	
21. IV. 21.	1000	s.	1,018	"	1,250	12,50	2,6	26,0	0,05	0,5	0,05	0,5	0,07	0,7	0,20	2,0	

Tabelle XII.

Frau H. 65 Jahre, Gicht.

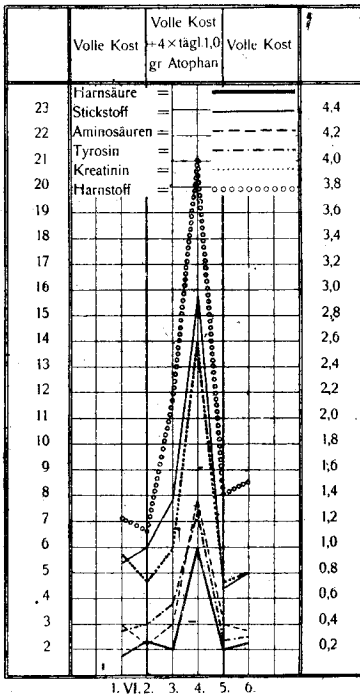
Datum	24-stünd. Urinmenge ccm	Reaktion	Spez. Gewicht	Farbe	Gesamt-N.		Harnstoff		Gesamt- Ammonsäuren		Tyrosin		Harnsäure		Kreatinin		
					‰	g	‰	g	‰	g	‰	g	‰	g	‰	g	‰
1. Ohne Atochinol																	
25. VIII. 20.	1700	s.	1,012	norm.	0,424	7,21	1,0	17,0	0,05	0,85	0,04	0,68	0,08	0,51	0,15	2,55	
26. VIII. 20.	1600	s.	1,014	"	0,487	7,81	1,0	15,0	0,06	0,9	0,05	0,75	0,04	0,6	0,15	2,25	
27. VIII. 20.	1900	s.	1,012	"	0,431	8,19	1,1	20,9	0,06	0,95	0,04	0,76	0,08	0,57	0,13	2,47	
Mittel					0,4473	7,567	1,0	17,63	0,053	0,9	0,043	0,73	0,033	0,56	0,143	2,42	
2. Mit Atochinol (4 × tägl. 0,5 g)																	
28. VIII. 20.	1700	s.	1,016	g-br. trüb.	0,704	11,97	1,6	27,2	0,08	1,36	0,07	1,19	0,10	1,7	0,24	4,08	
29. VIII. 20.	2100	s.	1,013	gelb-br.	0,560	11,55	1,1	23,1	0,04	0,84	0,04	0,84	0,04	0,84	0,15	3,15	
30. VIII. 20.	1700	s.	1,017	"	0,638	10,85	1,0	17,0	0,05	0,85	0,04	0,68	0,03	0,51	0,17	2,89	
3. Ohne Atochinol																	
31. VIII. 20.	1600	s.	1,015	norm.	0,592	8,51	1,1	17,6	0,05	0,8	0,04	0,64	0,02	0,82	0,14	2,24	
1. IX. 20.	1600	s.	1,014	"	0,601	9,62	1,0	16,0	0,06	0,96	0,05	0,8	0,03	0,48	0,16	2,56	
2. IX. 20.	1500	s.	1,014	"	0,580	8,7	1,2	18,0	0,06	0,9	0,06	0,9	0,02	0,3	0,18	2,7	

Privat-Patientin. Volle Kost.

Kurven zu Tabelle VI.

R. Ch. 17 Jahre.

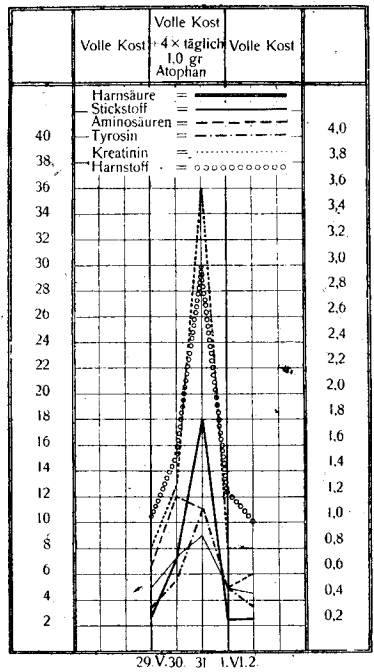
Angina mit nachträglichen Gelenkschmerzen.



Kurven zu Tabelle IX.

