

# Archiv

für

## pathologische Anatomie und Physiologie

und für

## klinische Medicin.

---

Bd. XLVI. (Vierte Folge Bd. VI.) Hft. 2.

---

### IX.

#### Pharmakologische Studien über Chinin.

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

(Schluss von S. 105.)

---

Es schien mir für meine Auffassung vom Wesen der Chininwirkung nicht unwichtig, nachzuweisen, dass auch die Surrogate des Chinin gegen protoplasmatische Gebilde sich ähnlich verhielten, wie dieses selbst, und dass ferner die grössere oder geringere Energie dieses Verhaltens ungefähr mit ihrer fiebertreibenden Kraft parallel laufe. Ersteres ist vollständig gelungen, für Letzteres könnte ich mich nur auf fremde Angaben beziehen, da mir eigene klinische Erfahrungen darüber nicht zu Gebote stehen.

Die experimentellen Ergebnisse sind in der Dissertation eines meiner Zuhörer niedergelegt<sup>1)</sup>. Ich wählte zur Prüfung drei Körper ganz verschiedenen Herkommens: das Cinchonin, bekanntlich ein viel schwächer als das Chinin fieberwidrig wirkendes Alkaloid der Cinchonen; das Bebirin<sup>2)</sup>, ein oft gerühmtes Alkaloid von

<sup>1)</sup> Conzen, Experimentelle Untersuchungen über einige Ersatzmittel des Chinin. Bonn, 1868.

<sup>2)</sup> Im Englischen wird der Körper Bebeerine geschrieben, die zweite Silbe wie ih ausgesprochen. Bebirin wird also für das Deutsche das Richtige sein. — Man verwechsle es nicht mit Berberin, dem Alkaloid von Berberis vulgaris u. s. w.

Nectandra Rodiei, einer Laurinee des englischen Guyana, und die Pikrinsäure, das bekannte bitterstoffige Oxydationsproduct vieler organischen Körper bei der Behandlung mit Salpetersäure, — jenes neutral an Salzsäure, das andere an Schwefelsäure, das dritte an Natron gebunden.

Zuerst wurden Versuche angestellt über das Verhalten des Chinin und der genannten Ersatzmittel gegen die in thierischen und pflanzlichen Jauchen lebenden Organismen. Es fand sich dabei, dass Chinin bei Weitem am stärksten wirkte, dann das Bebirin, das Cinchonin und endlich die Pikrinsäure. Chinin und Bebirin stehen sich in ihrer Wirkung ziemlich nahe; zwischen letzterem und dem Cinchonin ist schon ein grösserer Zwischenraum; noch grösser wird derselbe zwischen diesem und der Pikrinverbindung. Während z. B. das Chinin bei einem Zusatz zu der Jauche von 1:1000 alles Leben binnen etwas mehr als 2 Minuten vollständig vernichtete, waren in dem entsprechenden Pikrinpräparat viele Paramecien noch nach  $3\frac{1}{2}$  Stunden lebend. Die todten zeigten eine schwärzliche Färbung, ganz so wie das Chinin sie veranlasst und wie sie auch nach Einwirkung der beiden anderen Alkaloide eintritt. Die zahlreichen und sehr kräftig entwickelten Vibriolen waren nach einigen Stunden in dem Pikrinpräparat sämmtlich bewegungslos.

Bei einer Wiederholung des Fundamental-Versuches im Verhältniss von 1:200 der Jauche (1:100 Lösung zugesetzt zu einer gleichen Menge der fauligen Flüssigkeit) fand sich, dass in dem Präparat mit Chinin alles Leben augenblicklich vernichtet war, fast ebenso schnell in dem mit Bebirin. Das Cinchoninpräparat zeigte erst nach 8 Minuten keine Bewegung mehr; in dem mit pikrinsaurem Natron waren selbst nach 40 Minuten noch die meisten Paramecien am Leben. Allerdings zeigte sich ihre sonstige Lebhaftigkeit sehr geschwächt.

Die stärkere Einwirkung des Chinin auf niedere Organismen gegenüber dem Bebirin findet einige Ausnahmen. Hier sei die bei Infusorien von Salzwasser erwähnt. Durch die Güte meines Collegen Greef erhielt ich sehr schöne Amöben und Euglenen aus der Kreuznacher Saline. Nach früheren Beobachtungen von Kühne<sup>1)</sup> und von mir<sup>2)</sup> besitzen Salzwasseramöben eine bedeu-

<sup>1)</sup> Untersuchungen über das Protoplasma. Leipzig, 1864. S. 28.

