

dungen bestehend. Das Colon war in einer über 2 Zoll langen Schlinge vorgefallen. Die vorgefallenen Theile waren durch eingetrocknetes Blut und brandigen Zerfall von schwarzer Farbe. Die einzelnen vorgefallenen Schlingen waren fest mit einander verklebt, so dass nach Eröffnung der Bauchhöhle eine Reposition derselben ohne Zerreiſung nicht möglich war. In der Bauchhöhle war kein freies Exsudat: Die Serosa des Colon war in einer Ausdehnung von 3 Zoll oberhalb der vorgefallenen Theile von missfarbigem Aussehen, die entsprechende Schleimhaut war diffus dunkel geröthet. Embolische Heerde wurden in keinem Organ gefunden. Der Prolapsus recti war etwa 3 Wochen vor dem Tode des Thieres eingetreten.

VI.

Pharmakologische Studien über Chinin.

Von C. Binz, a. o. Professor in Bonn.

Geschichtliches. — Schimmelbildung in Chininlösungen. — Versuche über Antisepsis bei innerem Gebrauch. — Oertlich bei Heufieber und Keuchhusten. — Versuche über einige Surrogate. — Die Beziehungen zu den Eiterzellen. — Versuche über die Hemmung von Oxydationsvorgängen. — Nervenwirkung des Chinin. — Untersuchungen über den Nachweis im Harn. —

Zu meinen bisher veröffentlichten Untersuchungen über Chinin, die vor einem Jahre zusammengefasst erschienen, führte mich die anfänglich sehr weit davon abliegende Frage nach dem Werth der verschiedenen Desinfectionsstoffe, wie sie nach der Choleraepidemie des Jahres 1866 vielfach besprochen wurden¹⁾. Waren die Resultate seit F. Schulze und Schwann (1836) bis auf die neueste Zeit über die Bedeutung niederster Organismen für die Aetiologie von Gährung und Fäulniss in der Hauptsache richtig, woran wohl heute nicht mehr zu zweifeln ist; stellte also auch die faulige Zersetzung der menschlichen Excrete sich dar als der Ausgang einer Thätigkeit belebter Gebilde: so musste der Werth eines desinficirenden oder vor Fäulniss schützenden Stoffes in gradem Verhältniss stehen zu der zerstörenden Einwirkung, die er unter dem Mikroskop auf die verschiedenen Entwicklungsstufen jener Organismen äusserte.

¹⁾ Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Chininwirkung. Berlin, 1868.

Ich prüfte eine ziemlich lange Reihe chemischer Körper nach dieser Richtung und zwar zunächst an den grossen in Pflanzenjauche angehäuften Paramécien. Die dabei gemachte Unterstellung, dass die grösseren Gebilde sich den kleineren, wie Vibrionen u. s. w. wohl parallel verhalten würden, erwies sich später als zutreffend. Das Chinin, als durchaus neutral reagirendes chlorwasserstoffsaurer Salz, nimmt in jener Reihe eine unerwartet hohe Stelle ein. Bei seiner mikroskopischen Application konnte ich selbstverständlich nicht an die Zwecke häuslicher Desinfectionen denken; nahe genug jedoch schien es mir zu liegen, bei der angegebenen Gelegenheit auch einen Körper auf sein Verhalten zu den Bewohnern fauliger Flüssigkeiten zu prüfen, der seit lange in mancherlei als septisch bezeichneten Bluterkrankungen eins der gebräuchlichsten Arzneimittel war¹⁾.

Die erhaltenen Resultate veranlassten eine Bearbeitung der Frage, ob auch die Formation der untersuchten und ähnlicher Organismen durch Chinin unter sonst günstigen Bedingungen verhindert oder doch merkbar beeinträchtigt werde. Die von mir und einem meiner Zuhörer angestellten einfachen Versuche hat Letzterer in seiner später noch zu erwähnenden Inaugural-Dissertation veröffentlicht. Mehr oder weniger längere Zeit darnach fand ich beim Durchsuchen der einschlägigen Literatur, dass frühere Forscher ganz ähnliche Resultate wie wir erlangt hatten. Es möge kurz hier folgen, was ich darüber gefunden habe, wobei ich jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit machen kann. Die Menge der über die Chinarinde theoretisirend, experimentell und klinisch gelieferten Arbeiten ist so bedeutend, dass eine genaue Durchsicht derselben unverhältnissmässig viele Zeit beanspruchen würde.

Die ersten Versuche über die fäulnisswidrigen Eigenschaften der Chinarinde hat Pringle kaum 80 Jahre nach Bekanntwerden der Drogue und zu einer Zeit angestellt, wo Arbeiten solcher Art jedenfalls zu den Seltenheiten gehörten. Er wies nach, dass Fleisch, mit dem Pulver oder der Abkochung der China imprägnirt, der Fäulniss auffallend widerstehe, und dass bereits verdorbenes Fleisch ebenso wieder entfault werden könne²⁾. Daraus folgert er, es sei

¹⁾ Centralblatt f. d. med. Wissensch. 1867. 308.

²⁾ Pringle, Observations on the diseases of the army. 5. ed. London, 1765. Appendix p. 20 ff.

wohl denkbar, dass auf ähnlichen Vorgängen im Organismus die vortreffliche Wirkung der Chinarinde bei fauligen Fiebern, „where the humours are evidently putrid,“ beruhe, und auch für die einfachen Intermittenten liege eine solche Anschauung nahe, da sie gleichfalls auf äussere Fäulnissursachen zurückzuführen seien. Jedenfalls war Pringle ganz in der Lage, sich aus directester Beobachtung ein Urtheil über solche Zustände zu bilden, da er als langjähriger Chef-Arzt der englischen Hilfsarmee im österreichischen Erbfolgekrieg diese auf ihren Märschen in Deutschland und den Niederlanden begleitet hatte.

Etwa 40 Jahre später hat Mayer¹⁾ ganz übereinstimmende Versuche angestellt. Es scheint, dass ihm die von Pringle genau bekannt waren und er sich ihrer nur bediente, um den Unterschied im Werth einiger Sorten Rinde auszufinden. Was die Meinung desselben betreffs der Heilung des Wechselfiebers durch die Chinarinde angeht, so sieht er trotz jener Versuche in ihr ein Mittel, das bestimmt ist, vorzugsweise auf das Nervensystem zu wirken.

Die Bedeutung der von Pringle mitgetheilten Erfolge scheint von den Zeitgenossen unterschätzt worden zu sein; wenigstens finden sich nur ganz geringe Anklänge in der damaligen Literatur an diesen Punkt, während von der unterstellten Nervenwirkung, die bald eine tonisirende, bald eine erschlaffende sein sollte, so wie es gerade dem persönlichen System passte, jeden Augenblick die Rede ist. Den Versuch einer Widerlegung finde ich bei einem Turiner Kliniker, Vastapani; er geht jedoch über theoretische Erörterungen, dass trotz der englischen Experimente die antiseptische Eigenschaft der Chinarinde für die Therapie keine Bedeutung haben könne, nicht hinaus²⁾. Mit grosser Energie äussert sich etwas später ein Ungenannter. Ihm dient es zu einem Haupteinwand, dass eine Abkochung des angeblich stärksten antiseptischen Mittels, der Chinarinde, unter gleichen Bedingungen selbst ebenso geschwind und ebenso stark fault, als die Abkochung jedes anderen vegetabilischen

¹⁾ Zusätze S. 130 und 132 zu der Uebersetzung von J. Relph's Untersuchung über die Königs-Chinarinde von Friese, Breslau, 1797. Es wird darin auf eine Abhandlung jenes Experimentators, der nur als Geheimrath näher bezeichnet ist, Bezug genommen.

²⁾ Vastapani, De China-China in synochis putribus animadversiones. Strassburg, 1783. § 21. (Kina-Kina = wahrscheinlich Rinde im Alt-Peruanischen.)

Stoffes¹⁾. Eine gegründete Opposition gegen die Pringle'schen Experimente findet sich sodann sehr viel später in der Monographie von Briquet, der dieselben in dieser Weise verwirft²⁾: „Ces tentatives montrent seulement l'influence de l'action chimique du tannin sur la putréfaction, mais elles ne prouvent rien sur la prétendue propriété antigangréneuse, attribuée au quinquina.“ Dabei bleibt der sonst so sehr verdienstvolle Autor jedoch stehen. Das Chinin war damals schon seit mehr als drei Decennien rein dargestellt und von ihm unzählige Male experimentell und klinisch verwendet worden. Statt die englischen Versuche vom Jahre 1750 mit Ausschliessen jeder störenden Substanz, wie es seit Caventou und Pelletier möglich war, zu prüfen, wendet er sich mit einer technischen und klinischen Gründlichkeit, die mustergiltig genannt werden müssten, der Begründung seiner vorgefassten Ansicht zu, das Chinin wirke vom Nervensystem aus, und gelangt nach Allem zu dem hauptsächlichsten seiner Schlüsse, es erzeuge eine Hypothesenisation der Centren. Wie wenig Tragweite diesem Resultat innewohnte, haben uns die auch nach Briquet noch andauernden Klagen über das vollständige Dunkel der Chininwirkung zur Genüge dargethan.

Mittlerweile hatten Buchheim und Engel 1849 in ihren oft genannten Experimenten gefunden, dass durch Chinin die von der Hefe veranlasste Zersetzung des Zuckers auffallend stark gehemmt werde³⁾. Der Grund davon bleibt unerörtert. Es ist mir nicht bekannt geworden, dass jemals an dieses interessante Resultat wieder angeknüpft worden wäre. Erwägt man, dass Fäulniss und Gährung Vorgänge ganz analoger Art sind, so liegt die nahe Uebereinstimmung zwischen den eben angeführten Ergebnissen und den erst-erwähnten, wobei wir den Gerbstoff als nachweisbar unwesentlich übersehen dürfen, auf der Hand.

Dem gegenwärtigen Decennium gehören zuerst die Untersuchungen von Polli in Mailand an. Sie wurden nicht wegen des Chinin, sondern wegen der schwefligsauren Salze unternommen,

¹⁾ Ueber die Fäulniss, über Faulkrankheiten und fäulnisswidrige Mittel. Hildburghausen, 1793. S. 183.

²⁾ Briquet, Traité thérapeutique du Quinquina et de ses préparations. 2. ed. Paris, 1855. S. 40.

³⁾ Beiträge zur Arzneimittellehre. 1. Heft. Leipzig, 1849. S. 89.

und so ist denn auch in den mir vorliegenden Originalarbeiten dem Alkaloid nur eine beiläufige Anmerkung gewidmet¹⁾. Es geht aus ihr hervor, dass 2,0 Chininsulfat an antiseptischer Kraft gleich seien 0,10 arseniger Säure. Beide Körper schienen die miasmatischen Fieber durch Einwirkung auf die fauligen, fermentativen Verbindungen zu heilen, indem sie diese modificirten und zur weiteren Action unfähig machten. Die Fermente selbst werden rein chemisch aufgefasst.

Ueber die Arbeit von Gieseler aus dem Jahre 1863 habe ich früher schon berichtet. Sie schliesst sich in der Methode der Untersuchung denen von Pringle an, ohne dass diese jedoch bekannt gewesen zu sein scheinen. Beziehungen des Chinin zu den Erregern der Fäulniss werden nicht erwähnt²⁾.

Sodann kommt Polli im Jahre 1865 wieder auf die antiseptischen Eigenschaften des Chinin gelegentlich zu sprechen und erwähnt dabei Untersuchungen von C. Pavesi, deren Beschaffung im Original mir leider nicht möglich war³⁾. Unter den diesmaligen Schlussfolgerungen findet sich auch als die Meinung jenes ersten Autors aufgeführt, dass die heilende Wirkung des Chinin, obgleich

¹⁾ Memorie del reale istituto Lombardo. Vol. VIII. Fasc. VI. Mailand, 1861. S. 413.

²⁾ v. Langenbeck's Archiv. 1863. IV. 550.

³⁾ Das ist nachträglich doch noch gelungen. Die Arbeit heisst: „*Esperimenti comparativi onde constatare l'azione antisettica ed antifermentativa del solfato di chinina*“ und steht in den *Annali di chimica applicata alla medicina*, dal Dr. G. Polli, Bd. 38. S. 127. Mailand, 1864. Benutzt wurde Chininbisulfat in Lösungen von 1:75 bis 1:350 und constatirt, dass unter ihrem Einfluss Muskelfleisch, Milch, Butter, Leim, Harn, Blut und Eiweiss nicht faulten; dass ferner die freiwillige Gährung von Honig und Zucker gehemmt wird, auch die bekannten Umsetzungen des Stärkemehls durch Diastase, des Amygdalin durch Emulsin, der Myrönsäure durch Myrosin und des gebratenen Fleisches durch Pepsin entweder ganz oder doch grossen Theils ausbleiben; dass endlich die verschiedensten Samen von Getreide und sonstigen Nutzpflanzen durch Einlegen in eine jener Lösungen — in welche, ist nicht angegeben — ihre Keimfähigkeit für immer verlieren. — Mit Ausnahme von Polli scheint der Autor keinen der früheren Untersucher zu kennen. Auf die chemischen Ursachen seiner Resultate geht er nicht einmal andeutend ein. Die Wirkung des Chinin in den ihm, wie es scheint, wohl bekannten Malariakrankheiten Italiens bezieht er kurz auf eine Neutralisirung des im Blut kreisenden Miasmas.

ihm ausgezeichnete „antifermentative“ Eigenschaften zukämen, dennoch hauptsächlich auf das Nervensystem zu beziehen sei¹⁾.