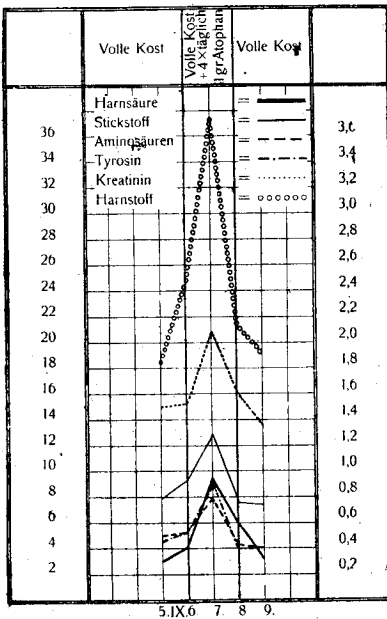
Frau E. R. 57 Jahre.

Polyarthrits chronica.



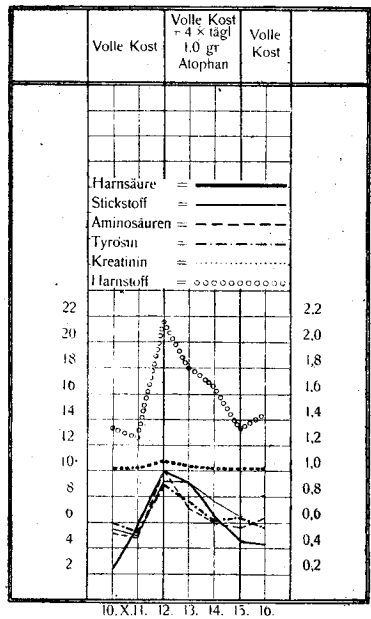
Kurven zu Tabelle X.

Frau K.



Kurven zu Tabelle VIII.

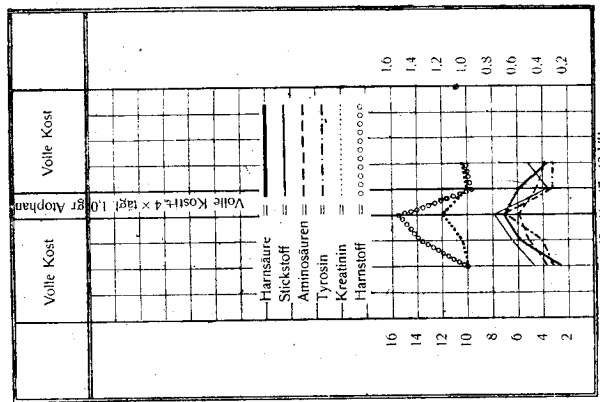
H. H.



Kurven zu Tabelle VII.

M. H.

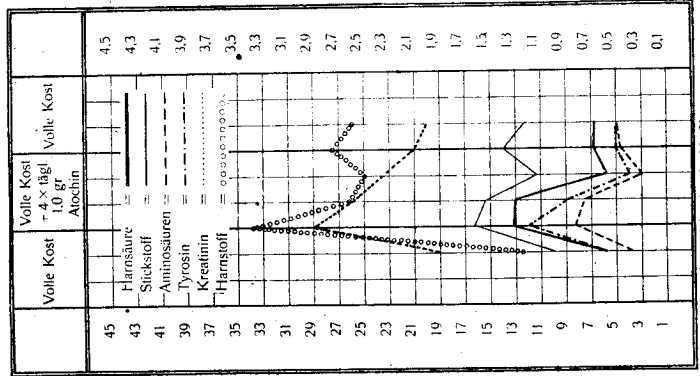
Polyarthritits deformans.



Kurven zu Tabelle XI.

K. Jb. 21 Jahre.

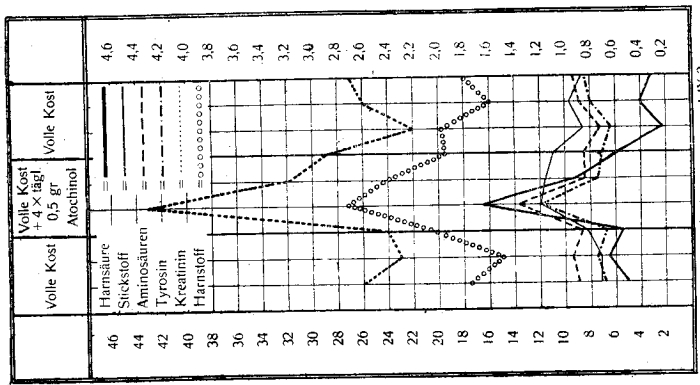
Polyarthritits deformans.