<sup>2)</sup> M. Schultze's Archiv III. 385.

tende Resistenz gegen Agentien, auf welche die des süßen Wassers sehr empfindlich reagiren. Wurde nun zu einem Tropfen jenes Salinenwassers, der die *Amoeba globularis* (?) und *Euglena viridis* in mehreren Exemplaren enthielt, ein Tropfen einer Chininlösung von 1:100 hinzugefügt und damit gut, aber vorsichtig gemischt, so hörten die Bewegungen zwar sofort auf, aber die Gestalt der Protozoen blieb noch lange unversehrt. Der Körper färbte sich zwar dunkel und wurde körnig, die Fortsätze jedoch blieben hyalin, und von einem Zerfliessen des Protoplasma zeigte sich noch nach mehr wie  $\frac{1}{2}$  Stunde nichts. Der Zusatz des schwefelsauren Behirin in der nehmlichen Concentration und Weise übte eine deutlich heftigere Wirkung aus, was sich besonders an der raschen Zerstörung der beim Chinin lange persistirenden hyalinen Fortsätze kund gab. Am deutlichsten trat dies bei den Euglenen hervor. Obschon ich das Präparat mittelst der Chininlösung so zu sagen auswusch, indem ich fortwährend mit Fliesspapier das Salzwasser auf der einen Seite herauszog und auf der anderen die Alkaloidlösung eintreten liess, bewegten sich die beiden hellen Enden, besonders das mit dem bekannten rothen Punkt, noch über 30 Minuten. Der Körper war freilich von Anfang an kuglig und granulirt. Das Behirin dagegen hob die Bewegungen auch an den Enden sofort auf. Die ganze Substanz wurde körnig und dunkel und machte unzweideutig den Eindruck vollständigen Zerstörtseins. Ich werde gleich Gelegenheit haben, auf ein ähnliches Verhalten zurückzukommen.

Die Versuche mit Fäulnismischungen gaben Resultate, die den vorher angeführten Verhältnissen der vier in Rede stehenden Protoplasmagifte vollkommen entsprachen. Es würde zu weit führen, die Versuche im Einzelnen hier mitzuthemen. Sie unterscheiden sich in ihrer Anordnung und ihrem Verlauf in nichts von denen, die ich früher bereits über Chinin publicirt habe. Von einem nur kurz die Anlage und den Erfolg:

Es wurden von den obengenannten Stoffen Lösungen gemacht, je 0,4 in 50,0 Wasser, also 1:125. In sie legten wir ziemlich gleich grosse, scharfkantige Eiweisswürfel hinein. Ein Gleiches geschah mit einem Controlpräparat von gewöhnlichem Brunnenwasser. Die fünf Gefässe wurden offen unter eine im Innern fortwährend feucht gehaltene Glasglocke gestellt. Einen ganzen Monat später, bei einer fast constanten Temperatur von 18—20° R. zeigten die Präparate des Chinin und Behirin noch keine Spur von Fäulniss. Kein Geruch war wahrzunehmen, die Flüssigkeit vollkommen klar, die Eiweisswürfel waren noch scharfkantig wie am

Anfang und lederartig hart. Die Cinchoninlösung hatte sich getrübt und fing an, übel zu riechen; die Würfel in ihr hatten an Consistenz abgenommen, sie waren weicher geworden, ihre Kanten zeigten sich angefressen. Die Lösung von pikrinsaurem Natron hatte dicke Schimmelpilze, roch stark faulig und war getrübt; die Würfel hatten ihre scharfen Ränder verloren und fielen bei der leisesten Berührung auseinander. In dem Gefäss mit Eiweiss und Wasser allein war nur mehr ein höchst übelriechender, verschimmelter Brei vorhanden. Etwa fünf Monate nach dieser Untersuchung der Präparate, also deren 6 nach ihrer Anfertigung, waren die Eiweisswürfel der beiden erstgenannten Infusionen ebenso unversehrt wie zu Anfang, die der anderen durch Fäulniss ganz oder beinahe zerstört.

Nach allem Vorhergehenden durfte ich annehmen, dass ähnliche Verhältnisse auch für Gährungsprozesse gelten würden. Es wurde nur der Einfluss der beiden ersten Alkaloide vergleichend untersucht und dies nur gegenüber der Hefewirkung auf Traubenzucker. Von dem Cinchonin und der Pikrinsäure in ihrer Verbindung mit Natron darf gemäss den bisherigen Erfahrungen eine ebenfalls viel geringere Einwirkung unterstellt werden. Die Gährungsversuche wurden in der Weise vorgenommen, wie schon früher Buchheim und Engel sie angegeben<sup>1)</sup>. Gleiche Menge der beiden Alkaloidsalze wurden in Wasser gelöst, dasselbe geschah mit Traubenzucker und nun wurden beide Flüssigkeiten über Quecksilber in kalibrierte Eudiometer gebracht. Das Zusetzen der Hefe wurde dadurch leicht ermöglicht, dass ich dieselbe in genau abgewogener Quantität in kurze Glasröhrchen presste und diese durch das Quecksilber hindurch aufsteigen liess. Die erste Dosis Hefe erregte bei einer Temperatur von etwa 20° R. keinerlei Entwicklung von Kohlensäure, selbst dann nicht, als die Glasröhrchen vollkommen leer geworden waren; so stark war in beiden Röhren die hindernde Kraft der Alkaloidsalze. Es wurde dann eine zweite gleiche Quantität Hefe zugesetzt, zusammen jetzt 0,67 Hefe auf 20,0 Wasser, 1,0 Traubenzucker und 0,1 Cbinin, beziehentlich Bebirin, was ein Verhältniss dieser Salze zur ganzen Gährungsmischung von 1:217, des Fermentes von 1:32 gab. Darauf entwickelte sich binnen 12 Stunden in dem