Von diesen hier zusammengestellten Angaben hat bis jetzt mit Ausnahme der sich auf die Alkoholgährung beziehenden keine ihren Weg in die am meisten gebräuchlichen Lehrbücher gefunden, wo es an untergeordneteren Analogien nicht fehlte. Meistens ist das alte Dogma von dem eigenthümlichen, bald hyper-, bald hyposthenisirenden Nerveneinfluss in allen Variationen vertreten. Bei Buchheim finde ich Zweifel daran und den Hinweis auf Beseitigung von Anomalien der Stoffmetamorphose durch das Chinin ausgedrückt²⁾. Auch Mitscherlich scheint ähnlicher Ansicht zu sein³⁾.

Die von mir vor einem Jahre und früher publicirten Versuche über Hemmen der Fäulniss durch Chinin habe ich mittlerweile zum grossen Theil wiederholt und in allem Wesentlichen bestätigt gefunden. Beiläufig möchte ich hier erwähnen, dass ich mit Rücksicht auf die differirenden Angaben von Polli und Gieseler das Chinin noch mit dem Arsenik verglichen habe. Nach dem einen Autor soll dieser, nach dem anderen jener Körper stärker antiseptisch sein. In drei Kolben mit Glasstöpsel wurden Lösungen von Chinin, arseniger Säure und arsenigsaurem Kali, jede von 1:500, eingefüllt und mit je einem gleich grossen Würfel von gebratenem Fleisch, die vorher durch wiederholtes Waschen möglichst vom Fett befreit worden waren, versehen. Nachdem die Kolben 6 Wochen im warmen Zimmer gestanden und zuweilen auf einige Augenblicke geöffnet worden waren, nahm ich die Würfel mit der Pincette heraus, um sie zu untersuchen. Der Geruch war bei allen drei Präparaten leicht faulig ohne deutlichen Gradunterschied. Das Chininpräparat hatte seine ursprünglich graue Farbe behalten und war von derbem Gefüge; das arsenigsaure war ein wenig mehr geröthet und entschieden weicher; das mit arsenigsaurem Kali versetzte zerfiel beim Anfassen mit der Pincette und seine Faserbündel waren von hellrother Beschaffenheit. Es dürfte übrigens bei Untersuchungen dieser Art auf comparative Unterschiede kein zu grosses Gewicht zu legen sein. Innerhalb gewisser Grenzen sind je nach den chemischen und physikalischen Eigenschaften der organischen

¹⁾ a. a. O. X. 1. Heft. S. 49. Jahrgang 1865.

²⁾ Lehrbuch der Arzneimittellehre. 2. Aufl. 1859. S. 585.

³⁾ Lehrbuch der Arzneimittellehre. 2. Aufl. 1847. I. 293.

Gegenstände die Resultate gewiss wechselnd. Aber jedenfalls wird man stets die bestimmt antiseptische Wirkung des Chinin constatiren können, wenn man, wie im vorstehenden Fall, Körper von anerkannt antiseptischen Eigenschaften als massgebende Vergleichs-objecte wählt.

Um so auffallender muss es sein, wenn nun gerade in concentrirten Chininlösungen also mitten in dem Gifte selbst, Pilzbildungen nicht nur möglich sind, sondern durch Anwesenheit des Alkaloides erst recht bedingt zu werden scheinen. Ich wurde durch mündliche Mittheilungen von Obernier darauf aufmerksam gemacht. Er hatte gesehen, dass in mit Schwefelsäure versetzten Lösungen zur Sommerzeit sich flockige Conglomerate bildeten, die er unter dem Mikroskop als dichte Mycelien erkannte. In den von mir zu den Versuchen benutzten Lösungen waren dergleichen nie entstanden. Ich bediente mich ausschliesslich eines auf seine Reinheit geprüften und neutral reagirenden Salzes, da ich von dem nothwendigen Grundsatz ausging, bei der chemisch-physiologischen Prüfung eines Stoffes müsse vor allen Dingen die Einwirkung vorwaltender Base oder Säure ferngehalten werden, falls dies überhaupt angehe, ohne den eigentlichen Charakter des Stoffes total zu ändern, oder falls nicht gerade die basische oder saure Eigenschaft in Betracht gezogen werden sollte.

Es wäre nun ein voreiliger Schluss, wollte man aus dem Wachsen von Pilzfäden in Chininlösungen, das unter gewissen Umständen allerdings stattfindet, die Unmöglichkeit herleiten, dass Chinin eine fäulnisswidrige Substanz sei. Man müsste dasselbe dann auch von der Chromsäure und mehreren ähnlichen Substanzen behaupten, von denen es bekannt ist, dass sie sehr leicht schimmeln, aber dennoch als vortreffliche Conservierungsmittel dienen. Zudem spricht gegen jenen Schluss die einfache Thatsache. Man braucht nur einen leicht fäulnissfähigen Körper in eine neutrale Alkaloidlösung zu legen und man wird dann bald trotz der erwähnten Vorkommnisse gewahren, was das Richtige ist. Andererseits aber ist das leichte Verderben des Chinin unter gewissen Umständen praktisch so wichtig, dass es mir wohl der Mühe werth erschien, den Ursachen davon nachzugehen. Ich fertigte deshalb an dem nehmlichen Tage und mit dem nehmlichen Wasser folgende Präparate an¹⁾:

¹⁾ Demonstrirt in der physikal. Sect. der Niederrh. Ges. am 2. Juli 1868.

1) Chinium sulfuric. officin. 0,5 in 50 Aq. destill. mit Acid. sulfuric. concentr. $2\frac{1}{2}$ Tropfen. Wasserklare Lösung.

2) Dasselbe an Chinin und Wasser, jedoch nur $1\frac{1}{2}$ Tr. Säure. Ein Theil des Salzes bleibt ungelöst.

3) Dasselbe mit 8 Tropfen Säure.

4) Dasselbe mit 16 Tropfen Säure.

5) Chinium sulfuric. officin. 0,07 in 50 Aq. destill. Eben gesättigte Lösung.

6) Chin. sulfuric. officin. 0,5 in 50 Aq. mit 2 Tr. Salzsäure. Ganz klar sich lösend.

7) Dasselbe mit 4 Tr. Salzsäure.

8) Chin. hydrochlorat. neutrale, 0,5 in 50 Aq. destillata. Ohne allen Zusatz sich klar lösend.

9) Chinium purum, 0,15 in 60 Wasser, gesättigte Lösung.

10) Aqua destillata, 50 Gramm mit $1\frac{1}{2}$ Tr. conc. Schwefelsäure. Es schwammen in diesem wie in den anderen Präparaten die gewöhnlichen Verunreinigungen des destillirten Wassers.

11) Aq. destill. 50 Gramm ohne irgend einen Zusatz.

Die Lösungen wurden ebenso wie das Wasser in Kolben von etwa 70 Ccm. Inhalt gethan und an einen stets 18—20° R. warmen Ort gesetzt. — Einige Zeit später fügte ich noch hinzu als

12) das Präparat von 1) mit einigen Würfeln von gebratenem Fleisch darin.

Etwa 3 Monate später und ebenso, ohne erkennbaren Unterschied, 10 Monate nachher boten die 12 Kolben folgende Befunde dar:

1) ist in ungefähr einem Drittheil von einer zusammenhängenden Pilzmasse durchsetzt, die allmählich an die Oberfläche dringt und hier einen kleinen grünen Rasen bildet. Widerlich schimmlicher Geruch;

2) scheint frei. Auf dem Boden liegt das nichtgelöste Salz. Beim näheren Untersuchen zeigen sich jedoch einzelne Pilzfäden dazwischen. Conglomerate sind nicht vorhanden.

3) Schwache, jedoch mit bloßem Auge schon deutlich erkennbare Pilzbildung.

4) Keine Spur davon.

5) Genau wie No. 3.

6) Schöne, kleine Pilzballen, etwa $\frac{1}{16}$ im Durchmesser wie von 1) beschrieben.

7) Einige verkümmerte, jedoch deutlich erkennbare Anfänge.

8) Vollkommen klar wie vor 10 Monaten.

9) Leichte staubige Trübung; keinerlei Fäden- oder Conglomeratbildung.

10) Ein compacter Pilzballen von etwa 1 Ccm. Durchmesser.

11) Klar, nur staubige und leicht fadenförmige Anfänge.

12) Bald nach dem Ansatz hatte lebhaft Pilzbildung begonnen. Die Fleischwürfel wurden von derselben allmählich vollkommen umkleidet. Nach 6 Monaten zeigten sie noch normale Farbe und scharfes Aussehen und waren ohne jede Spur eines fauligen Geruchs; nur hatten sie eine sehr weiche Beschaffenheit angenommen, so dass sie beim Anfassen mit der Pincette leicht zerquetscht wurden.

Ausser diesen Präparaten bewahre ich noch 4 andere Lösungen von neutralem chlorwasserstoffsäurem Chinin auf, die nunmehr von 1—1½ Jahre alt und durch Stehen am Licht bereits braun geworden sind, wie das dem angewandten Salz unter wahrscheinlicher Bildung von Chinoidin eigen ist. In keiner dieser Lösungen findet sich mehr als leichte staubige Trübung, von einer Pilzbildung, wie vorher beschrieben, keine Spur.

Aus allem Vorstehenden ergibt sich, dass zuerst die Säure die Veranlassung zur Pilzbildung ist. Wir sehen, dass destillirtes Wasser im No. 10. unter ihrem Einfluss zu schimmeln beginnt. Ich habe diesen Theil des Versuchs noch dreimal wiederholt und zwar zuletzt mit allen nur möglichen Cautelen, habe aber jedesmal das nehmliche Resultat bekommen: binnen 12—15 Tagen ein oder zwei kleine Pilzballen in dem Wasser mit der Säure, vollkommenes Klarbleiben des unvermischten Wassers lange Zeit hindurch. Nur muss man mit dem Säurezusatz nicht zu hoch gehen. In Präparaten, denen ich das Doppelte, wie in No. 10. angegeben, zusetzte, bekam ich in der bisherigen Beobachtungszeit keine Pilzbildung, höchstens ganz winzige Anfänge; noch weniger erhielt ich bei noch stärkerer Dosirung der Säure. Auf die Bedingungen der Pilzentwicklung unter den genannten Umständen hier einzugehen, kann nicht meine Aufgabe sein. Es genügt mir, die Thatsache zu constatiren, dass sehr verdünnte Schwefelsäure schimmelt. Auch der Befund in den übrigen Präparaten stimmt mit ihr überein. Am raschesten und stärksten schimmelte das Präparat von 1:100, worin eine zur Lösung eben ausreichende Quantität Schwefelsäure zugesetzt worden war; viel weniger stark wurden die mit Chlorwasserstoffsäure bereiteten Präparate ergriffen; fast ganz klar hielt sich die allerdings nicht gleichwerthige Lösung der reinen Base; und ohne die geringste Aenderung blieb die des neutralen chlorwasserstoffsäuren Salzes. In No. 12., wo die Pilze sich in gleicher Quantität wie in No. 1 entwickelten, blieben die Fleischwürfel nichtsdestoweniger von den eigenthümlichen Erscheinungen der Fäulniss verschont, nur trat keine Erhärtung derselben ein, wie das sonst in neutralen Lösungen geschieht.

Durch einen Rath von Max Schultze wurde ich veranlasst, noch folgende Modification vorstehenden Versuches anzustellen. Ich bereitete mir Lösungen von:

1) Chlornatrium, 2) Salzsauerm Morphin, 3) Schwefelsauerm Chinin allein, 4) Schwefelsauerm Chinin mit 1 Tr. conc. Schwefelsäure und 5) Salzsauerm Chinin allein — in 750 Theilen Wasser. Diese Verdünnung musste ich wegen der Löslichkeitsziffer des officinellen Sulfates (No. 3) wählen; ich hätte sonst eine grössere Concentration vorgezogen, da in ihnen die Schimmelbildung besser vor sich geht. — In jede dieser Lösungen wurde nun ein starkes Conglomerat von *Penicillium glaucum*, das ich der dichtbewachsenen Oberfläche verdorbener Conserven entnahm, eingeworfen und dann die ganze Reihe der Kolben gut verkorkt in den Schrank eines stets erwärmten Zimmers gesetzt. Zwei Monate später sah ich nach und hatte diesen Befund:

1) Ist trübe geworden. Das eingebrachte Conglomerat ist zerfallen und hat sich durch die ganze Flüssigkeit hindurch fein staubig zertheilt.

2) Ganz ähnliches Verhalten, nur scheinen mehrere abgerundete Flöckchen auf ein neues Wachsthum der Pilzelemente hinzuweisen.

3) Ebenfalls staubig trüb geworden. Eine Menge neugebildeter kleiner Conglomerate bedeckt den Boden. Die hineingebrachte Masse ist nicht mehr vorhanden.

4) Der obere Theil wasserhell wie am Anfang. Am Boden liegt das zugesetzte *Penicillium*stück und hat sich zu einer Pilzmasse, die einem kleinen Bündel Watte ähnlich sieht, entwickelt.

5) Die ganze Lösung wasserhell. Am Boden liegt das zugesetzte *Penicillium*stück geschrumpft und ohne irgend einen Ansatz zu neuem Wachsthum.

Das Resultat dieses Versuches stimmt in seinen wesentlichen Theilen so vollständig mit den früher erhaltenen, dass auch die Schlussfolgerungen dieselben sind. Die freie Schwefelsäure ist das prädisponirende Glied zur Pilzbildung; unter ihrem Einfluss wird selbst das sonst aller niedrigen Vegetation so feindliche Chinin davon angegriffen. — Nicht uninteressant dürfte es sein, die Endproducte dieses Prozesses aufzusuchen und chemisch zu constatiren. Wahrscheinlich haben wir in der Umwandlung des Tannin in Gallussäure ein Vorbild davon.