Kurven zu Tabelle XII.

Frau H. 65 Jahre.

Gicht, volle Kost.



25 VIII, 26-27, 28, 29, 30, 31. IX. 2.

Bemerkungen zu den Versuchen an Patienten.

Die Resultate der Selbstversuche finden eine Bestätigung durch die vorliegenden Versuche an Kranken.

Durchwegs wurden auch wieder neben Harnsäure Gesamtstickstoff, Gesamt-Aminosäuren und Kreatinin vermehrt ausgeschieden.

Schon Rüdüsüle beobachtete 1918 eine vermehrte Ausscheidung von Aminosäuren nach Atophanverabreichung.¹⁷⁾

Die diuretische Wirkung nach Verabreichung von Atophan und Atochinol tritt bei diesen Versuchen deutlich hervor. Durchwegs können erhöhte Urinmengen beobachtet werden.

Es sei hier darauf aufmerksam gemacht, daß es nicht in der Absicht des Untersuchenden liegen konnte, das klinische Bild der Patienten eingehend zu verfolgen. Immerhin kann festgestellt werden, daß den erfolgten Ausscheidungen nach Atophan- und Atochinolgaben günstige klinische Befunde gegenüberstehen (vide auch Dissertation Guggenheim).¹⁸⁾

3. Vergleichende Versuche unter Anwendung verschiedener Applikationsmethoden am gleichen Patienten.

Der Patient M. der med. Poliklinik Zürich stand 42 Tage lang zur Verfügung. Während dieser Zeit wurden Atophan und Atochinol in ihrer Wirkung einander gegenüber gestellt und zwar

- a) nach innerlicher Verabreichung bei normaler Kost,
- b) nach innerlicher Verabreichung bei Milch, Brot, Hirn (exogene Harnsäure)
- c) nach percutaner Verabreichung bei normaler Kost.

In einem weiteren Versuche wurde Atochinol schließlich noch auf seine Wirkung nach Verabfolgung per rectum in Form von Suppositorien untersucht. Diese Applikationsform war für Atophan bereits bekannt und auch im Handel.

(Siehe Tabelle XIII, S. 58—59, und Kurven hiezu S. 57.)

¹⁷⁾ Rüdüsüle, Alöis. Inaug.-Dissert. Zürich 1918.

¹⁸⁾ Guggenheim, Robert. Inaug.-Diss. Zürich 1920.

Tabelle XIII.