<sup>1)</sup> Gelegentlich der Besprechung von Gährungsversuchen hätte ich in meiner Schrift (1868) S. 23 eine Dorpater Dissertation erwähnen müssen, in deren Besitz ich durch die Güte des Präses derselben nach Veröffentlichung meiner ersten Untersuchungen gekommen war. Ein Zufall hatte es verhindert. Es ist: Buchholtz, Ueber die Einwirkung der Carbonsäure auf einige Gährungsprozesse. 1866.

das Chinin enthaltenden Eudiometer eine etwa dreimal grössere Menge Kohlensäure, als in dem, welches das Bebirin enthielt. Ich unterbrach den Versuch, weil ich mir nicht gut denken konnte, dass gerade hier das Bebirin die stärkere Potenz sei. Das Quecksilber wurde gereinigt und sonst bei der neuen Zusammensetzung des Apparates jede Vorsicht angewandt. Es kam jedoch ein ähnliches Resultat zum Vorschein. Der Zusatz der zweiten Dosis Hefe geschah diesmal am 1. Juli. Am 2. Juli um dieselbe Tageszeit hatten sich gebildet beim

Chinin . . . .	9 Ccm.		
Bebirin . . . .	2½	-	Kohlensäure;

Am 3. Juli beim

Chinin . . . .	27 Ccm.		
Bebirin . . . .	3	-	-

Am 4. Juli beim

Chinin . . . .	72 Ccm.		
Bebirin . . . .	7	-	-

Am 5. Juli beim

Chinin . . . .	103 Ccm.		
Bebirin . . . .	38½	-	-

Am 6. Juli beim

Chinin . . . .	114 Ccm.		
Bebirin . . . .	70	-	-

Hier wurde der Versuch unterbrochen. Ich stellte ihn zum dritten Male an und bekam nach 72 Stunden beim

Chinin . . . .	52 Ccm.		
Bebirin . . . .	7	-	Kohlensäure,

wonach es mir dann keinem Zweifel mehr zu unterliegen scheint, dass schwefelsaures Bebirin stärker hemmend auf die Zersetzung des Zuckers durch Hefe wirkt, als chlorwasserstoffsäures Chinin.

Es ist dies das zweite unerwartete Beispiel, dass Chinin in seiner antiprotoplasmatischen Thätigkeit von einem anderen neutralen Körper übertroffen wird. Frage ich nach den Gründen, so könnte man die Vermuthung aussprechen, dass die Schwefelsäure, obgleich durch das Alkaloid vollkommen neutralisirt, hier ein Uebergewicht geltend macht. Ist dem so, dann müssen die beiden Salze von gleicher Säure keine so auffallend verschiedene Wirkung äussern. Zu dem Zwecke müsste man sich Bebirinchlorid beschaffen oder

das Sulfat darin umwandeln, denn das Chininsulfat ist wegen seiner Schwerlöslichkeit zu Versuchen ungeeignet. Es war mir vorläufig nicht möglich, das auszuführen.