Dass Substanzen, welche selbst energisch antiseptisch wirken wenn sie mit Proteinkörpern zusammen gebracht werden, allein gern der Schimmelung verfallen, kann man leicht auch an der Fowler'schen Lösung der 7. Auflage unserer Pharmakopoe sehen. Sie bildet ebenso, wie saure Chininlösungen, in nicht zu verdünnter Consistenz und an warmen Orten schöne Conglomerate eines zierlichen Fadenpilzes, der auch hier in die Höhe wächst und an der freien Oberfläche Sporen entwickelt. Die Fowler'sche Solution, welche ich mir nach der Vorschrift der vorigen Auflage der Pharmakopoe anfertigte, blieb frei davon. Die Ursache liegt offenbar in der differirenden Zusammensetzung. Der Arsenikgehalt ist in

beiden Fällen der gleiche, 1:90 der ganzen Mischung, aber das neuere Präparat besteht nur aus arsenigsaurem Kali und Wasser, während das frühere ausserdem 1:24 Spiritus Angelicae compositus, also Weingeist mit ätherischen Oelen enthielt, welche beide Substanzen Pilzbildungen wie bekannt nicht leicht aufkommen lassen.

Ein noch mehr überraschendes Beispiel von der Toleranz energisch fäulniswidriger Stoffe gegen die Entwicklung von Parasiten in ihnen selbst erfuhr ich an einer Lösung von Quecksilberchlorid. Dieselbe war mit Melissenwasser angefertigt worden, hatte anfänglich keinen Bodensatz oder eine irgend compacte Trübung und enthielt das Metallsalz in dem Verhältniss von 1:144. Sie stand gut verkorkt mit vielen anderen Kolben in dem nehmlichen warmen Raum zusammen. Als ich mir sie nach etwa drei Monaten wieder ansah, fand ich auf dem Boden des Gefässes einen weissen krümligen Niederschlag, der unter dem Mikroskop folgende Beschaffenheit darbot: Die einzelnen Stückchen bestanden aus einer filzartigen Masse, die keinerlei Structur erkennen liess; sie hatte eine deutlich grünliche Färbung. Aus der Peripherie ragten höchst feine, stark lichtbrechende Fäden hervor. Sie waren gegen 0,01 Millimeter lang und entsprachen in ihrem sonstigen allgemeinen Habitus der gewöhnlichen *Leptothrix*. Vor Verwechselung mit Krystallen sicherte vor Allem ihre mitunter sehr deutlich geschwungene Form, sodann ihre Persistenz in destillirtem Wasser. Ich wusch den ganzen Niederschlag wiederholt mit Wasser aus, sah aber keine Veränderung an den Gebilden eintreten. — Etwa 14 Monate später hatte sich wesentlich nichts geändert. Nur waren die früher unbestimmbaren Conglomerate in grob granulirte, losgelöst jedoch unbewegliche Sporen differenzirt.

Dass in relativ starken Sublimatlösungen Pilze wachsen können, ist nicht neu. Unser Botaniker, Prof. Hanstein, hatte mich früher schon darauf aufmerksam gemacht. Ich selbst habe bereits eine solche Lösung von 1:300 demonstirt¹⁾, worin sich schöne Zellen mit deutlicher Geissel und lebhafter Bewegung gebildet hatten. Es wird deshalb doch nicht daran gedacht werden können, zu behaupten, das Quecksilberchlorid sei kein fäulniswidriger Körper; und

¹⁾ Verhandlungen der Niederrheinischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde, 17. Jan. 1868.

ebensowenig wäre ein solcher Rückschluss für das Chinin zulässig, abgesehen von den experimentellen Ergebnissen, deren Prüfung sehr leicht und einfach ist.

Wie es nun kommt, dass Chinin in nicht zu grosser Verdünnung auf organischen Stoffen die Schimmelbildung hindert¹⁾, während es bei Gegenwart freier Säure leicht selbst davon angegriffen wird; ob vielleicht, was mir aber nach dem mikroskopischen Vergleich nicht wahrscheinlich vorkam, der Pilz niemals das gewöhnliche *Penicillium* war; oder welches sonst die eigenthümlich concurrirenden Gründe für das anscheinende Paradoxon hier sein mögen: auch das zu untersuchen, war vorläufig nicht meine Aufgabe. Für die etwaigen fäulnisswidrigen Beziehungen des Chinin zum thierischen Organismus bleiben die eben besprochenen Verhältnisse ohne alle Bedeutung. Die Säfte reagiren vorwiegend alkalisch und bieten schon allein deshalb keinen Boden, der mit dem vorher künstlich geschaffenen übereinstimmte oder ihm auch nur ähnlich sähe.

Von grösserer Wichtigkeit dagegen ist diese Angelegenheit am Krankenbett. Seit der Zeit der Darstellung des Chinin ist sein Sulfat das vorwiegend benutzte Präparat gewesen, und doch sehen wir, dass es entschiedene Nachtheile, die leicht durch Wahl eines anderen Präparates zu vermeiden wären, darbietet. Es ist schwer löslich, 1:750. Wird es nun in grösseren Dosen in Pillen oder Pulver gegeben, so belästigt es, wie das unter den praktischen Aerzten bekannt, den Magen und wird in manchen Fällen wahrscheinlich nur zum kleinsten Theil resorbirt. Mit Schwefelsäure aber gelöst, was die meistens angewandte Form ist, verdirbt es in der Wärme des Krankenzimmers sehr bald und man hat zu gewärtigen, dass man dem Patienten ausser dem Alkaloid auch noch Schimmelpilze heibringt. Letzteres wird nun nicht zu häufig oder nicht in zu hohem Grade geschehen können, denn der Geruch einer so verschimmelten Chininlösung ist, wenn die Flasche verkorkt war, ein so widerlicher, dass in vielen Fällen schon dadurch allein die Darreichung oder Annahme des Medicamentes unterlassen wird. Schützt der Geruch aber nicht vor der Aufnahme, so braucht man sich nicht zu wundern, wenn angeblich das Chinin, aber in der That

¹⁾ Herbst, Inaug.-Dissertation. Bonn, 1867. S. 9 ff.

nur eine solche Form desselben, Gastricismen hervorruft, denn es steht durch eine ganze Reihe von Beobachtungen fest, dass die Schimmelpilze, z. B. in Nahrungsmitteln dem Magen zugeführt, derartige Zustände bedingen können.

Es ist leicht, nach alledem einzusehen, dass es kaum ein unhandlicheres Präparat des Chinin geben kann, als das vielgebrauchte Sulfat, und keine verwerflichere Form desselben, vorausgesetzt, dass die Lösung nicht jedesmal oder wenigstens alle paar Tage frisch bereitet wird, als seine Verbindung mit einem Ueberschuss von Schwefelsäure. Wendet man statt dieser die Salzsäure an, so treten die Nachtheile, wie uns der Versuch zeigte, in weniger intensivem Maasse auf; nebenbei wirkt ein öfterer Gebrauch der letzteren, dem Magen befreundeten Säure vielleicht auch weniger störend auf die ersten Wege ein. Aber auch solche Lösungen bilden Fadenpilze und nehmen einen schimmeligen Geruch an, wenn auch später und weniger. Bedient man sich nur der leicht löslichen, neutralen Verbindungen, also speciell des chlorwasserstoffsäuren Chinin, so umgeht man alle derartige Eventualitäten, und dieses Präparat ist deshalb sehr mit Unrecht ausser Gebrauch und aus der Pharmakopoe gekommen. Es leuchtet dies noch mehr ein, wenn man sich die Gründe klar macht, warum das wohl geschah.

Zuerst war es die Verbindung mit der pharmakodynamisch hochgeschätzten Schwefelsäure, die dem Chininsulfat den Vorrang sicherte. Diese Säure galt und gilt vielfach noch heute als ein exquisites Tonicum. Man stellte sich ungefähr vor, die erschlafften Fasern des Organismus könnten durch sie ebenso straff zusammengefügt werden, wie das technisch mit den Cellulosefasern von Papier angeht, woraus man bekanntlich durch Behandeln mit Schwefelsäure eine Art Pergament fabricirt. Seit man näher erwogen, dass die für den Menschen noch möglichen geringen Quantitäten von SO_3 jenseit der Magenwand in einer vergleichsweise bedeutenden Menge Alkali verschwinden, kann diese Auffassung keine sichere Geltung mehr haben. Für den Magen wird die genannte Säure unter Umständen kein besseres und kein schlechteres Tonicum sein, als es die anderen gebräuchlichen Mineralsäuren sind. Ist sie wie beim Chininsulfat bereits an eine Base gebunden, so wird jene Auffassung noch weniger wahrscheinlich.

Der zweite Grund, weshalb das Chininchlorid so allgemein ver-

lassen wurde, dass die preussische Pharmacopoe es ganz zu streichen für zweckmässig fand, war die grössere Billigkeit des Sulfates. Die Täuschung, welche hier mit unterlief, lässt sich leicht durch Ziffern darthun. Setzt man das $\text{ChHOSO}_3 + 7\text{HO} = 436$ Moleculargewicht, und das $\text{ChHCl} + 3\text{HO} = 387,5$, so ergibt eine einfache Rechnung, dass ersteres Salz von dem eigentlich wirksamen Stoff 74,3 pCt., letzteres 83,6 pCt. enthält. Dafür kann dieses dann auch etwas höher im Preis stehen, und wenn dieser gegenwärtig dem Alkaloidverhältniss nicht entspricht, so liegt das wohl nur daran, dass überhaupt alle nur wenig gebrauchten, daher weniger fabrikmässig dargestellten Präparate unverhältnissmässig höher bezahlt werden müssen. Als Beispiel dafür spricht der Preis des sauren schwefelsauren Chinin (Ch. sulfuric. acidulum, früher Ch. sulfuric. neutrale genannt), welches bei einem geringeren Gehalt an Ch theurer verkauft wird, als das officinelle Neutralsalz ¹⁾.

Die Fähigkeit des Chinin, Proteinkörper in kräftiger Weise vor Fäulniss zu schützen, ist ein interessantes und praktisch bei äusseren Veranlassungen, so bei faulig eiternden Wunden, Noma u. s. w. (Gieseler), wohl zu verwerthendes Factum. Dass auch innere fäulnissähnliche Vorgänge von ihm geheilt werden können, ist damit noch nicht erwiesen. Das Chinin theilt jene antiseptische

¹⁾ Ueber die Benennung der Chininsulfate noch kurz Folgendes: Das Neutralsalz, bei Annahme der Formel $\text{C}_{40}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ mit 1 Aeq. SO_3 , reagirt vollständig neutral, wenn es ganz rein ist. Eine frühere beiläufige Angabe in meiner Schrift (S. 2, Z. 4 v. u., wo die Worte „beim reinen Alkaloid“ ausgeblieben sind) wäre zu berichtigen. Manche Präparate, wie sie aus verschiedenen Quellen bezogen in unseren Officinen sich finden, zeigen eine schwach saure Reaction. Obschon dieser Umstand keine erhebliche pharmakodynamische Bedeutung hat, so mag desselben zur Vermeidung von Missverständnissen über die Reaction des Neutralsalzes auf Pflanzenfarben doch hier Erwähnung geschehen. Er rührt daher, dass die Fabrikanten beim Raffiniren des rohen Sulfates zur Auflösung des in demselben noch etwa ungebundenen Alkaloides und zur Erzielung einer schöneren Krystallisation eine ganz kleine Menge freier SO_3 zusetzen. Das Salz soll übrigens neutral reagiren, wie dann auch die Bezeichnung neutrales schwefelsaures Chinin, statt basisches, die richtigere sein dürfte (G. Kerner).

Kraft mit einer Menge von Stoffen, unter denen ich hier nur die ätherischen Oele, den Alkohol, das Quecksilberchlorid und die Halloide nennen will. Ihre äussere Anwendung dürfte vor der seinen oft sogar mancherlei Vortheile voraushaben. Anders jedoch würde das sich gestalten, wenn auch die von den Klinikern und pathologischen Anatomen als septisch bezeichneten Vorgänge innerhalb der lebenden Gewebe und Säfte unter seinen hemmenden Einfluss gebracht werden könnten. Es müssen sich dann entschiedene Vorzüge gegenüber den eben genannten Stoffen herausstellen. Sie werden im Organismus entweder sehr rasch zerlegt, was, wie wir später sehen, beim Chinin nicht der Fall ist; oder sie sind heftige Gifte, ätzend für die ersten Wege und das Leben ernstlich gefährdend in ihrem weiteren Gang. Keines von beiden Dingen gilt für das Chinin in den gewöhnlich ausreichenden Gaben und unter den der Regel entsprechenden Umständen.

Von den Punkten, die mich hoffen liessen, Resultate der erwähnten Art zu erzielen, nenne ich hier nur die schon den Alten unter dem Namen der Faulfieber erwähnten Zustände, sowie die Septicämie oder Ichorrhämie der Chirurgen. Kein Sachkundiger wird verkennen, dass diese Namen durchaus das bezeichnen, was ihnen zu Grunde liegt: eine Art Fäulnissvorgang innerhalb des lebenden Organismus, natürlich modificirt durch die gleichzeitig noch vorhandenen Lebensbedingungen. Man weiss, dass grösse Gaben Chinin hemmend und zuweilen heilend auf ihn einwirken, und hat manchen Grund, dies lediglich auf chemische Vorgänge innerhalb der Säfte ganz so wie bei den früher und vorher beschriebenen Versuchen zu beziehen. Um jedoch der Sache näher zu treten, als theoretische Schlussfolgerungen es gestatten, prüfte ich meine Voraussetzung an Thieren, denen künstliche Septicämie beigebracht worden worden war. Diese Versuche wurden in Gemeinschaft mit einem meiner Zuhörer, Hrn. F. Fickert, angestellt, der dieselben auch bereits in seiner Inaugural-Dissertation kurz mitgetheilt hat¹⁾. Ich gebe die Protokolle nunmehr mit meinen Epikrisen hier wieder, weil Dissertationen doch nur eine sehr begrenzte Verbreitung finden.