M. E.. 51 Jahre, Gicht, Stationäre Abt. der Med. Poliklinik Zürich.

Datum	24 Stün. Urinmg. ccm	Reaktion	Spez. Gewicht	Farbe	Gesamt-N.		Harnstoff		Gesamt- Aminosäuren		Tyrosin		Harnsäure		Kreatinin		Kost und Verordnung
					%	gr	%	gr	%	gr	%	gr	%	gr	%	gr	
29. I. 21.	1900	s.	1,013	norm.	0,580	11,02	1,0	19,0	0,02	0,38	0,02	0,38	0,02	0,38	0,11	2,09	} volle Kost, ohne Medik.
30. I. 21.	2000	s.	1,014	"	0,644	12,88	1,0	20,0	0,02	0,40	0,02	0,40	0,03	0,60	0,12	2,40	
Mittel					0,612	11,95	1,0	19,5	0,02	0,39	0,02	0,39	0,025	0,49	0,115	2,25	
31. I. 21.	1400	s.	1,012	"	0,608	8,51	1,5	20,8	0,02	0,28	0,02	0,28	0,03	0,42	0,09	1,26	} volle Kost. + 4 × tgl. 0,5 gr Atochinol
1. II. 21.	2300	s.	1,010	braun	0,532	12,24	1,0	23,2	0,03	0,69	0,02	0,46	0,04	0,92	0,12	2,76	
2. II. 21.	2700	s.	1,010	gelb-br.	0,409	11,04	0,9	24,3	0,03	0,81	0,02	0,54	0,03	0,81	0,09	2,43	
3. II. 21.	1900	amph.	1,011	norm.	0,487	9,25	0,9	17,1	0,03	0,57	0,03	0,57	0,02	0,38	0,08	1,52	} volle Kost, ohne Medik.
4. II. 21.	2500	s.	1,010	"	0,420	10,50	0,8	20,0	0,03	0,75	0,03	0,75	0,01	0,25	0,08	2,0	
Mittel					0,454	9,88	0,85	18,5	0,03	0,66	0,03	0,66	0,015	0,315	0,08	1,76	
5. II. 21.	2500	s.	1,012	norm.	0,535	13,38	0,8	20,0	0,04	1,0	0,03	0,75	0,01	0,25	0,09	2,25	} Milch, Brot, Hirn ohne Medik.
6. II. 21.	2900	s.	1,011	norm.	0,490	14,21	1,0	29,0	0,05	1,45	0,03	0,87	0,03	0,87	0,09	2,61	
7. II. 21.	2600	s.	1,011	g. br.	0,504	13,10	0,8	20,8	0,05	1,3	0,03	0,78	0,04	1,04	0,09	2,34	} Milch, Brot, Hirn + 4 × tgl. 0,5 gr Atochinol
8. II. 21.	2500	s.	1,012	norm.	0,488	12,08	0,8	20,0	0,04	1,0	0,02	0,50	0,04	1,0	0,09	2,25	
9. II. 21.	2400	s.	1,011	"	0,493	11,83	0,8	19,2	0,02	0,48	0,03	0,72	0,03	0,72	0,08	1,92	} volle Kost, ohne Medik.
Mittel					0,488	11,96	0,8	19,6	0,03	0,72	0,03	0,61	0,035	0,86	0,08	2,09	
10. II. 21.	3300	s.	1,009	gelb	0,347	11,45	0,9	29,7	0,01	0,33	0,03	0,99	0,02	0,66	0,07	2,31	} volle Kost + 4 × tgl. 0,5 gr Atophan
11. II. 21.	2900	s.	1,010	"	0,409	11,86	1,3	37,7	0,02	0,58	0,03	0,87	0,04	1,16	0,07	2,03	
12. II. 21.	2500	s.	1,012	norm.	0,515	12,88	0,8	20,0	0,02	0,50	0,04	1,0	0,03	0,75	0,07	1,75	
13. II. 21.	2800	s.	1,011	"	0,490	13,72	0,9	25,2	0,02	0,56	0,03	0,84	0,03	0,84	0,07	1,96	} volle Kost, ohne Medik.
14. II. 21.	2500	s.	1,012	"	0,599	14,98	1,0	25,0	0,03	0,75	0,03	0,75	0,03	0,75	0,08	2,0	
Mittel					0,545	14,35	0,95	25,1	0,025	0,66	0,03	0,80	0,03	0,80	0,075	1,98	