Die schon mehrfach angegebene Reihenfolge der zu prüfenden Körper bewährte sich vollständig bei der Vergiftung der weissen Blutzellen durch sie. Es wurde von allen vier eine Lösung von 1:1000 angefertigt und diese einem Bluttröpfchen in ungefähr gleicher Quantität zugesetzt. Die Wirkung bei Chinin und Bebirin war so ziemlich dieselbe Bewegungslosigkeit der Elemente unmittelbar nach Mischung beider Tropfen. Es schien nur, dass in dem Bebirinpräparat die weissen Zellen ihre Klebrigkeit beibehalten hatten, denn als auf dem heizbaren Objecttisch in Folge einer Temperatursteigerung bis auf 40° C. starke Strömungen begannen, blieben die meisten von ihnen fest liegen; in dem Chininpräparat war dies nicht der Fall. Im Uebrigen trat eine amöboide Bewegung selbst bei dieser Wärme nicht mehr ein, und nur hier und da gewahrte man noch die bekannte moleculäre Bewegung im Inneren der Körperchen. Beim Zusetzen von salzsaurem Cinchonin zeigten die weissen Körperchen sich sofort grobgranulirt und starr. Die Molecüle im Inneren beharrten in ihrer früheren Lebendigkeit. Beim Erhitzen des Objecttisches bis auf 30° C. begannen auch die kriechenden Bewegungen des Protoplasma wieder nach und nach, und bei 38° waren sie so energisch wie zu Anfang, ehe Cinchonin zugesetzt worden war. Das pikrinsaure Natron färbte die weissen Elemente zwar dunkel, aber hemmte nur wenig das Verändern ihrer Gestalt und ihr Weiterrücken. Etwa 10 Minuten nach dem Zusatz erholten sich die Körperchen auch von dem hemmenden Einfluss und nach einer halben Stunde war jede Spur desselben verschwunden. Die Bewegungen waren wieder so kräftig geworden, als ob kein fremder Stoff das Präparat berührt hätte. — Es ist selbstverständlich, dass diese Beobachtungen unter der feuchten Kammer und bei starker Vergrösserung gemacht wurden. Die Anwendung von Blutserum als Lösungsmittel hielt ich deshalb nicht für nöthig, weil man erstens weiss, dass reines Wasser ziemlich lange gebraucht, ehe es die Bewegungen der weissen Blutkörperchen aufhebt, und weil sodann es hier nur auf vergleichende Beobachtung gegenüber dem Chinin ankam, dessen Grad und Weise der Einwirkung durch die früheren Untersuchungen festgestellt sind.

Um den Einfluss des Behirin auf die Bildung und Zahl der weissen Blutzellen innerhalb des lebenden Körpers zu untersuchen, wurde in fast der nehmlichen Weise, wie früher beim Chinin, verfahren.

Einem tüchtig gefütterten jungen Hunde wurde Blut vom Ohr entzogen und in diesem die Anzahl der weissen Elemente nach einer Reihe von Gesichtsfeldern festgestellt. Es ergaben sich in jedem deren zwischen 3 und 5, alle schön hell und bei gewöhnlicher Zimmertemperatur meistens beweglich; im Ganzen 68 in 20 Gesichtsfeldern. Mittlerweile hatte der Hund 0,05 Behirin mit 25,0 Wasser durch den Magen bekommen; für einen Menschen von 60 Kilo dem Gewicht nach berechnet 1,20 Gramm. Das Thier blieb so munter, als ob nichts mit ihm vorgenommen worden wäre. Dreiviertel Stunde nach der Darreichung des Behirin, 50 Minuten nach Anfertigung des ersten Blutpräparates, wurde bei noch gefülltem Magen und, wie aus späterem Appetit des Thieres hervorging, bei ungestörter Verdauung ein zweites Blutpräparat angefertigt und durchzählt. Die Anzahl schwankte zwischen 0 und 3 in jedem Gesichtsfeld, in 20 zusammen fanden sich nur 34 Zellen; ihr Aussehen schien etwas dunkler, ihr amöboides Bewegen schwächer.

Es geht aus diesem Versuch hervor, dass das Behirin im Stande ist, die Zahl der weissen Zellen im Blut in ähnlicher Weise herabzudrücken, wie ich dies früher vom Chinin nachwies. Freilich ist die diesmal angewandte Methode zur Anfertigung der beiden Blutpräparate lange nicht so genau und vorsichtig gewesen, als die frühere; fühlbar weit von der Wahrheit werden aber auch die diesmal gewonnenen Vergleichsziffern nicht abliegen, denn das konnte schon der erste flüchtige Blick auf beide Präparate Jeden lehren, der mit der Beurtheilung solcher Objecte nur einigermaassen vertraut ist.

Die bis dahin gefundenen Thatsachen wiesen darauf hin, dass, wenn irgend ein Mittel physiologisch dem Chinin verwandt ist und theoretisch ein Recht auf den Namen eines Surrogates desselben verdient, dies vom Behirin gelten muss. Um nun noch die directe Einwirkung auf Warmblüter kennen zu lernen, stellte Dr. Conzen in meinem Laboratorium folgende Versuche an:

#### I. Versuch.

Einem jungen Spitz von 2 Kilo und einer Normaltemperatur von 39,2° wurden 0,05 schwefelsaures Behirin in destillirtem Wasser gelöst durch die Schlundsonde beigebracht. Da das Thier zuerst ganz munter blieb, so wurde dies nach einer halben Stunde mit 0,10 Behirin wiederholt, nach einer zweiten halben Stunde abermals. Schon nach der zweiten Injection schien das Thier ruhig und schläfrig. Nach der dritten legte es sich hin, erbrach einige Mal, bekam Durchfall, blieb wie

gewöhnlich liegen und schrie dann und wann kläglich auf. Stellte man es auf die Beine, so blieb es eine Weile stehen, geberdete sich wie betrunken und machte einige schwankende Schritte. Eine Stunde nach der letzten Injection zeigte das Thermometer in dem Anus mit erschlafftem Sphincter  $38,5^{\circ}$ . Bei einer späteren Untersuchung 4 Stunden nachher, war das Thier wieder vollkommen munter und hatte grossen Hunger. Die Quantität des in einer Stunde gegebenen Behirinsalzes betrug auf den Menschen zu 60 Kilo berechnet  $7\frac{1}{2}$  Gramm.

## II. Versuch.

Einem jungen Hunde von 1450 Gramm Gewicht, dessen Temperatur auf  $38,1$  und dessen Puls auf 148 stand, wurden 0,1 schwefelsaures Behirin in 20,0 Wasser durch die Schlundsonde beigebracht. Er blieb unverändert munter und verzehrte mit grosser Gier sein Futter. Nach einer halben Stunde war die Temperatur auf  $39,3$  gestiegen, der Puls wie vorher. Auch nach ferneren 4 Stunden war keine Veränderung im Befinden eingetreten. Es wurden ihm dann 0,3 Behirin injicirt, wonach sofort sich die auffallende Erscheinung zeigte, dass das Thier gierig über die letzten kaum mehr sichtbaren Reste seiner Mahlzeit herfiel, während es dieselben vorher nicht berührt hatte. Die Temperatur stieg auf  $39,8$ , der Puls blieb auf 148. Dieser Hund zeigte nicht den hohen Grad von Mattigkeit und Schwindel, wie der des vorigen Versuches, obwohl er kleiner war und mehr Behirin bekommen hatte, auf 60 Kilo Mensch berechnet etwas über 16 Gramm binnen 4 Stunden im Ganzen, wovon fast 13 Gramm in einem Male.

## III. Versuch.

Er wurde angestellt an einem jungen Bastard von 660 Gramm,  $37,0$  Temperatur und 220 Pulsfrequenz. Diesem wurden Morgens 11 Uhr 50 Minuten 0,1 Behirin durch den Mund injicirt. Gleich nach der Injection war er munter und frass begierig; bald jedoch wurde er matt, jammerte und verkroch sich in eine Ecke, wo er ruhig liegen blieb. Um 12 Uhr 15 Min. erbrach er und zeigte Drang zur Kothentleerung, ohne dass er jedoch im Stande war, etwas zu entleeren. Dabei zitterte er heftig und erbrach und würgte immerfort während 10 Minuten. Um 12 Uhr 40 Min. betrug die Temperatur  $38,1$ , der Puls 200. Von 1 Uhr an wurde das Thier wieder munter, und um 3 Uhr merkte man nichts Aussergewöhnliches mehr an ihm. Darauf wurden ihm um 3 Uhr 30 Min. wieder 0,2 Behirin beigebracht und abermals fiel er sofort wie mit Heisshunger über sein Futter her, das vorher auch schon dagestanden hatte, aber nicht von ihm berührt worden war. Um 3 Uhr 50 Min. hatte er eine Temperatur von  $39^{\circ}$ , eine Pulsfrequenz wie vorher. Um 4 Uhr 10 Min. bekam er 0,4 Behirin. Darauf erfolgte sogleich heftiges Erbrechen und grosse Hinfälligkeit. Das Thier blieb ruhig an derselben Stelle liegen, jammerte leise und würgte von Zeit zu Zeit einiges heraus. Um 4 Uhr 50 Min. lag es wie todt da, wimmerte zuweilen noch und zuckte ein wenig bei der Berührung. Um 5 Uhr 30 Min., nachdem ihm kurz vorher noch 0,1 Behirin eingespritzt worden waren, verendete es, ohne vorher Krämpfe oder sonstige stürmische Symptome irgend welcher Art gezeigt zu haben.

Bei der Section, die sogleich vorgenommen wurde, ergab sich nichts Abnormes.



Weder am Herzen, noch an der Milz, noch an einem anderen Organ zeigte sich eine bemerkenswerthe Verschiedenheit von denselben Organen eines gleichzeitig durch einen Schlag auf den Kopf getödteten Hundes von dem nehmlichen Wurf. Der Magen fand sich prall angefüllt von der Behirnlösung, die demnach grösstentheils noch nicht zur Resorption gelangt war. Vergleichen wir die Art des Verendens bei diesem Thier mit der, wie wir sie beim Chinin gewahren, so ergibt sich auch hierin kein merkwürdiger Unterschied.