¹⁾ Experimentelle Beiträge über den Einfluss des Chinin bei Jauchevergiftung. Bonn, 1868.

I. Versuch.

Der einzige, welcher nur mit einem Thier angestellt wurde. — Ein schwarzer Bastard von 3 Kilo Gewicht.

20. Februar. Morgens 11 Uhr werden ihm 3 Ccm. Gltrirte Heujauche in die rechte Cruralvene injicirt. Bald nach dieser Operation liegt das Thier abgeschlagen und ermüdet da.

Die Temperatur war am Abend vorher gemessen worden und betrug damals 39,0,

1 Stunde nach der Injection war sie 39,2,

4 Stunden später 40,3,

10 Stunden später 40,5.

21. Februar. Morgens 10 Uhr ist die Temperatur 39,6.

Das Thier zeigt grosse Abgeschlagenheit, sein Fell sieht struppig aus, es liegt ruhig in einer Ecke und zeigt keine Lust zum Fressen.

Um 10 Uhr 15 Min. werden ihm 2 Ccm. der nehmlichen Jauche wie gestern in die linke Cruralvene injicirt. Das Blut ist hellroth, wässerig, voll weisser Zellen, obschon das Thier seit 24 Stunden so gut wie nichts gefressen hat; die rothen Körperchen zeigen kein Bestreben, sich geldrollenförmig an einander zu legen.

Unmittelbar nach der Jaucheeinspritzung werden 0,05 chlorwasserstoffsäures Chinin mit etwas Wasser in den Magen eingebracht. Eine Viertelstunde später säuft der Hund einen grossen Napf Milch mit ziemlicher Gier; vorher und nachher zeigt er Anwandlungen von Erbrechen und sitzt dann ruhig in seinem Käfig.

Um 11 Uhr Temperatur 40,8.

Wegen dieser Höhe werden um 1 Uhr weitere 0,02 Chinin beigebracht.

Um 4 Uhr 39,7.

Es wird eine ziemliche Quantität Milch verzehrt. Um 5 Uhr weitere 0,01 Chinin.

Um 7 Uhr 40,0.

Abermals Aufnahme von Milch. Die Injectionswunden haben ein gutes Aussehen. Es werden 0,01 Chinin in den Magen gebracht, dieselbe Quantität wieder um 10 Uhr des Abends. Das Thier ist munter, läuft umher, säuft etwas Milch, und hat um 11 Uhr 40,0.

Am folgenden Tage ist das Thier wohl, sehr munter, und hat in der Nacht einige halbfeste Fäces entleert. Die Wunden sehen trotz des Mangels an jeglichem Verband sehr rein und frischroth aus. Fresslust stark. Die Temperatur ist

um 9 Uhr 39,5.

Es werden bis Abends 8 Uhr zusammen 0,14 Chinin beigebracht. Die Temperatur schwankt während dieser Zeit zwischen der angegebenen Ziffer und 40,1; dies das bald vorübergehende Maximum am Abend.

Am nächsten Tage ist das Thier, bei einer constanten Temperatur von 39,5, vollkommen gesund. Nach der Jauchevergiftung am 20. Februar hatte sich neben den Störungen des Allgemeinbefindens eine Steigerung der Körperwärme von $1,5^{\circ}$ ergeben. Die Differenz ist am folgenden Morgen nicht mehr so gross, aber das Allgemeinbefinden, sowie die mikroskopische Untersuchung des Blutes

zeigt die entschiedensten Symptome schweren Erkranktseins. Nach einer Injection von zwei Drittel der gestrigen Jauchemenge steigern sich diese Symptome. Der Temperaturunterschied beträgt fast 2° im Vergleich zu der Abendtemperatur des letzten gesunden Tages. Nach Allem, was frühere Injectionsversuche ergeben haben, ist die Annahme vollkommen berechtigt, dass die zweite Einverleibung des putriden Giftes eine rapide Steigerung der Intoxication veranlasst haben würde. Statt dessen sehen wir eine entschiedene Abnahme unter der Anwendung des Gegengiftes eintreten. Die Abendtemperatur des zweiten Tages, nach der zweiten Vergiftung, ist niedriger, wie die vom ersten Tage und wie die vom Morgen (40,0 gegen 40,5 und 40,8) und das Allgemeinbefinden hat sich auffällig gebessert. Es bleibt nur die Frage übrig, die uns später noch in für das Experiment unbequemer Weise entgegnet werden wird, ob die Jauche des zweiten Tages die nemlich giftige war, wie die des ersten. Diesmal ist kaum daran zu zweifeln; zum mindesten war sie nicht weniger giftig geworden, denn ihr ganzes äusseres Aussehen, ihr Geruch u. s. w., boten die nemlichen Zeichen der Putrescenz dar, wie am ersten Tage, und sie war dem nemlichen, an einem Ort von gleichbleibender niederer Temperatur stehenden Gefäss entnommen worden, das neben schon gefaultem noch eine ziemliche Menge von unzersetztem Heu von späterem Datum enthielt. — Die Quantität des Chinin, das an dem Tage beigebracht wurde, wo man eine tödtliche Zunahme der Septicämie erwarten musste, betrug 0,1 Gramm in 12 Stunden. Es wären das für einen Menschen von 60 Kilo genau 2 Gramm. Selbstverständlich kann der Werth einer solchen arithmetischen Uebertragung nur ein annähernder sein.

II. Versuch.

Zwei grosse weisse Kaninchen von gleichem Wurf.

No. I wiegt 1840 Grm. Die Temperatur ist bei I 39,7

No. II - 1721 - und bei II 40,2.

22. Februar, 11 Uhr. Es wird beiden Thieren eine Quantität von 3 Ccm. sehr übelriechender filtrirter Jauche von faulendem Heu und Leim in die rechte Cruralvene eingespritzt. Gleich nachher bekommt II 0,02 Chinin mit etwas ClH angesäuert in den Magen. Um 12 Uhr 10 Min. abermals 0,01.

I hat 120 Athemzüge in der Minute und zeigt grosse Hinfälligkeit. II liegt ruhig mit 72 Athemzügen.

12 Uhr 25 Min. II beginnt mit dem Kopf hin und her zu wiegen; wahrscheinlich ein Ausdruck des Chininrausches. Respiration 72; bei I immer noch

über 100. Die Haltung des letzteren nur mit Jauche vergifteten Thieres wird allmählich etwas besser.

12 Uhr 50 Min. wieder 0,01 Chinin an No. II.

Die Thiere werden nun mehrere Stunden lang nicht weiter beobachtet. Um 3 Uhr 30 Min. finde ich

No. I mit gesenktem Kopf, geschlossenen Augen, in höchst apathischem Zustand zusammengekauert mit . . . Resp. 104. Temp. 39,2.

No. II munter, sich die Wunden und Pfoten leckend, mit aufrechtem Kopf

Resp. 96. Temp. 41,2.

Es frisst Einiges, erhält dann wieder 0,03 Chinin.

6 Uhr. I . Resp. 112. Temp. 38,9.

II . - 108 - 40,8.

Bei beiden blutiger Schleim im Mastdarm, bei I viel mehr jedoch als bei II. Dieses frisst etwas. 8 Uhr. I . Resp. 80. Temp. 37,8.

II . - 96. - 40,4.

I liegt bewegungslos flach auf der Seite. II ist ziemlich munter.

10 Uhr. I ist todt,

II ist sehr munter.

Am Thermometer kein blutiger Schleim mehr. Temp. 39,9.

23. Februar. 10 Uhr. II sieht etwas somnolent aus. Resp. 56. Temp. 37,9. Erhält 0,02 Chinin.

2 Uhr. Ganz comatös. Resp. 60 in der Minute. Stirbt gegen 5 Uhr.

Section des nur mit Jauche behandelten Kaninchens No. I, 12 Stunden nach dem Tode. — Starke Leichenstarre. In beiden Pleurasäcken befinden sich je 5 Ccm. wasserhelle Flüssigkeit. Die Lungen sind collabirt, hellroth, überall lufthaltig. Im Herzbeutel viel Serum; linkes Herz mit einigem schwarzen Gerinnsel erfüllt, rechtes ebenso in stärkerem Maasse. Leber sehr blutreich und sehr leicht zerdrückbar. Milz tief dunkel, etwas geschwellt, auf dem Durchschnitt erscheinen beim Druck viele feine weisse Punkte. Die Wandungen des Magens sind mit Schleim bedeckt; der Dünndarm durchweg von stark aufgelockerter Schleimhaut und dickem eitrigem Belag. Dickdarm und Rectum verhalten sich ähnlich. Die Nieren zeigen makroskopisch nichts Bemerkenswerthes. — Im kleinen Becken zwischen dem nicht-trächtigen Uterus und der Blase einige freie weder mit der Injectionswunde, noch mit einer sonstigen äusseren Verletzung zusammenhängende Blutextravasate. Ein solcher findet sich auch in dem Zellgewebe des rechten Psoas und durchsetzt ihn, wie das einige Querschnitte deutlich darthun. — Haut und Periost des Stirnbeins sind aussen wie innen blutig diffundirt. Das Gehirn ist blutreich und weich. — Auch die ersten Luftwege sind sehr blutreich und stellenweise mit Sugillationen versehen.

Section des mit Jauche und Chinin behandelten Kaninchens No. II, 18 Stunden nach dem Tode. — Beide Lungen collabirt, überall lufthaltig. In den Pleurasäcken ganz wenig Serum. Die Herzhöhlen mit Gerinnseln gefüllt. — Leber blutreich, weich. Milz klein, derb, trocken, ohne die weissen eitrigen Punkte beim Druck wie bei No. I. An den Nieren nichts Auffallendes. Die Magenwände mit Schleim bedeckt. Der Dünndarm mit grünlichem Schleim mässig gefüllt, seine

Mucosa etwas geschwellt. Im unteren Theil zähe gelatinöse Gerinnsel (deren Untersuchung auf Chinin ein negatives Resultat ergab). Die Blase mit Harn strotzend gefüllt, der beim Versetzen mit Lugol'scher Jodlösung und Schwefelsäure einen braunrothen Niederschlag gibt. Die ersten Luftwege blutreich, aber ohne Sugillationen. Letztere, sowie irgendwelche Extravasate, fehlen auch sonstwo allenthalben.

In diesem Versuch ist ein Hauptgewicht auf die fast 20 Stunden längere Lebensdauer des mit dem Gegengift behandelten Thieres, sowie darauf zu legen, dass dieses den ganzen ersten Tag über sich relativ wohl befand, zur selben Zeit, als sein Genosse bereits den höchsten Grad der Infection darbot. Als solchen haben wir besonders die rapid unter die Normallinie abfallende Temperatur anzusehen. Bei II. stieg sie nur vorübergehend um 1° und stand am nehmlichen Abend nur um 0,2 höher. In der Nacht, vielleicht weil kein Chinin gegeben worden war, erlangte das putride Gift die Oberhand und so finden wir am Morgen neben heftiger Störung des Allgemeinbefindens die Temperatur ebenfalls schon nach dem nahen Ende des Thieres hin tendirend. Bei I ferner ausgeprägte anatomische Zeichen der Septicämie, bei II dieselben nur in geringem Maasse. — Dies die positiven, zu Gunsten der Chininwirkung sprechenden Erscheinungen. Wir dürfen an sie die Vermuthung knüpfen, dass auch eine wenig geringere Menge des fauligen Giftes bei I den Tod hervorgerufen haben würde und gleichzeitig bei II hätte neutralisirt werden können, wie dies später in den Versuchen VI und XV geschah. Da sich diese Erwägung noch in vier anderen Fällen darbot, so komme ich auf ihre Besprechung später zurück. — Unbemerkt möge nicht bleiben, was ebenfalls zu Gunsten des Versuches spricht, dass das Chininthier 119 Gramm weniger wog, mithin eine relativ grössere Quantität der Jauche bekam. Die ihm binnen 9 Stunden beigebrachten Gaben des Alkaloides betrugen zusammen 0,10, was auf einen Menschen von 6 Kilo berechnet, etwa $3\frac{1}{2}$ Gramm ausmacht, eine in wichtigen Fällen und für einmal innerhalb der genannten Zeit ganz entschieden zulässige Dosis.

III. Versuch.

Zwei Bastardhunde von nicht gleichem Wurf.

I hat 2750 Gewicht und Normaltemp. 39,2.

II - 4500 - - - 39,9.

17. März. 9 Uhr. I bekommt, wie gewöhnlich injicirt, 7,5 Ccm. Jauche, II deren 10 Ccm. Letzterem sodann 0,02 Chinin p. os.

10 Uhr 30 Min. I sehr traurig . . . 40,3.

II sieht sehr munter aus 41,1.

Bei beiden die Steigerung der Temperatur also fast gleich, der Unterschied im Allgemeinbefinden aber sehr ausgeprägt. II bekommt 0,02 Chinin.

12 Uhr 30 Min. I 40,8.

II 41,0.

Bei I also Zunahme der Temperatur, bei II eine geringe Abnahme. Dieser erhält wieder 0,02 Chinin.

3 Uhr. Beide ruhig schlafend. I . . 40,3.

II . . 41,0.

Dieser frisst etwas, jener rührt die ihm vorgesetzte Speise gar nicht an.

5 Uhr. I Temperatur 40,3.

II - 41,3.

Dieser bekommt wieder 0,02 Chinin.

7 Uhr. I sehr traurig, sitzt ruhig in die Ecke gekauert und hat 41,1.

II säuft Wasser, läuft munter umher und hat 41,0.

Wieder 0,02 Chinin.