15. II. 21.	2100	s.	1,013	norm.	0,552	11,59	1,1	23,1	0,02	0,42	0,02	0,42	0,02	0,42	0,02	0,07	1,47	Milch, Brot, Hirn ohne Medik.
16. II. 21.	2700	s.	1,012	braun	0,585	15,80	1,0	27,0	0,02	0,54	0,03	0,54	0,03	0,81	0,02	0,06	1,62	Milch, Brot, Hirn + 4 × tgl. 0,5 gr Atophan
17. II. 21.	2700	s.	1,010	"	0,496	13,39	0,9	24,3	0,02	0,54	0,03	0,81	0,03	0,81	0,08	2,16		
18. II. 21.	2400	s.	1,013	norm.	0,589	14,38	1,0	24,0	0,02	0,48	0,03	0,72	0,03	0,72	0,07	1,70		volle Kost, ohne Medik.
19. II. 21.	2000	s.	1,014	"	0,619	12,38	1,0	20,0	0,01	0,20	0,03	0,60	0,03	0,60	0,08	1,60		
Mittel					0,609	13,38	1,0	22,0	0,015	0,34	0,03	0,66	0,03	0,66	0,075	1,67		
20. II. 21.	2500	s.	1,012	g. br.	0,568	14,20	1,1	27,5	0,02	0,50	0,03	0,75	0,02	0,50	0,07	1,75		volle Kost
21. II. 21.	2600	s.	1,011	"	0,610	15,86	1,3	33,8	0,02	0,52	0,03	0,78	0,03	0,78	0,08	2,08		+ 4 × tgl. 0,5 gr. Atochinol in Suppositorien
22. II. 21.	3200	s.	1,011	gelb	0,580	18,56	0,9	28,8	0,02	0,64	0,03	0,96	0,03	0,96	0,08	2,56		
23. II. 21.	2500	s.	1,011	norm.	0,564	14,10	1,0	25,0	0,02	0,50	0,03	0,75	0,02	0,50	0,08	2,00		volle Kost, ohne Medik.
24. II. 21.	2400	s.	1,013	"	0,630	15,12	1,0	24,0	0,02	0,48	0,03	0,72	0,03	0,72	0,08	1,92		
25. II. 21.	1900	s.	1,014	"	0,694	13,19	1,3	24,7	0,02	0,38	0,03	0,57	0,03	0,57	0,07	1,33		
26. II. 21.	2200	s.	1,014	"	0,666	14,65	0,9	19,8	0,02	0,44	0,03	0,66	0,04	0,88	0,08	1,76		
Mittel					0,639	14,27	1,1	23,4	0,02	0,45	0,03	0,68	0,03	0,67	0,08	1,76		
27. II. 21.	3000	s.	1,012	g. br.	0,650	19,50	1,3	39,0	0,02	0,60	0,03	0,90	0,04	1,20	0,08	2,40		volle Kost + tgl. 2,0 gr Atochinol in Vaselin
28. II. 21.	2800	s.	1,011	gelb	0,638	17,86	1,1	30,8	0,02	0,56	0,03	0,84	0,04	1,12	0,07	1,96		
1. III. 21.	2700	s.	1,011	"	0,658	17,77	1,0	27,0	0,01	0,27	0,02	0,54	0,04	1,08	0,07	1,89		
2. III. 21.	2800	s.	1,011	norm.	0,658	18,42	1,3	36,4	0,02	0,56	0,02	0,56	0,03	0,84	0,07	1,96		volle Kost, ohne Medik.
3. III. 21.	2100	s.	1,012	"	0,818	17,18	1,6	33,6	0,02	0,42	0,02	0,42	0,03	0,63	0,07	1,47		
4. III. 21.	2000	s.	1,013	"	0,896	17,92	1,8	36,0	0,02	0,40	0,02	0,40	0,04	0,80	0,07	1,40		
5. III. 21.	2000	s.	1,013	"	0,840	16,80	1,6	32,0	0,01	0,20	0,02	0,40	0,03	0,60	0,08	1,60		
Mittel					0,803	17,58	1,6	34,5	0,02	0,39	0,02	0,45	0,03	0,72	0,07	1,61		
6. III. 21.	2000	s.	1,013	"	0,846	16,92	1,4	28,0	0,01	0,20	0,02	0,40	0,03	0,60	0,07	1,40		volle Kost + tgl. 2,0 gr Atophan in Vaselin
7. III. 21.	2300	s.	1,014	"	0,860	19,78	1,4	32,2	0,01	0,23	0,03	0,69	0,03	0,69	0,08	1,84		
8. III. 21.	2000	s.	1,015	"	0,910	18,20	1,4	28,0	0,01	0,20	0,03	0,60	0,02	0,40	0,08	1,60		
9. III. 21.	1800	s.	1,014	"	0,756	13,61	1,5	27,0	0,01	0,18	0,02	0,36	0,03	0,51	0,08	1,44		volle Kost, ohne Medik.
10. III. 21.	2000	s.	1,013	"	0,694	13,88	1,4	28,0	0,02	0,40	0,02	0,40	0,02	0,40	0,09	1,80		

Bemerkungen zu den vergleichenden Versuchen.

Wiederum ist aus den Tabellen und Kurven ersichtlich, daß Atophan und Atochinol stark ausscheidend nicht nur auf Harnsäure, sondern auch auf andere stickstoffhaltige Körper wirken. Fast durchwegs zeigt Atochinol eine erhöhte Wirkung.

In dem einen Versuche wurde harnsäurebildendes Material in Form von Hirn (exogene Harnsäure) in der Kost verordnet, worauf der Organismus unter der Wirkung von Atophan und im speziellen von Atochinol trotz dieser Belastung die Harnsäure prompt ausscheidet.