#### IV. Versuch.

Um etwaige subjective Einwirkungen des Behirin kennen zu lernen, sowie um seinen Uebergang in den Harn zu beobachten, nahm Dr. Conzen zuerst 0,1 des Alkaloidsalzes. Es stellten sich keinerlei Symptome ein, und auch im Harn war durch die empfindliche Methode mit Schwefelsäure und concentrirter Jodlösung nichts nachzuweisen. Am folgenden Tage wurden 0,2 des Mittels genommen, worauf sich dann nach schon einer halben Stunde eine geringe Trübung im Harn bewirken liess, die, wie wir später ersehen werden, auf eine Fällung des übergegangen Alkaloides bezogen werden muss. An einem folgenden Tage nahm dieselbe Versuchsperson 0,4 Behirin. Auch nach dieser Dosis wurde durchaus keine Aenderung im subjectiven Befinden wahrgenommen, wohl aber unterschied sich der eine halbe Stunde und noch mehr der eine ganze Stunde nach dem Einnehmen des Behirin gelassene Harn durch eine deutliche Trübung von dem vorher gelassenen, wenn der Versuch mit Lugol'scher Jodlösung und Schwefelsäure angestellt wurde.

Um weiter zu sehen, wie lange das Behirin im Harn noch nachzuweisen sei, wurden später 0,5 auf einmal bei ganz nüchternem Magen genommen. Auch diesmal kein deutliches subjectives Zeichen der Einwirkung, die Reaction im Harn trat jedoch sehr deutlich ein, fehlte aber bereits 4 Stunden nach der Aufnahme des Mittels gänzlich. Es geht aus alle dem hervor, dass schwefelsaures Behirin schnell resorbirt wird, aber auch in kurzer Zeit nicht mehr aufzufinden ist. Für das Chinin werden uns später günstigere Verhältnisse sich ergeben.

Die Angaben von mir<sup>1)</sup> und Scharrenbroich<sup>2)</sup> über die Beziehungen des Chinin zu den weissen Blutzellen haben seit ihrem Erscheinen experimentellen Widerspruch und ebenso Bestätigung erfahren. C. Schwalbe untersuchte das Blut gesunder Kätzchen mikroskopisch, vergiftete die Thiere durch allmähliche subcutane Chinineinspritzungen, untersuchte dann das Blut sofort wieder und „konnte keine Veränderung der weissen Blutzellen beobachten“<sup>3)</sup>. Obschon ich für meinen Theil einen Zweifel an dem, was wir in

<sup>1)</sup> Arch. f. mikroskop. Anat. III. 386. Juli 1867.

<sup>2)</sup> Das Chinin als Antiphlogisticum. Inaug.-Dissert. Bonn, 1867.

<sup>3)</sup> Deutsche Klinik. 5. Sept. 1868.

den betreffenden Versuchen gesehen, und was Conzen auch für das dem Chinin so ähnliche Behirin constatirte, nicht zu hegen brauchte, so unternahm ich den Schwalbe'schen Versuch dennoch, nur mit der Modification grösserer Genauigkeit, indem ich ein gleichwerthiges Controlthier verwandte.

Zwei junge Kätzchen, die vor einigen Stunden zuletzt an der Alten getrunken hatten, werden gemessen.

Die Temperatur des weissen ist 37,3,

- - - schwarzen ist 37,1.

Das weisse ist etwas munterer als das schwarze, beide aber sind vollkommen gesund. Jedes erhält nun mittelst der Schlundröhre 7,5 lauwarme Milch. Dem weissen werden dann im Verlauf einer Stunde mehrere subcutane Injectionen mit zusammen 0,1 Chinin gemacht. Die Temperatur beträgt darnach, im Ganzen 1½ Stunden nach der ersten Messung, bei

dem weissen . . . . 35,6,

- schwarzen . . . . 37,1.

Beide Thiere befinden sich frei in einem mässig erwärmten Zimmer. — Die Temperatur ist 2 Stunden nach der ersten Zeit bei

dem weissen . . . . 34,0,

- schwarzen . . . . 37,3.

Das weisse Thier verendet bald. Die Jugularvene wird freigelegt und aus ihr Blut für mehrere Präparate entnommen. Dasselbe geschieht bei dem unversehrten schwarzen Thier. Der Vergleich der Präparate von beiden Thieren gestattet keinen Zweifel, dass bei ersterem die Zahl der weissen Blutzellen erheblich gemindert ist. Da man sich leicht davon überzeugen kann, dass solche Differenzen bei Thieren von gleichem Alter, Ernährungszustand u. s. w. und gleicher Temperatur nicht vorkommen, so ist eine so auffällige Verminderung nur auf den Einfluss des injicirten Medicamentes zu beziehen.