10 Uhr. Befinden und Temperatur ganz dasselbe wie vorher. II 0,04 Chinin.

18. März. 8 Uhr. I wird todt gefunden. II ist so munter, dass es dem für diese Stunde mit der Beobachtung committirten Dr. Fickert nicht nöthig erscheint, eine neue Dosis Chinin zu geben. Als ich gegen 12 Uhr nachsah, war das Thier eben verendet.

Section von I. — Lungen überall lufthaltig. Ob in der Pleurahöhle viel Serum, ist wegen zufällig hineingekommenen Blutes zu entscheiden nicht möglich. Das Blut ist so dünnflüssig, dass beim Oeffnen des Thorax selbst aus den dünneren Venen sich eine grosse Menge ergiesst. Im Herzen, das sehr schlaff ist, nur Flüssigkeit, keinerlei Gerinnsel. — Leber dunkel, sehr hyperämisch. Milz geschwellt, weich. Im Magen punktförmige Sugillationen. Der Darm bietet eine in seiner ganzen Ausdehnung geschwellte Mucosa dar, die mit dickem Schleim belegt ist.

Section von II, Tod. — Lungen unversehrt. Die Pleurahöhlen ganz normal. Beim Oeffnen des Thorax läuft kein Blut aus wie bei I. Das Herzfleisch fest, alle Höhlen mit derben Gerinnseln angefüllt. — Leber hell, trocken. Milz ebenso, derb, fast rosaroth. Beim Druck tritt kaum etwas Feuchtigkeit auf die Schnittfläche. — Im Magen keine Sugillationen. Dünndarm bei weitem weniger erweitert und aufgelockert als bei I. Seine Mucosa ist glatt, hell, ohne Schleim. Im Dickdarm wenig Schleim, einzelne hyperämische mit festem röthlichem Exsudat bedeckte Inseln sind bemerkbar. Im Mastdarm länglich verlaufende leichte Sugillationen.

Als nicht zu verkennendes Resultat findet sich bei dem mit Chinin behandelten Thier ein viel weniger gestörtes Allgemeinbefinden, eine längere Lebensdauer und nur geringe Spuren septicämischer Erkrankung. Hier darf die Vermuthung angeknüpft werden, dass eine Fortsetzung des Gegengiftes am zweiten Tage die Erhaltung des Lebens bewirkt haben würde. — Die Betrachtung

der Temperaturcurven muss von der Thatsache ausgehen, dass II schon im Normalzustande höher temperirt war. Summirt man die einzelnen Differenzen, so ergibt sich für I eine Steigerung von 1,45 im Mittel, für II von 1,17. Besonders ist der Unterschied in den beiden Messungen am Abend charakteristisch; bei I eine Erhebung über die Norm von 1,9, bei II von 1,1 Grad, beides mehrere Stunden lang constant bleibend.

IV. Versuch.

Zwei kräftige Kaninchen erhielten zuerst Jauche in die Vena cruralis; das eine Thier bekam dann mittelst der Schlundsonde Chinin. Die Jauche erzeugte jedoch, wohl nur weil sie das putride Gift nicht in genügender Menge enthielt, keinerlei charakteristische Erscheinungen. Es wurde sodann das Gift und Gegengift subcutan in grösserer Menge beigebracht, was aber ebenfalls nicht zum Ziel führte. Sowohl die Jauche als das Chinin riefen örtlich sehr bedeutende Entzündungen hervor, an denen beide Thiere in der nehmlichen Nacht zu Grunde gingen. Es schien, dass in Folge der alkalischen Reaction des Unterhautzellgewebes das Alkaloid aus seiner Verbindung gefällt worden war und in der unlöslichen Form als locales Irritans wirkte ¹⁾.

Ich setzte diesen, sowie zwei andere fehlgeschlagene Versuche, hierher, um ein treues und vollständiges Bild der ganzen Versuchsreihe zu geben.

V. Versuch.

Angestellt mit zwei Hunden, von denen der eine I 1960, der andere II 2580 Grm. wiegt.

26. Februar ²⁾. Abends. I . . 39,4.

II . . 39,0.

27. Februar. 10 Uhr. I . . 40,0.

II . . 39,6.

Um 11 Uhr erhielt I 0,03 Chinin in den Magen, sodann 2½ Ccm. Jauche (faulige Pericardialflüssigkeit) in die Vena epigastrica externa.

II bekam dieselbe Quantität Jauche. Beide Thiere sitzen darauf traurig da. I erbricht ungefähr ½ Stunde nach der Operation zwei Mal.

12 Uhr. I . . 41,0.

II . . 41,6.

Jener erhält wieder zweimal nach einander mit einigen Gramm Wasser 0,03 Chinin. Dreiviertel Stunden nachher zeigt derselbe 39,8.

II . . 40,9.

¹⁾ Vgl. Bernatzik, Zur Pharmakologie der China-Alkaloide. Wiener med. Wochenschrift. 1867. S. 627 und 1570.

²⁾ Durch ein Versehen harmoniren in der Dissertation die Nummern nicht correct mit den Daten. Ich habe der Uebereinstimmung wegen diesen kleinen Redactionsfehler beibehalten.

1 Uhr wieder 0,03 Chinin an I.

4½ Uhr. I . . . 38,8.

II . . . 39,9.

Beide Thiere liegen traurig in einer Ecke. Um 7 Uhr sollte wieder beobachtet werden. Ich fand No. I in einer Blutlache liegend und an Verblutung gestorben. Es hatte sich die Ligatur an einer früher behufs Jaucheinjection geöffneten Cruralvene gelöst. — II erholte sich binnen einigen Tagen.

No. I war ein Hund von Seidenhaaren und sehr feiner und zarter Natur. Er wog 620 Gramm weniger wie II, erhielt aber die nehmliche Quantität des putriden Giftes. Trotz dieser den Versuch erschwerenden Umstände beträgt der Unterschied der Wärmesteigerung am Mittag und gegen Abend im Vergleich zu der ersten Normaltemperatur bei I . . . +0,4 und —0,6,

- II . . . +1,9 und +0,9.

Die Sectionsergebnisse von I übergehe ich, da sie nichts von Bedeutung darboten, es sei denn die Abwesenheit aller septicämischen Erscheinungen.

VI. Versuch.

Grauer Dachsbastard No. I von 3680 Grm. und schwarzer Spitz No. II von 7250 Grm. Gewicht.

28. Februar. 11 Uhr. I . . . 39,3.

II . . . 39,6.

I erhält nun 5 Ccm. Macerationsjauche in einen Ast der Cruralvene, sodann durch die Schlundsonde 0,09 Chinin. Taumelt sofort nach der Operation wie betrunken umher. Schon die Injection der Jauche hatte eine grosse Depression hervorgerufen. Heftiges Zittern des ganzen Körpers.

II bekommt, da er ungefähr doppelt so schwer ist, 10 Ccm. Jauche. Er wird sofort ganz betäubt, wie chloroformirt, und reagirt nicht im mindesten auf die Reizung beim Zuziehen der Wunde.

1 Uhr. I . . . 39,3.

II . . . 38,6.

Ersterer 0,05 Chinin. II hat das, was er des Morgens gefressen, erbrochen; das Erbrochene zeigt Streifen von blutigem Schleim. Beide Thiere liegen ruhig, doch nicht apathisch da. Der Dachsbastard zittert immer noch etwas.

4 Uhr. I . . . 41,4.

II . . . 40,3.

I wieder 0,05 Chinin.

6 Uhr. I . . . 40,0.

II . . . 40,0.

Beide ruhig, traurig.

8 Uhr. I . . . 39,3.

II . . . 39,9.

I erhält wieder 0,05 Chinin.

10 Uhr. I . . . 38,8.

II . . . 40,0.

Dieser ist sehr traurig, bleibt in jeder Lage apathisch liegen. Jener bekommt 0,10 Chinin.

29. Februar. 8 Uhr. I . . . 39,6.

II . . . 39,9.

Beide scheinen die Wirkung des putriden Giftes ganz überwunden zu haben. I ist jedoch deutlich munterer wie II. Bei diesem zeigt die Injectionswunde auch einen schmutzigen gangränösen Belag, während sie bei I rein aussieht.

10 Uhr. I bekommt durch den Magen 0,075 Chinin; sodann subcutan am Rücken 2½ Ccm. filtrirter Jauche. Nach der Operation frisst er etwas. — II bekommt 5 Ccm. Jauche subcutan an derselben Stelle.

2 Uhr. I . . . 39,2.

Wieder 0,10 Chinin. Ist relativ ganz munter.

II . . . 40,6.

Ist sehr traurig, hat jedoch ein wenig gefressen, läuft aber nicht so munter umher wie I.

4 Uhr. I . . . 39,2.

Frisst nach der Aufnahme von 0,05 Chinin eine reichliche Portion Milch.

II . . . 39,5.

Liegt ruhig und frisst nichts.

6 Uhr. I . . . 39,6.

II . . . 39,7.

8 Uhr. I . . . 39,6.

II . . . 40,2.

I ist nicht niedergeschlagen, knurrt und beisst beim Anfassen. Bekommt um 6 und um 8 Uhr 0,05 Chinin. II ist sehr traurig, ohne Reaction beim Anfassen.

10½ Uhr. I . . . 39,8.

II . . . 39,9.

I erhält 0,10 Chinin.

1. März. 9 Uhr. I . . . 39,2.

II . . . 39,6.

I sieht frisch und munter aus, sucht zu beissen. 0,05 Chinin.

II sehr traurig, säuft gierig Wasser.

10 Uhr. Einführung von 5, beziehentlich 10 Ccm. Jauche unter die Haut der Sacralgegend. Beide Thiere haben etwa ½ Stunde nachher Erbrechen eines gallertigen Schleimes.

11 Uhr. I . . . 40,1.

II . . . 39,4.

An I 0,05 Chinin. II kriecht taumelnd umher, erbricht bräunlichen, zähen Schleim.

1 Uhr. II liegt todt da. I hat eine Temperatur von 39,2, frisst etwas und bekommt 0,05 Chinin. Dieselbe Dosis wieder um 5, 6 und 8 Uhr. Während dieser Zeit schwankt seine Wärme zwischen 39,8 und 40,0, er frisst mit grosser Gier Milch und Brod, und springt am Abend so munter umher, als ob er keinen

Tropfen des putriden Giftes bekommen hätte. Um 8 Uhr frisst er auch Fleisch mit unverkennbar gutem Appetit.

10 Uhr. Temp. 39,2. Chinin 0,05. Das Thier bellte laut bei meinem Eintritt in den Stall.

2. März. 8 Uhr. Temp. 39,0; ist ganz munter und spielt mit anderen Hunden. Er bekommt noch eine Dose Chinin von 0,05, und bleibt nun vollkommen gesund.

Section von No. II, 30 Stunden nach dem Tode. — Bei der Eröffnung der Brust- und Bauchhöhle findet sich das ganze subcutane Bindegewebe am Epigastrium von der Injectionsstelle an mit jauchigem Blut infiltrirt. Die Lungen bieten ausser starker Hypostase nichts Besonderes dar. Ventrikel und Atrien des Herzens sind mit schwarzem, dünnflüssigem Blut gefüllt. — Die Milz ist auffallend weich, auf ihrer Oberfläche mit dunkelblauen Ecchymosen besetzt. Die Leber sehr leicht zu zerdrücken. Galle auffallend dunkelbraun. Die Nieren ebenfalls weich, hyperämisch, ihre Kapsel leicht löslich. Im Magen eine jauchig riechende Flüssigkeit, die Schleimhaut geschwellt und injicirt, an einzelnen Stellen Ecchymosen. Ebenso verhält sich im Wesentlichen der ganze Darmkanal.

Das positive Ergebniss in diesem Versuch liegt so deutlich vor, dass es einer Erläuterung nicht bedarf. Weniger klar sind scheinbar die Beziehungen der Temperaturcurven zu einander. Ihr Verhalten entspricht sehr häufig, aber nicht immer den anderweitigen Symptomen; besonders im Anfang sehen wir bei dem behandelten Thier eine hohe Temperatur (39,3 und 41,4), während sie bei dem nicht behandelten sogar unter der Norm steht und sodann nur verhältnissmässig wenig steigt (38,6 und 40,3). Gemäss früheren Versuchen, wovon ich hier nur die von O. Weber nennen will, ist es jedoch erwiesen, dass ein rascher und bedeutender Temperaturabfall bald nach der septischen Vergiftung gerade eine hohe Intensität derselben andeutet. Die Abwesenheit dieser Intensität bei dem Chininthier bestätigt, in Verbindung mit dem nachher sehr deutlichen Unterschied, die bisherigen Voraussetzungen und Resultate, statt ihnen zu widersprechen.

VII. und VIII. Versuch.

Sehr kräftige braune und weisse Kaninchen, von jedesmal dem nehmlichen Wurf. Die angewandte Jauche war einer Macerationskiste des anatomischen Institutes entnommen, wimmelte von höchst lebhaften Paramecien, war von höchst üblem Geruch, und wurde in der Dosis von 1—2 Ccm. in das Unterhautzellgewebe injicirt. In Erwartung der Fieber- und Krankheitserscheinungen begann ich sofort auch mit dem Chinin, 0,03—0,06 alle 2 Stunden. Fieber oder damit zusammenhängende Symptome traten auffallender Weise bei keinem Thier ein, auch nicht bei dem vom Chinin frei gebliebenen; dagegen störte ich bei dem anderen durch

das Mittel die Verdauung derart, dass vollständige Enthaltung vom Fressen eintrat. Unter solchen Umständen war an eine fernere Wiederholung der Jauchevergiftung natürlich nicht zu denken. Dass bei Kaninchen durch Chinin leicht intensive Verdauungsstörungen eintreten, finde ich auch in der später zu besprechenden Arbeit von Waldorf S. 17 verzeichnet¹⁾.

IX. Versuch.

Zwei junge Hunde von demselben Wurf, beide etwas über 900 Gramm schwer. Die Durchschnittswärme, berechnet aus sieben Messungen, beträgt bei I . 38,9.