Nach E. Frank und Przedborski findet dabei nicht nur eine vermehrte Harnsäureausfuhr, sondern auch eine Vermehrung der Gesamt-Harnsäure statt.¹⁹⁾

Bei der Darstellung der Suppositorien fiel es auf, daß Atochinol infolge seines niedern Schmelzpunktes und seiner Lipidlöslichkeit sich gut mit Fett oder fettähnlichen Körpern und mit Vaseline verarbeiten läßt. Diese wertvollen Eigenschaften führten zu den Schlußversuchen, Atochinol und Atophan in Salbenform auf ihre Wirkung zu prüfen. Es war dabei von praktischer Bedeutung, Auskunft über die Durchlässigkeit der Haut für eine Substanz aus der Gruppe der Phenyl-chinolin-carbonsäure-Verbindungen zu erhalten.

Während Atophan sich in dieser Form der Verabreichung als unwirksam erwies, führten die Versuche mit Atochinol zu der überraschenden Tatsache, daß der Allylester der Phenyl-chinolin-carbonsäure eine gründliche, harnsäureausscheidende Wirkung hervorruft.

4. Versuche bei percutaner Verabreichung von Atochinol unter Berücksichtigung verschiedener Salbengrundlagen.

Nachdem im Falle M. (Gicht) festgestellt wurde, daß Atochinol eine erhöhte Ausscheidung von stickstoffhaltigen Körpern, worunter die erwünschte, erhöhte Ausscheidung von Harnsäure, auch nach äußerlicher Verabreichung in Form einer Salbe

¹⁹⁾ E. Franck u. Przedborski, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 68.

(Vaselin. flav.) bewirke, war noch zu untersuchen, welche Salbengrundlage sich als die geeignetste erwies. Es konnten nur solche Präparate in Betracht kommen, die sich möglichst gut einreiben lassen und die zudem haltbar sind. Tierische Fette ohne Zusatz konnten nicht verwendet werden, weil sie unangenehm riechen und mit der Zeit ranzig werden. Zur Untersuchung gelangten 25 % ige Salben. Diese Konzentration wurde gewählt, damit möglichst wenig eingerieben werden mußte; denn die menschliche Haut vermag im allgemeinen wenig Fett oder fettähnliche Stoffe auf einmal aufzunehmen.

Von den Salben wurden pro Tag so viel verwendet, als einer Dosis von 2 gr ($4 \times$ täglich 0,5 gr) Atochinol entspricht.

Es wurden mit folgenden Salbengrundlagen Versuche angestellt:

1. Coldcream (Ung. refrigerans),
2. Lanolin,
3. Vaselin,
4. Coldcream-Vaselin aa,
5. Lanolin-Vaselin aa,

und dabei nur auf Harnsäure geprüft, da besonders diese Wirkung berücksichtigt werden sollte.

(Siehe Tabelle XIV, S. 62, und Kurven hiezu S. 63.)

Tabelle XIV.

Untersuchungen mit 25 % Atochinosalben verschiedener Grundlagen.