Das ist meine frühere, aus zwei ganz ähnlichen Versuchen resultirende Angabe — nicht mehr und nicht weniger —, die ich damals unter Anwendung einer speciellen Zählungsmethode gewann<sup>1)</sup>. S. tadelt einen Theil der Methode, indem er meint, wenn man einzelne Gefässe des Mesenterium mikroskopisch längere Zeit betrachte, so überzeuge man sich bald, dass in denselben eine durchaus ungleiche Anzahl weisser Blutkörperchen passire; das müsse „natürlich“ auch in den grossen Hautvenen so sein. Eine Zählung in dem ihnen entnommenen Blut bleibe also aus diesem Grunde ungenau. Der erste, factische Theil dieses Einwandes ist richtig, nur

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 47 ff.

nicht der daraus entnommene Schluss. In den Venen, woraus ich ganze Cubikcentimeter Blut entnahm, passirt wahrscheinlich keine weisse Zelle, die breit genug wäre, sich quer vorzulegen und den nachkommenden den Weg ganz oder theilweise zu verstopfen, wie das in Gefässen von 0,01—0,02 Mm. allerdings geschieht. Die Adhäsion der weissen Zellen an den Gefässwandungen zeigt eben in dem mikroskopischen Kaliber einen ganz anderen Effect als da, wo man mit der 100fachen Dimension zu thun hat. Ein Rückschluss von dem einen auf das andere ist demnach nicht zulässig.

Durch ein Referat des Centralblatts für die medicinischen Wissenschaften, 1868. S. 687, bekam ich Kenntniss von einer unsere Untersuchungen bestätigenden und erweiternden Arbeit<sup>1)</sup>. Martin hat den von Cohnheim beschriebenen Entzündungsversuch am blossgelegten Froschmesenterium unter der Mitwirkung von Professor Winther zwölfmal angestellt und jedesmal in der einen oder anderen Weise von der antiplastischen Wirkung des nach meiner Angabe zugesetzten Chinin sich überzeugt. Zur Controlle diente jedesmal ein intacter Entzündungsversuch. Auch Zählungsversuche nach meiner Methode lieferten gleiche Resultate. Besonders wichtig dürfte sein, dass die künstliche Entzündung der Froschleber dasselbe Verhalten gegen Chinin, wie die des Mesenterium, darbietet. Eine Geltung der ersten Resultate auch für die parenchymatösen Organe hatte ich wohl vermuthet, jedoch als möglich eben nur andeuten wollen. Martin gelangt schliesslich zu folgenden Ergebnissen:

„I. Chinin hemmt die pathologische Einwanderung der Blutzellen in das Gewebe von blossgelegten membranösen und parenchymatösen Organen, sowohl nach subcutaner Injection, als auch nach directer Anwendung auf das blossgelegte Organ.

II. Das Chinin vollbringt diese Wirkung:

- a) durch Untergrabung der vitalen Eigenschaften der vorhandenen weissen Zellen;
- b) indem es auf die Vermehrung resp. auf die Bildung neuer weisser Zellen hindernd einwirkt;
- c) indem es einen hemmenden Einfluss auf die Gefässerweiterung ausübt.

<sup>1)</sup> Das Chinin als Antiphlogisticum. Inaug.-Dissert. Giessen, 1868.

III. Chinin wirkt als Antiphlogisticum durch Herabsetzung aller sichtbaren Factoren des Entzündungs- beziehungsweise Eiterungsvorganges.“

Was den Punkt II. c) angeht, so kann ich hierüber weder ein verneinendes noch bestätigendes Urtheil abgeben, da ich nie sonderlich darauf achtete. Eine Einwirkung des Chinin auf die Gefässwand ist indess wohl denkbar, denn die der grösseren Gefässe besteht theilweise aus Musculatur, und man kann sich leicht davon überzeugen, dass die contractile Substanz unter Umständen auf das Sarkodegift mit Contractionen antwortet; und für die Capillaren hat Stricker es wahrscheinlich gemacht, dass sie aus Protoplasma bestehen, und so ist derselbe Vorgang auch hier naheliegend <sup>1)</sup>.