II . 38,8.

Die Thiere zeigen sehr grossen Appetit und sind sehr munter. I erhält gegen 12 Uhr 0,01 Chinin durch die Schlundsonde. Um 2 Uhr hat . . I . 38,2,

II . 38,8.

3 Uhr. Beiden Thieren werden 5 Ccm. Macerationsjauche in die Cruralvene gespritzt. I erhält dann noch 0,01 Chinin und II ebensoviel reines Wasser (10 Ccm.) als bei I mitgegeben worden war, da bei dem geringen Gewicht der Thiere dies möglicherweise von Einfluss sein konnte. Eine halbe Stunde nachher fressen beide etwas. Um 5 Uhr wird wieder die nämliche Dosis Chinin und Wasser, beziehentlich Wasser allein, injicirt. I hat jetzt . . 38,6,

II - - - - 36,2.

Das injicirte reine Wasser wird unter heftigen, lange dauernden Würgebewegungen wieder erbrochen.

6 Uhr. I 40,0,

II 37,0.

Wieder Chinin 0,01 und Wasser.

8½ Uhr. Dieselben Quantitäten. Temperatur ist bei

I 39,0,

II 36,4.

Diarrhoe bei beiden. II erbricht noch fortwährend und ist sehr elend. I erbricht keimmal und ist ziemlich munter.

10½ Uhr. I 37,8,

II 31,0.

I noch immer ziemlich munter, erbricht jedoch einigemal. II ist am Verenden.

12 Uhr Nachts. II ist todt, I säuft Milch, stöhnt aber beim Hinlegen und fährt darin fort.

Am folgenden Morgen 9 Uhr wird auch I eben verendet gefunden, er starb also mindestens 9 Stunden später als No. II.

Die Sectionen konnten nicht gemacht werden. Als greifbar vorliegende Erfolge haben wir bei dem Chininthier das andauernd bessere Allgemeinbefinden, das Verbleiben der Temperatur auf einer der Norm nahestehenden Höhe und die längere Lebensdauer. Be-

¹⁾ De manifestis in corpore vivo mutationibus usu Chinini sulfurici productis. Diss. inaug. Bonn, 1843.

merkenwerth für den Verlauf der Intoxication mit dem putriden Gift ist auch hier der rapide Abfall der Körperwärme. Dieser Ausdruck der energischsten Wirkung der Jauche wird bei No. I durch das gleichzeitige Gegengift unmöglich gemacht und so gewahren wir denn hier eine leichte vorübergehende Steigerung, was freilich nicht verhindern kann, dass bei dem jungen, zarten Thier schliesslich die Gifte der fauligen Flüssigkeit die Oberhand nehmen.

X. Versuch.

Zwei 6 Wochen alte Hunde von gleichem Wurf und nahezu ganz gleichem Gewicht, 1,20 Kilo. — Beide haben eine Normaltemperatur von 39,2 und sind sehr munter.

8. Juni. I erhält am Abend 5 Uhr eine Injection von 20 Ccm. Wasser und 75 Ccm. Jauche von faulendem Gras in die Jugularvene.

II das Nehmliche, nur war in dem Wasser 0,04 neutrales chlorwasserstoffsaures Chinin gelöst worden. Dies mit der Jauche vermischt hatte einige Stunden ruhig gestanden.

Der hierdurch gebildete Niederschlag erwies sich unter dem Mikroskop als aus Chininkrystallen und grünlichen Flocken bestehend. Wir trugen wegen der Gefahr von Embolien zuerst Bedenken, die Injection so zu unternehmen, wagten es dann doch. Die Operation verlief ohne besonderen Zufall; nur zeigte sich das Thier während derselben, d. h. während die Flüssigkeit langsam in seinen Kreislauf eintrat, aussergewöhnlich aufgeregt.

Ein wichtiger Unterschied zwischen beiden Versuchsthieren machte sich sofort bemerkbar. I war gleich nach der Operation ganz betäubt, wie mit Chloroform behandelt; II zeigte davon keine Spur.

Nach Verlauf von 2 Stunden (Abends 7 Uhr) war die Körperwärme, die früher beiderseits auf 39,2 gestanden, bei I . . . 40,7,

II . . . 38,4.

10 Uhr Abends. I . . . 40,5,

II . . . 39,0.

9. Juni. 9 Uhr. I . . . 40,7,

II . . . 39,9.

Jener ist sehr elend, frisst nicht, hat Durchfall. Dieser sieht weniger krank aus und frisst einiges. Bekommt (11 Uhr) 0,03 Chinin, das erste nach der Operation, mit der Schlundsonde.

2 Uhr. I . . . 40,5,

II . . . 39,7.

Das Befinden beider Thiere ist ganz gleich dem vor 5 Stunden.

Abends 9 Uhr. I . . . 40,7,

II . . . 39,9.

Beiden Thieren werden 5 Ccm. Grasjauche unter die Haut des Rückens injicirt, bei II mit 0,04 gelöstem Chinin vermischt.

10. Juni. Die Thiere unterscheiden sich in ihrem äusseren Verhalten nur wenig. I sieht magerer aus. Die Körperwärme ist bei I . . 40,8,
 II . . 39,9.

Hier musste der Versuch wegen Mangel an geeigneter Jauche abgebrochen werden. Das in ihm erzielte Resultat ist gleichwohl klar und andauernd genug, um zu zeigen, dass die innere Wirkung oder Entwicklung des putriden Giftes durch vorheriges Neutralisiren mit Chinin erheblich vermindert werden kann. Die Quantität des anfänglich direct in's Blut gebrachten Chinin betrug, auf einen Menschen von 60 Kilogramm berechnet, 2 Gramm. Es zeigt, wie wenig giftig dasselbe wirkt. Bei Briquet, findet das sich in wiederholter Weise verzeichnet.

XI. Versuch.

Zu gleicher Zeit wie der vorige angestellt mit zwei jungen Spitzen, wovon No. I um etwa 20 Gramm schwerer ist als No. II. Die Normaltemperatur war bei

I . . . 39,4,
 II . . . 39,6.

8. Juni. 11 Uhr. 60 Ccm. mit Wasser vermischter und dann filtrirter Abscesseiter werden unter die Haut des Rückens injicirt. Bei II waren vorher 0,04 Chinin darin gelöst worden.

9. Juni. I ist entschieden elend, frisst nichts und hat . . . 40,8.

II sieht kaum angegriffen aus, frisst etwas und hat . . . 39,9.
 Bei jenem also eine Erhöhung von 1,4, bei diesem von 0,3.

2 Uhr. I hat Durchfall, trinkt gierig Wasser. II ist sehr munter. Die Temperatur hat sich, wahrscheinlich wegen des Durchfalls bei I in so fern geändert, als I eine Erhöhung über die Norm von 1,0, II eine solche von 0,6 zeigt. Am folgenden Morgen zeigt sie bei beiden Thieren 39,9, wobei jedoch ein Unterschied im äusseren Wesen zu Gunsten von II nicht zu verkennen ist.

Wegen des oben angeführten Grundes musste auch dieser Versuch hier abgebrochen werden. Zu bemerken ist noch, dass alle vier Hunde Geschwüre an den Injectionsstellen bekamen, jedoch am Leben blieben. Ob hier Chinin resorbirt wurde und es so vom Blut aus seine Wirkung entfaltete, ob es nur durch chemische Veränderung des putriden Giftes vor der Injection sich nützlich machte oder ob Beides zusammenwirkte, muss dahingestellt bleiben. Wir haben jedenfalls das Vorhandensein des Gegeneffectes zu constatiren.

XII. Versuch.

Höchst übelriechender Eiter eines vom Hals aus nach dem Pleurasack perforirten Abscesses wird mit lauwärmer Heujauche zu etwa gleichen Theilen gemischt. Um die Gase möglichst zu entfernen, wird mittelst einer starken Spritze wiederholt

Luft in starkem Strom in diese Mischung eingetrieben. Diese Flüssigkeit bleibt unfiltrirt. Sodann werden 0,04 Chinin in 4,0 Wasser gelöst und mit 8,0 jener fauligen Mischung gemengt. Ebenso werden zwei andere Quantitäten derselben von je 8 Ccm. abgemessen.

Drei Hunde von 5—6 Wochen von gleichem Wurf, Bastarde, vorwiegend Wachtelhund, werden zu dem Versuch bestimmt.

I wiegt	1416 Grm.
II -	1566 -
III -	1660 -
I hat eine Temperatur von	39,7,
II - - - - -	39,3,
III - - - - -	39,8.

11. Juni. 12 Uhr. I erhält 0,04 Chinin in den Magen und sodann 8 Ccm. Jauche in die Jugularvene; II ebensoviel Jauche in die Vene, sonst nichts; III dasselbe in der oben angeführten Mischung mit Chinin in die Vene, nichts durch den Magen.

Um 12 Uhr 45 Min. sind die in der angegebenen Reihenfolge vorgenommenen Operationen beendet. Die Injectionsmasse war jedesmal vorsichtig im Wasserbad auf Bluttemperatur erwärmt worden. Während der Injectionen trat nichts Auffallendes ein. Um 1 Uhr liegen die Thiere zusammengekauert. Ihre Temperatur ist:

I	38,8,
II	41,1,
III	39,4.
5 Uhr. I	40,2,
II	40,5,
III	39,6.

Alle drei saufen etwas Milch. I hat hellgelben Durchfall. Er hatte um 3 Uhr 0,04 Chinin bekommen.

Abends 10 Uhr. I	40,4,
II	38,9,
III	39,2.

Am anderen Morgen sind II und III ziemlich normal temperirt und munter; I zeigt eine Steigerung von etwa 1 Grad. Dieser stirbt in der darauf folgenden Nacht. II und III sind ganz wohl.

Die Section von I ergibt als Wesentliches: Keinerlei pyämische Erscheinungen; dagegen ist die Schleimhaut der hinteren Oesophaguswand in einer Länge von etwa 5 Cm. durch die etwas rasch und unvorsichtig eingeführte Injectionsröhre corrodirt und abgeschält. Die Cardia zeigt sich durch Schwellung und Contractur geschlossen. Der über ihr liegende Theil des Oesophagus ist sackförmig erweitert und mit Serum gefüllt. Der Magen ist eng zusammengezogen und hat eine aufge-lockerte mit glasigem Schleim bedeckte Schleimhaut. Sie ist stark gerunzelt und geschwellt.

Nachstehender Versuch würde unzweifelhaft sich klarer darstellen, wenn I eliminirt worden wäre. Das Thier war erstens das

leichtere und zeichnete sich vor den beiden anderen durch sein graciles Wesen aus; es waren ihm bei der Injection der Jauche in einem zuerst misslungenen Versuch mehrere Cubikcentimeter in's Zellgewebe eingedrungen; und endlich wird ihm unabsichtlich eine tödtliche traumatische Oesophago-gastritis beigebracht. Ich habe den Verlauf seines Erkranktseins jedoch deshalb hierhergesetzt, damit man wieder eine der störenden Zufälligkeiten kennen lerne, die bei solchen Untersuchungen vorkommen. Im Uebrigen zeigt der Anfang der Curve von I die Chininwirkung recht deutlich. Bei ihm und bei III, wo die mit Chinin vermengte Jauche eingespritzt worden war, ist nach etwa $1\frac{1}{2}$ Stunde ein Abfall von 0,9 und 0,4 eingetreten, bei II dagegen eine Steigerung von 1,8. Dies Verhältniss hält annähernd an bei II und III bis zum Abend, während allmählich bei I der Einfluss der begonnenen Entzündung am Mageneingang sich geltend macht. Wegen der während des Lebens unerklärbaren fieberhaften Symptome bei I war von einer Fortsetzung der Jauchevergiftung in anfänglicher Weise leider Abstand genommen worden.

XIII. und XIV. Versuch.

Zwei junge Hunde von demselben Wurf bekommen sorgfältig filtrirten Eiter, der etwa 14 Tage bei 15—30° R. gefault war, in einer Dosis von 10 Ccm. in die Jugularvene gespritzt. Der eine erhält sodann 0,03 Chinin. Die giftige Wirkung des Eiters war jedoch so heftig, dass der eine Hund schon nach etwa 4, der andere chininisirte nach 6 Stunden starb.

Am folgenden Tage wiederholten wir den Versuch mit einem Paar Hunde desselben Wurfs wie die ersten und von ebenfalls gleicher Körperbeschaffenheit. Der Vorsicht wegen injicirten wir nur 3 Ccm. obigen Eiters. Chinin in der nehmlichen Weise. Unsere Vorsicht war jedoch noch nicht ausgedehnt genug. Selbst diese geringe Quantität der putriden Flüssigkeit war noch zuviel. Das ohne Chinin gebliebene Thier ging auch diesmal in wenigen Stunden zu Grunde, das mit demselben versehene starb ebenfalls, jedoch fast 6 Stunden später.

Beide Versuche können demnach nur für die künstliche Verlängerung des Widerstandes gegen das Gift angezogen werden, dafür aber in durchaus zweifelloser Weise.

XV. Versuch.

Drei Ccm. Macerationsjauche werden mit 0,033 Chinin, das mit einem Minimum Wasser gut verrieben war, versetzt. Es entsteht eine leicht milchige Trübung. Die Lösung wird filtrirt. Ein Tropfen des Filtrates unter dem Mikroskop zeigt, dass sämtliche Protozoen, Paramecien, Vibrionen u. s. w., wovon die Jauche wimmelte, leblos geworden sind.

Reingebliebene Jauche wird ebenfalls filtrirt. Von den grösseren Organismen sind nur wenige durchgegangen, die kleineren alle. Es werden 3 Ccm. der Flüssigkeit abgemessen.