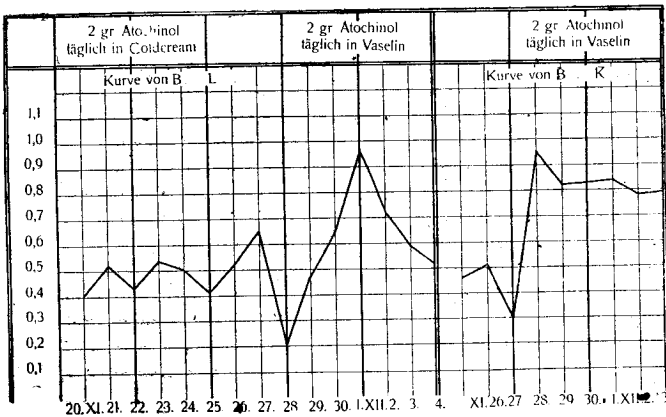
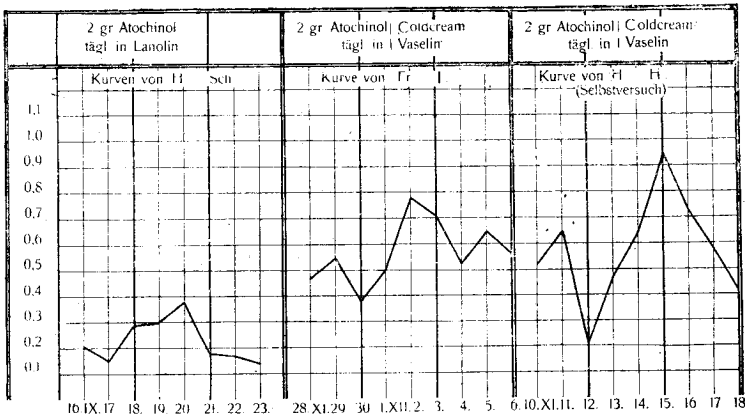
1. B. L. Polyarthr. chronica rheum., Kantons-Spital, Zeh.		3a B. K. Polyarthr. rheum. acuta.		4. I., Frau. Kantons-Spital, Zeh. Arthritis, de formaus.	
Datum	Harnsäure in gr	Datum	Harnsäure in gr	Datum	Harnsäure in gr
20. XI. 1921	0,41	25. XI. 1921	0,46	28. XI. 1921	0,47
21. " "	0,52	26. " "	0,52	29. " "	0,56
22. " "	0,44	27. " "	0,30	30. " "	0,38
Mittel	0,46	Mittel	0,43	Mittel	0,47
23. XI. 1921	0,54	28. XI. 1921	0,96	1. XII. 1921	0,51
24. " "	0,51	29. " "	0,84	2. " "	0,80
25. " "	0,41	30. " "	0,83	3. " "	0,72
26. " "	0,52	1. XII. 1921	0,85	4. " "	0,52
27. " "	0,65	2. " "	0,80	5. " "	0,65
28. " "	0,21	3. " "	0,80	6. " "	0,57
				2,0 gr Atochinol tägl. in Coldcream } aa Vaseline }	
2. H. Sch., Zeh. Gelenkschmerzen.		3b B. L. Kantons-Spital, Zeh. (vide 1.) Nach- behdg. m. Atochinol in Vaseline.		5. H. H. (Selbstversuch).	
Datum	Harnsäure in gr	Datum	Harnsäure in gr	Datum	Harnsäure in gr
16. IX. 1921	0,22	26. XI. 1921	0,52	10. XI. 1921	0,51
17. " "	0,16	27. " "	0,65	11. " "	0,62
18. " "	0,29	28. " "	0,21	Mittel	0,57
Mittel	0,23	Mittel	0,46	12. XI. 1921	0,54
19. IX. 1921	0,30	29. XI. 1921	0,48	13. " "	1,04
20. " "	0,39	30. " "	0,65	14. " "	0,65
21. " "	0,19	1. XII.	0,96	14. " "	0,70
22. " "	0,17	2. " "	0,74	16. " "	0,65
23. " "	0,14	3. " "	0,58		
		4. " "	0,41		
		2,0 gr Atochinol tägl. in Lanolin } aa Vaseline }		2,0 gr Atochinol tägl. in Lanolin } aa Vaseline }	

Bemerkungen zu den Versuchen mit Atochinolsalben.

Der unmittelbare Vergleich von Fall zu Fall scheint eine vermehrte Ausscheidung bei der Anwendung von Atochinol in Lanolin, Lanolin-Vaselin aa, gegenüber der Salbengrundlage Coldcream resp. Coldcream-Vaselin aa zu bewirken.

Untersuchungen mit 25 % Atochinolsalben verschiedener Grundlagen.

Kurven zu Tabelle XIV.



Die geringste Ausscheidung erfolgte nach Verabreichung von Atochinol in Coldcream, die höchste bei der Anwendung von Atochinol in Vaselin allein.

Allerdings wurden die Versuche an verschiedenen Individuen durchgeführt, was den Wert des unmittelbaren Vergleichs beeinträchtigen könnte. Nur bei einem Individuum wurden Atochinol in Coldcream und in Vaseline verabreicht, wobei sich bei Coldcream die Vermehrung der Harnsäure-Ausscheidung nur auf 20%, bei Atochinol in Vaseline auf 120% steigerte.

Diese Unterschiede weisen darauf hin, daß der Wassergehalt der Salbengrundlagen die Hauptursache der verschiedenen großen Ausscheidungen sein muß. Der Allylester der Phenyl-chinolin-carbonsäure scheint bei Gegenwart von Wasser angegriffen, d. h. verseift zu werden. Die freie Säure hat sich tatsächlich, wie oben schon angeführt, im Falle M. (Gicht) als unwirksam erwiesen.

Erwähnt sei noch eine letzte Applikationsmöglichkeit für Atochinol, diejenige der Injektion. Atochinol ist in Olivenöl löslich, und es wäre vorerst am Tierversuch zu prüfen, ob der Allylester der Phenyl-chinolin-carbonsäure ohne Schaden injiziert werden kann.