5. Juli. 11 Uhr. Ein 6wöchentlicher Pudel von 1750 Grm. bekommt die mit Chinin versetzte Jauche in die Jugularvene eingespritzt; sein gleichalteriger Bruder II von 2000 Grm. die freigebliebene.

Die Normaltemperatur beider Thiere war

I 39,4,

II 39,6.

Bei beiden war schon vor der Operation etwas Durchfall vorhanden.

4 Uhr. I 40,1,

II 40,4.

I frisst mit grossem Appetit, II nimmt nur wenige Bissen.

8 Uhr. I 40,3,

II 40,8.

Beide fressen etwas.

6. Juli. 10 Uhr. I 39,7,

II 40,4.

7. Juli. Beide Thiere sind gleichmässig gesund.

I 39,4,

II 39,3.

Von einer mit Leim angesetzten Henjauche wurden darauf zweimal je 5 Ccm. filtrirt. Die eine Portion wurde mit fein verriebenem Chinin 0,04 versetzt. Es bildete sich ein schwacher Niederschlag, der sich unter dem Mikroskop als gefälltes Chinin nebst krümliger Masse erwies. Die gröbere Partie des Niederschlages wurde durch Abgiessen entfernt, und dann die Flüssigkeit, die durch vorstehend angeführte Operation an ihrem ursprünglichen Volumen nur unmerklich verloren hatte, um 12 Uhr in die Jugularvene gespritzt. — No. II bekam sofort darnach die gleiche Quantität purer Jauche.

I hatte während der Injection einen etwa 1 Minute dauernden Ohnmachtsanfall, der keiner anderen Ursache als dem rasch eindringenden Alkaloid zugeschrieben werden kann. Bald darauf jedoch frass er mit grosser Gier, während II nichts anrührte.

8 Uhr. I 39,8,

II 39,5.

Beide ziemlich munter aussehend.

8. Juli. I 39,0,

II 39,0.

Jener sieht munter aus und frisst, dieser struppig und traurig und frisst nichts. In ganz derselben Weise gehen die Dinge in den nächstfolgenden vier Tagen voran. I war schon am 9. wieder rund und glänzend geworden; II siechte mehr und mehr hin und verendete in der Nacht vom 12. auf den 13. Juli. Die Körperwärme war mittlerweile nicht mehr gemessen worden.

Die Section ergab als wesentlich croupöse Entzündung einzelner Partien des Dünndarms und allgemeine eitrige Peritonitis.

In diesem Versuch ist ausreichender Grund vorhanden, die eitrige Peritonitis, welche als Todesursache betrachtet werden muss, auf die putride Infection zurückzuführen. Es ist durch anderweitige Versuche dargethan und entspricht der Natur der Sache, dass auch dieser Ausgang nicht selten vorkommt¹⁾. Bei dem gleichzeitig mit Chinin behandelten Thier hatte die Jauche schon von Anfang an durch das Mischen mit dem Gegengift ihre deletären Eigenschaften grösstentheils verloren oder sie konnte dieselben innerhalb des Kreislaufes nicht entfalten. Die fast anhaltende Euphorie in dem einen Fall und das continuirliche Kranksein in dem anderen lassen in Verbindung mit den sonst ganz gleichen Lebensbedingungen keine andere Erklärung zu.

Eine Zusammenfassung der positiven Ergebnisse des Ganzen zeigt nun Folgendes:

Von den 15 Versuchen sind zuerst 3 technisch misslungene als indifferent in Abzug zu bringen. Es restiren dann deren 12, in denen 3 Mal das mit Chinin behandelte Thier am Leben blieb, während das Controllthier an Septicämie 2 Mal verendete und das, freilich ohne Controlle gebliebene (Versuch I), nach allen sonstigen Erfahrungen mit Wahrscheinlichkeit verendet wäre.

Von den übrigen 9 Fällen ist keiner, der nicht wenigstens eine hervorragende und gegenüber dem ohne Chinin gelassenen Thier sich deutlich abhebende Wirkung des Medicamentes zeigte.

Es verschob den Eintritt des Todes um 2—24 Stunden 5 Mal; von den übrigen 4 Fällen ging 1 durch äussere Ursachen zu Grunde, in 3 starb keins der beiden Thiere.

Es hinderte auch bei lethalem Ausgang die makroskopisch erkennbaren Erscheinungen der Septicämie im Cadaver 4 Mal; in den 5 übrigen Fällen blieben entweder beide Thiere am Leben oder die Section wurde nicht angestellt.

Es bewirkte ein näheres Verbleiben in der Gesundheitsbreite der Temperatur 6 Mal; 2 Mal wurde nicht gemessen und 1 Mal trat kein unmittelbar ausgesprochener Unterschied zu Gunsten des Chinin hervor.

Es erzeugte ein deutlich besseres Allgemeinbefinden in Bezug auf Aussehen, Fresslust und Munterkeit 6 Mal; 2 Mal wurde nicht

¹⁾ Hemmer, Experimentelle Studien über die Wirkung faulender Stoffe. München, 1866. S. 140.

darauf geachtet und 1 Mal war ein Unterschied nicht wahrzunehmen.

Ist nun die Voraussetzung richtig, dass wir die Vergiftung durch putride Stoffe ebenfalls als eine Art Fäulniss und zwar des Blutes und der Gewebe zu betrachten haben, wofür die klinischen und experimentellen Erfahrungen in grosser Anzahl sprechen, so folgt aus unseren Versuchen, dass das Chinin auch als inneres Antisepticum wirken kann. Wenn es uns nicht jedesmal gelang, den Versuch mit dem septicämischen Verenden des einen und dem Lebenbleiben des anderen Thieres abzuschliessen, so lag das an Schwierigkeiten, deren Bewältigung nur in Verbindung mit einem günstigen Zufall möglich war. Jauchige Flüssigkeiten sind keine constant bleibenden Gifte, denn ihre Intensität ändert sich mit den in ihnen stetig vor sich gehenden Umsetzungen. Sie lassen sich darum nicht abwägen in dem gewöhnlichen Sinne, sondern man operirt an dem Thier stets mit durchaus unbekannten Quantitäten. Ist dieselbe zu klein, so hat man die zeitraubende und heikle Operation der Veneneinspritzung zu wiederholen, zuweilen so oft, dass kein praktikabiles Gefäss mehr übrig bleibt. Ist sie zu gross, so überschreitet die Intensität der Vergiftung jede Grenze, und in solchen Fällen lässt sich bekanntlich auch von dem anerkannt besten Antidot nichts erwarten. Der Natur der Sache nach verfällt man am leichtesten dieser Variation, und so muss man dann zufrieden sein, wenigstens die deutlich sichtbaren klinischen Zeichen des Medicamentes zu constatiren und sich ausserdem sagen zu können, dass ein etwas geringeres Maass des Giftes, wie in Versuch VI und XV, nach allen bisherigen Erfahrungen hingereicht haben würde, das eine Thier zu tödten, und doch nicht zu mächtig gewesen wäre, bei dem andern der Wirkung des Gegengiftes zu widerstehen. Ferner aber sind putride Flüssigkeiten keine einfachen putriden Gifte. Sie enthalten Gase, die ganz eigenartige Wirkungen darbieten, wie dies durch Versuche nachgewiesen ist; und die Möglichkeit, dass sie Verbindungen enthalten, die als reine Nerven- oder Blutgifte zu betrachten sind und deshalb für sich selber deletär werden, ohne Putrescenz und ohne die Zulässigkeit einer Paralyisirung durch das Chinin, liegt wohl sehr nahe¹⁾. Es kommt dazu,

¹⁾ Erdmann, Journal für pract. Chemie. XCIX. 385. Ferner vgl. Billroth und Hufschmidt über Leucin. v. Langenbeck's Archiv. VI. 402.

dass sich zu der vorgeführten Versuchsreihe fast nur Hunde eignen. Kaninchen kann man leicht in beliebiger Stärke und von gleichen Eigenschaften beschaffen, aber sie bieten Nachtheile dar, die für das Wesen des Versuchs ganz bedeutend sind. So sind sie in ihren Temperaturverhältnissen sehr unzuverlässig; es gibt bei ihnen ausser den beiden Jugularvenen keine recht geeignete Stelle zu sauber auszuführenden Injectionen; und ferner schädigt das Chinin, einige Tage lang gereicht, die Magenverdauung bald in solchem Maasse, dass hieraus allein schon ein pathischer Zustand entsteht. — Nicht als geringster Grund, der die Durchführung mancher Punkte in unseren Versuchen schwierig machte, tritt hinzu eine Reihe lokaler Hindernisse. Das pharmakologische Laboratorium besitzt noch keine Räume, worin solche Versuche angestellt werden können; und wenn mir auch im pathologisch-anatomischen Institut durch meinen Freund Rindfleisch mit gewohnter Liberalität Alles zur Verfügung gestellt war, so verhinderte doch die räumliche Entfernung von meinem gewöhnlichen Aufenthalt nicht selten das weitere und zeitgemässe Eingreifen in den Gang des einzelnen Experimentes oder der ganzen Reihe.

Die Frage nach der inneren antiseptischen Wirkung des Chinin ist in neuester Zeit scheinbar complicirt worden durch die von Bergmann und Schmiedeberg beschriebene Darstellung des Sepsin, eines krystallinischen, aus faulender Hefe gewonnenen Stoffes, der das Resultat dieser Fäulniss sein und Thieren injicirt alle Erscheinungen der Septicämie hervorrufen soll¹⁾.

Nehmen wir an — an der Möglichkeit zu zweifeln haben wir vorläufig keinen zwingenden Grund — die beschriebene Substanz sei in der That das putride Princip, so ist doch klar, dass sie in der faulenden Hefe nur unter dem Einfluss von protoplasmatischen Fermenten entsteht. Man kann sich davon durch das Mikroskop leicht überzeugen. Die einem Thier beigebrachte Jauche enthält nun, entweder das Sepsin schon fertig oder nicht. Enthält sie es nicht, so ist bei entsprechender Beschaffenheit der putriden Mischung kein Grund vorhanden, weswegen sie es in den warmen Lymphbahnen nicht entwickeln sollte, denn alle Bedingungen dazu sind gegeben, und man weiss z. B. von der Blausäure, wie auffallend rasch sie ent-

1) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1868. S. 479.

steht, wenn Amygdalin und sein Ferment, die Synaptase, im Kreislauf zusammen kommen. Die Art der schützenden Chininwirkung wäre dann ziemlich klar darzuthun, denn man kann sich leicht davon überzeugen, dass organische Substanzen, mit Chinin versetzt, kein Sepsin entwickeln, eben weil sie nicht faulen. Enthält aber die injicirte Jauche bereits eine nennenswerthe Quantität des fertigen putriden Giftes, so entzieht sich, da wir einstweilen über dessen Verhalten nichts Bestimmtes wissen, — da es unter Anderem unbekannt ist, ob dasselbe nicht einfach als Erreger und Mehrer der im Organismus reichlich vorhandenen Keime¹⁾ wirkt, und die septischen Vorgänge also doch mittelbar durch Protoplasmakörper und nicht rein chemisch hervorruft — diese Möglichkeit noch jeder Discussion. Ich habe übrigens nur zu wünschen, dass theoretisirend weise Zweifler, statt Worte zu machen über die angestellte Versuchsreihe, mit oder ohne Sepsin sich drangeben, sie nachzuuntersuchen.

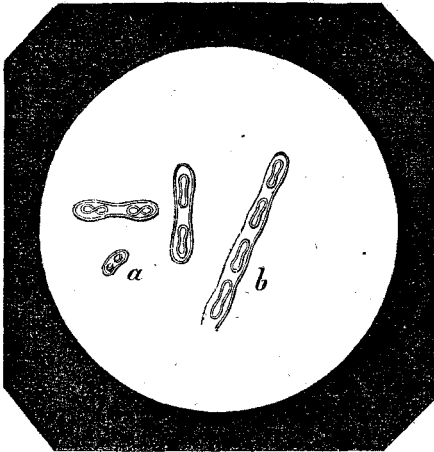
Die Beziehungen des Chinin zu niedersten Organismen treten deutlich hervor in einer Beobachtung von Helmholtz über das Heufieber. Sie folgt wörtlich hier so, wie sie mir freundlichst zur literarischen Verfügung gestellt wurde.

„Ich leide, soweit ich mich darauf besinnen kann, seit dem Jahre 1847 an dem eigenthümlichen von den Engländern als Hay-fever bezeichneten Katarrh, dessen Besonderheit bekanntlich darin besteht, dass er den Befallenen regelmässig in der Zeit der Heuernte ergreift (mich zwischen dem 20. Mai und letzten Juni); dass er bei kühlerem Wetter pausirt, dagegen schnell eine grosse Intensität erreicht, wenn die Befallenen sich der Hitze und dem Sonnenschein aussetzen. Dann tritt ausserordentlich heftiges Niesen ein, starke ätzende dünne Absonderung, mit der viel Flimmerepithel fortgespült wird. Dies steigert sich nach wenigen Stunden schon zu schmerzhafter Entzündung der Schleimhaut und der äusseren Nase, erregt Fieber mit heftigem Kopfschmerz und starker Abmattung, wenn die Patienten sich nicht aus der Hitze und dem Sonnenschein zurückziehen können. In einem kühlen Raum dagegen verschwinden diese Symptome eben so schnell, wie sie gekommen sind, und es bleibt dann für einige Tage nur eine schwächere Absonderung und Empfindlichkeit zurück, wie sie durch den Verlust des Epithels bedingt wird. Ich bemerke dabei, dass ich in allen anderen Jahren sehr wenig Neigung zu Katarrhen oder Erkältungen habe, während das Heufieber nun seit 21 Jahren in der genannten Jahreszeit nie ausgeblieben ist, und weder früher noch später im Jahre jemals

¹⁾ Vgl. J. Lüders in M. Schultze's Arch. III. 328.

bei mir vorkam. Der Zustand ist äusserst lästig und steigert sich, wenn man gezwungen ist, sich viel der Sonne auszusetzen, zu äusserst heftigem Unwohlsein.

Die wunderliche Abhängigkeit der Krankheit von der Jahreszeit brachte mich auf den Gedanken, dass Organismen daran Schuld sein könnten. Bei der Untersuchung des Secretes fand ich in den letzten fünf Jahren regelmässig gewisse vibrionenartige Körperchen in demselben, die ich zu anderen Zeiten in meinem Na-



„Heufiebertvibrionen.“

(Nach einer Skizze von Helmholtz.)

- a Die gewöhnlich vorkommenden einzelnen Glieder.
b Dieselben zu einem längeren Faden aufgereiht.

sensecret nicht beobachtete. In der beiliegenden Zeichnung habe ich die gewöhnlichsten Formen abgebildet. Sie sind sehr fein und nur mit der Immersions-Linse eines sehr guten Hartnack'schen Mikroskopes zu erkennen. Charakteristisch für die gewöhnlich isolirten einzelnen Glieder ist, dass sie je vier Körnchen in einer Reihe enthalten, von denen je zwei paarweise mit einander wieder enger verbunden sind. Die Länge der Glieder ist 0,004 Millimeter. Auf dem erwärmten Objecttisch bewegen sie sich mit mässiger Lebhaftigkeit, theils nur zitternd, theils vor- und rückwärts schiessend in der Richtung ihrer Längsaxe; bei kühlerer Temperatur sind sie sehr träge. Zuweilen findet man sie reihenweis an einander gelagert, auch wohl in verästelten Reihen. In der feuchten Kammer einige Tage aufbewahrt, vegetirten sie weiter und schienen etwas grösser und deutlicher zu werden, als unmittelbar nach der Entleerung. Zu bemerken ist, dass nur dasjenige Secret sie enthält, was durch heftiges Niesen entleert ist, nicht das langsam austropfende. Sie sitzen also wohl in den verborgenen Nebenhöhlen und Recessen der Nase ziemlich fest.

Als ich Ihre erste Notiz über die giftige Einwirkung des Chinins auf Infusorien las, beschloss ich sogleich einen Versuch damit zu machen, in der Voraussetzung, dass die beschriebenen Vibrionen, wenn sie nicht Schuld an der ganzen Krankheit seien, dieselbe doch durch ihre Bewegungen und die von ihnen gebildeten Zersetzungsproducte sehr viel unangenehmer machen könnten. Zu dem Ende machte ich mir eine gesättigte neutrale Auflösung von schwefelsaurem Chinin, welche zwar nicht viel von dem Salz enthält (1 : 740), aber hinreichend wirksam ist und mässiges Brennen in der Nasenschleimhaut erregt. Ich liess etwa 4 Ccm. von der Lösung mit einer Pipette in jedes Nasenloch einfliessen, nachdem ich mich auf den Rücken gelegt und die Nasenlöcher in die Höhe gekehrt hatte. Dann wandte

ich den Kopf hin und her, um die Flüssigkeit nach allen Richtungen herumfließen zu lassen. Beim Aufstehen fließt dann der Rest über das Gaumensegel in den Schlund.

Der gewünschte Erfolg war sogleich da und hielt zunächst für einige Stunden an; ich konnte mich, ohne Anfälle von Niesen und die anderen unangenehmen Symptome zu bekommen, der Sonnenhitze aussetzen. Eine dreimalige tägliche Wiederholung der Einträufelungen genügte unter den ungünstigsten äusseren Bedingungen, um mich frei zu halten. Die Vibrionen fehlten alsdann im Secret. Wenn ich nur Abends ausgehe, genügt eine Einträufelung vor dem Ausgehen. Nach einigen Tagen der Anwendung schwinden die Symptome ganz und gar, wenn ich aber dann die Einträufelungen aussetze, kommen die Symptome wieder, bis das Ende des Juni sich nähert.

Die ersten Versuche machte ich mit dem Chinin im Sommer 1867; in diesem Jahre (1868) habe ich es von Anfang an gebraucht, so wie sich die ersten Spuren des Uebels im Mai zeigten, und es gelang dadurch, sogleich seine Entwicklung zu unterdrücken.

Ich hatte mich bisher noch gescheut, die Sache zu veröffentlichen, weil ich keinen anderen Patienten gefunden habe, an dem ich Versuche hätte anstellen können. Doch, glaube ich, lässt die ganz ausserordentliche Regelmässigkeit in der jährlichen Wiederkehr und dem jährlichen Verlauf dieser Krankheit darüber wohl keinen Zweifel, dass wir es hier wirklich mit einer ganz bestimmten und schnellen Einwirkung des Chinin auf den Verlauf derselben zu thun haben; und dies scheint mir wiederum meine Hypothese sehr wahrscheinlich zu machen, dass die im Nasensecret lebenden Vibrionen, selbst wenn es durchaus keine für die Krankheit spezifische Form sein sollte, sondern eine auch sonst häufig vorkommende, doch mindestens die Ursache der schnellen Steigerung der Erscheinungen durch warme Luft sind, indem sie von der Wärme zu lebhafterer Thätigkeit angeregt werden.“

Soweit der hochverehrte Physiologe. Zur kurzen Besprechung einiger im Vergleich zum Ganzen minder wichtigen Punkte erlaube ich mir ein paar Worte anzufügen. Zuerst ist zu bemerken, dass Chinin gegen das Heufieber bereits empfohlen und gegeben worden ist¹⁾, natürlich innerlich wegen seiner vermeintlichen Einwirkung auf das Nervensystem. Der Erfolg war demgemäss denn auch fast gleich Null. Sodann möchte für weniger geschickte Patienten, denen die beschriebene Methode zur Ausspülung der oberen Partien der Nasenhöhle nicht gründlich ausführbar sein sollte, die Anwendung einer guten Nasendouche sich sehr empfehlen; denn es ist einleuchtend, dass nur eine gründliche Ausspülung jener weitläufigen Räume auf Erfolg zählen kann. Ich finde von Guye in Amster-

¹⁾ Phöbus, Der typische Frühsommerkatarrh. Giessen, 1862. S. 220.

dam eine solche Douche als die Weber'sche bereits beschrieben¹⁾. Sie ist sehr einfach herzustellen. Man nimmt ein Gefäss, das 1 bis 2 Liter fasst, und von unten mit einer seitlichen Oeffnung und einem Hahn versehen ist; mit dieser Oeffnung verbindet man einen Schlauch, an dessen Ende sich ein Ansatzstück befindet, welches in das eine Nasenloch des Kranken eingeführt wird. Man lässt den Kranken durch den Mund athmen und öffnet den Hahn, nachdem man die Luft aus dem Schlauch entfernt hat. Die Flüssigkeit strömt in das eine Nasenloch ein, durchspült die ganze Nasen- und obere Rachenhöhle, geht hinter dem Septum narium hin und kommt zuletzt aus dem anderen Nasenloch heraus, oft grosse Massen Schleim und dergleichen mitschwemmend. In den meisten Fällen und nach einiger Uebung hebt sich das Palatum molle und verhindert vollständig, dass das Wasser in die Mundhöhle fliesst.

Die Untersuchung von Helmholtz über das Heufieber war mir durch mündliche Mittheilung des Autors schon ein Jahr früher bekannt geworden und ich hatte an sie Reflexionen über eine andere Art katarrhalischer Erkrankung der Luftwege angeknüpft, die, wie ich glaube, ebenfalls günstige therapeutische Erfolge geliefert haben. Diese Erkrankung ist die Pertussis. Auf die Theorien derselben einzugehen, unterlasse ich hier. Die einfachste und ungezwungenste Vorstellung über das Wesen des Keuchhustens dürfte wohl diese sein: Er ist, abgesehen von der begleitenden Bronchitis, ein specifischer Katarrh der oberen Kehlkopfregion und des Pharynx, der in seinem Verlauf neurotische Symptome darbietet. Als Ursache der Hustenparoxysmen dient die Ansammlung des Schleims, der auch der Träger des fixen Contagiums ist. — Ich dachte mir nun hauptsächlich, dass dieser Schleim mit einem die Schleimgelbe so energisch fällenden Stoff, wie Chinin, zusammen gebracht, möglicherweise seine Zusammensetzung und Eigenschaften genügend verändere, um für den Vagus weniger irritirend zu sein. Es führte mich dazu auch die Erwägung, dass man durch directes Bepinseln der oberen Kehlkopfgegend mit Aetzflüssigkeiten ganz entschiedene Erfolge davongetragen. Diese Manipulation ist ebenso wie das Inhaliren bei den kindlichen Patienten nicht durchzuführen, während das Chinin kaum viel weniger energisch fällend auf die Schleim-

¹⁾ Archiv f. Ohrenheilkunde. II. 16. — Ausführliches über Injectionen in die Nase gibt Thudichum in der Lancet. 1864. II. 599 und 628.

körper und etwaige sonstige Eiweissgebilde wirkt als verdünnte Metallösungen, und dabei in kräftiger Dosis verschluckt werden kann. Beim Schlingakt werden wohl die meisten Stellen, wo jene erregenden Secrete sich bilden, von der arzneilichen Flüssigkeit bespült, auch die zur Seite des Larynxeinganges gelegenen kahnförmigen Gruben, welche nach Oppolzer in charakteristischer Weise katarhalisch afficirt sein sollen¹⁾. Was nicht direct bespült wird, das kann später durch die Diffusion der Chininlösung in dem oberflächlichen Gewebe der Schleimhaut, vielleicht auch durch Vermittelung des Flimmerepithels mit dem Medicament noch in Berührung kommen, — aber wie dem auch sei, meine Voraussetzung hat sich bis jetzt in einer Reihe von Fällen meines pädiatrischen Poliklinikum's anscheinend vollkommen bewährt. Einer meiner Zuhörer hat einen Theil dieser Fälle kurz beschrieben²⁾. Auf Grund der Angaben von Poulet³⁾ haben wir auch einige Untersuchungen von ausgehustetem Pertussisschleim durch das Mikroskop vorgenommen, kamen jedoch zu keinem abschliessenden Resultat, da uns das Material ausging. Alles in Allem bin ich der Meinung, dass die bisherigen therapeutischen Resultate Hoffnung auf Bestätigen gewähren, dass aber andererseits die Frage nur in einem stationären Hospital mit Sicherheit zu entscheiden ist. Technisch möchte ich noch anführen, dass natürlich nur von kräftigen Dosen und von der flüssigen Form des Medicamentes hier etwas erwartet werden kann. Gegen den bitteren Geschmack reagiren ältere Kinder, wie ich mich persönlich überzeugte, nur in den ersten Tagen, besonders wenn derselbe einfach und rein ohne die Beigabe von allerlei sogenannten Corrigenzien ist; Kindern jüngeren Alters schüttet man die wässrige, nicht mit Säure versetzte Lösung unter den üblichen Maassregeln ein. Die Gabe ist von 0,03—0,20 alle 3 Stunden. Werden die kleinen Patienten nach den ersten Gaben abgeschlagen und schläfrig, so setzt man dem entsprechend einige Mal aus. Einen Nachtheil habe ich nie beobachtet, es sei denn Erbrechen, das entweder von dem bekannten Chininrausch herrührte oder von einem unbezwingbaren

¹⁾ Vorlesungen über spec. Path. und Ther. Herausgeg. von v. Stoffella. 1868. I. 471.

²⁾ Jansen, Klinische Beiträge zur Kenntniss und Heilung des Keuchhustens. Inaug.-Dissert. Bonn, 1868.

³⁾ Comptes rendus Acad. d. scienc. 5. Aug. 1867.

Widerwillen gegen den Bitterstoff. Besonders habe ich nie Verdauungsstörungen nach der Darreichung des salzsauren Chinin in Wasser bei Kindern beobachtet.

Die Anwendung des Chinin gegen den Keuchhusten, und zwar nicht als sogenanntes Tonicum, sondern als direct heilendes Mittel, finde ich nur an einer Stelle verzeichnet, A. Goetz in Südrussland rühmt es sehr und behauptet, in allen Fällen Besserung gesehen zu haben. Er bezieht diese auf Beseitigung der Neurose des Vagus¹⁾.

(Schluss folgt.)

VII.

Ueber den gespaltenen diastolischen Herzton bei der Stenose des Ostium atrio-ventriculare sinistrum.

Von Dr. Paul Guttman in Berlin,

Privatdocent an der Universität und Assistenzarzt an der Universitätspoliklinik.

Der gespaltene diastolische Herzton hat in der Diagnostik der Herzkrankheiten bisher keine semiotische Bedeutung erlangen können. Und wohl mit Recht. Die relative Seltenheit dieses Phaenomens bei den Klappenfehlern und anderen organischen Herzerkrankungen, seine häufige Inconstanz selbst in denjenigen Fällen, wo es wahrgenommen wird, sein Vorkommen andererseits bei vollkommener Integrität des Herzens, selbst bei ganz gesunden Menschen, sprechen genügend dafür, wie selten diese Anomalie gerade an wichtigere, anatomische Veränderungen im Herzen gebunden ist. Die Beobachtung hat aber weiter gelehrt, dass der gespaltene diastolische Ton an verschiedenen Stellen des Herzens vorkommt, dass er bald an der Herzspitze, bald an den arteriellen Ostien am deutlichsten gehört wird; folglich muss er auch an verschiedenen Stellen des Herzens entstehen und durch verschiedene Ursachen erzeugt sein können. Die ziemlich zahlreichen Erklärungen über das Zustandekommen dieses Phaenomens haben daher alle mehr oder minder ihre Berechtigung, denn keine einzige derselben ist im Stande, alle Fälle zu erklären.

¹⁾ Ref. in Schmidt's Jahrbüchern LXXI. 300.