Zusammenfassung.

1. In vorliegenden, experimentellen Untersuchungen wurden zunächst Atophan (2-Phenyl-chinolin-4-carbonsäure) und Atochinol (2-Phenyl-chinolin-4-carbonsäure-Allylester) vergleichend auf das Vermögen geprüft, *in vitro* die peptische und die tryptische Verdauung von Eiweißkörpern (Albumen ovi, Nucleoproteid aus Kalbshirn, frisches Kalbshirn) zu beschleunigen.

Es ergab sich hierbei ein vermehrter Abbau, bestimmt durch quantitative Analyse der Versuchslösungen auf Gesamt-N. und Aminosäuren.

2. Versuche am gesunden und kranken Menschen ergaben ebenfalls vermehrte N-Ausscheidung im Sinne eines vermehrten Abbaues von Körpereiweiß.

3. Diese vermehrte Stickstoffausscheidung betrifft nicht nur die Harnsäure, sondern auch andere N-haltige Körper: Bestimmt wurden Harnstoff, Gesamtaminosäuren, Tyrosin und Kreatinin.

Es kann deshalb bei Atophan und Atochinol nicht nur von einer spezifisch harnsäureaustreibenden Wirkung gesprochen werden; es handelt sich vielmehr offenbar um einen vermehrten Eiweißstoffwechsel des unter Wirkung stehenden Organismus. Damit lassen sich vielleicht auch die guten Erfolge der Atophananwendung bei Gelenkrheumatismus, Grippe und andern Infektionskrankheiten erklären.

4. Die maximale Ausscheidung dieser N-haltigen Körper nach Atophan- und Atochinol-Verabreichung erfolgt nach den ersten Dosen; weitere sind wirkungslos. Erst nach einer angemessenen Pause erneuerte Verabreichung erwies sich wieder als wirksam. Dies könnte darauf hinweisen, daß der Angriffspunkt

dieser Wirkung bei der Abspaltung der letzten Abbaustufen einsetzt und deren Aufspaltung und Ausscheidung bewirkt, während durch diese Substanzen der Zerfall der höhermolekularen Eiweißbestandteile nicht beschleunigt werden kann.

5. Beide Körper wirken gleichzeitig diuretisch, daneben besitzen sie antipyretische, antiphlogistische und analgetische Eigenschaften.

6. Die Verabreichung erfolgte in den Versuchen per os, z. T. auch per rectum in Form von Suppositorien.

7. Die hierbei erzielte günstige Wirkung legte es nahe, die Substanzen auch in Salbengrundlage perkutan zu verabreichen. Atophan scheidet hierbei freilich aus, da es nicht fettlöslich ist. Die verhältnismäßig leichte Lipoidlöslichkeit des Atochinols hingegen ermöglicht es nicht nur, dasselbe gut in die Salbe hineinzubringen, sondern es durch die Haut resorbieren zu lassen.

8. In den Versuchen an Patienten zeigte sich dann auch diese Applikation den andern Applikationsweisen zum mindesten gleichwertig.

9. Als Salbengrundlage ist eine wasserfreie am besten geeignet.

10. Vergleicht man Atophan und Atochinol nach ihrer Wirkung, so zeigte sich in den Versuchen Atochinol dem Atophan als zum mindesten ebenbürtig, wenn nicht überlegen.

Curriculum vitae.

Ich, Hermann Hotz, von Goßau (Zürich), wurde am 3. Juli 1891 in Heiden (Kt. Appenzell A.-Rh.) als Sohn des Heinrich Hotz und der Anna Bänziger geboren. Ich besuchte dort die Primar- und die Realschule und trat 1907 in die Realabteilung der Kantonsschule Schaffhausen ein. Im Herbst 1910 bestand ich die Maturität und absolvierte hierauf in Biel und Schaffhausen meine Praktikanten- (2) und Assistentenjahre (1). Vom Herbst 1913 bis Frühling 1916 studierte ich als regulärer Studierender der E. T. H. an der pharm. Abteilung. Meine Studien wurden wiederholt durch Militärdienst (Grenzbesetzung) unterbrochen. Im Frühjahr 1917 bestand ich das Staatsexamen als Apotheker und trat im April 1918 in die Kantons-Apotheke Zürich ein.

In meiner dortigen Stellung als Assistent führte ich meine Dissertation in den Laboratorien der Medizinischen Klinik der Universität Zürich aus.