Soll die charakteristische Einwirkung des Chinin auf Entzündungen im Froschkörper klinisch sich verwerthen lassen für inflammatorische Krankheiten des Menschen, so müssen zwei Vorbedingungen sicher stehen: erstens, dass auch die letztgenannten Zustände auf dem gleichen Prozess, wie beim Frosch, beruhen, zweitens dass die weissen Zellen des Frosches und des Menschen gegen das Chinin sich gleich verhalten. Dass dieser zweite Punkt wie angegeben, sich erweist, habe ich nach Untersuchungen Scharrenbroich's, die gerade darauf gerichtet waren, früher schon mitgetheilt; für die erstere Frage bringt eine neueste Arbeit von Volkmann und Steudener einen wichtigen Beitrag <sup>2)</sup>. Nach ihr beruht auch das gewöhnliche Erysipel auf acuter massenhafter und ausgebreiteter Emigration weisser Blutkörperchen in Cutis und subcutanes Zellgewebe, und ich glaube, dass die klinisch-therapeutischen Thatsachen eine Uebereinstimmung mit den anatomischen ergeben. Bei anderer Gelegenheit habe ich bereits einen unzweideutig dafür sprechenden Fall mitgetheilt <sup>3)</sup>; in einem Vortrag von O. Weber über das epidemische Vorkommen der Rose finde ich die Schlussbemerkung, dass die Therapie örtlich nur die Jodtinctur, innerlich das Chinin als förderlich erwiesen habe <sup>4)</sup>. Es war mir mittlerweile in meinem

<sup>1)</sup> Studien über den Bau und das Leben der capillaren Blutgefässe. In Moleschotti's Untersuchungen. X. Sep.-Abdr. S. 16.

<sup>2)</sup> Zur pathologischen Anatomie des Erysipelas. Centralbl. f. d. med. Wiss. 1868. No. 36.

<sup>3)</sup> Jahrbuch für Kinderheilkunde. I. 240. (Neue Folge.)

<sup>4)</sup> Verhandl. d. naturhist. med. Vereins zu Heidelberg. IV. 138.

Poliklinikum die Gelegenheit geboten, das Erfahrene abermals in vollkommen überzeugender Weise bestätigt zu sehen.

Wie weit die Resultate Cohnheim's vom Thier auf den Menschen übertragbar sind, muss erst durch fernere klinische und anatomische Beobachtungen festgestellt werden. Keine wesentlichen Gründe, selbst nicht einmal die prophetischen Worte von Balogh<sup>1)</sup>, sprechen gegen die Wahrscheinlichkeit, dass ein namhafter Theil der acuten Entzündungsprozesse auf Auswandern der durch irgend einen Reiz vermehrten weissen Blutkörperchen zurückzuführen ist. Aber auch eine andere Deutung des Vorganges im Sinne der Bindegewebstheorie könnte an dem therapeutischen Resultat, wie ich und Martin es beobachteten, nichts ändern. Das Chinin bleibt für beide Möglichkeiten ein Körper, der die krankhaft gesteigerte Thätigkeit eiterbildender Heerde herabsetzt; und darum erscheint er ebenso oft an seiner Stelle, wie das Morphin bei den vielen abnormen Erregungszuständen des Nervensystems. Ich finde nicht nur in dem Wenigen, was ich therapeutisch darüber zu beobachten Gelegenheit hatte, Anhaltspunkte dafür, sondern auch in der Literatur von der Zeit der Einführung der Chinarinde in Europa an bis auf heute gewichtige Anklänge an eine solche Auffassung. Kaum 50 Jahre nach dem Bekanntwerden der Drogue sagt Morton, „einer der grössten Aerzte des 17. Jahrhunderts“<sup>2)</sup>, ebenso gut wie die fauligen und intermittirenden Zustände, seien es auch die eigentlich inflammatorischen, welche das „*ἔργον πικρὸν*“ von Grund aus heile<sup>3)</sup>. Und „si quis fidem hac in re nobis adhibere non dignetur, tentando experiatur nos falsi convincere, et nullus dubito, eum propriis manibus oculatis fidem daturum esse.“ Es war wohl Grund zu einer solchen Aufforderung vorhanden, da theils Rancüne, theils Bornirtheit einiger Zeitgenossen und Kollegen bekanntlich kein gutes Haar an der Chinarinde gelassen hatte.

Von der grossen Menge ähnlicher Zeugnisse aus der Literatur will ich hier nur einige der werthvolleren und ausgeprägten anführen<sup>4)</sup>. Sie verhalten früher ungehört unter der grösseren Zahl

<sup>1)</sup> Dieses Archiv XLV. 27.

<sup>2)</sup> Vgl. Haeser, Geschichte der Medicin. 2. Aufl. 1853. S. 356.

<sup>3)</sup> Opera medica Tom. II. De morbis universalibus acutis. Amsterdam, 1696. Ad lectorem S. 14 und 15.

<sup>4)</sup> Held, De tempestivo corticis peruviani usu in febris inflammatoribus.

jener Schriften, die sich nur mit den essentiell fieberwidrigen und neurotonischen Eigenschaften der Chinarinde beschäftigen. Von späteren bemerkenswerthen Mittheilungen über diesen Gegenstand führe ich an die von Mugna, der zehn gut skizzirte Krankengeschichten entzündlicher Fälle und deren Verlauf unter Chiningebrauch bringt; von Asmus, dessen Heilungen wohl meist auf chronische Pneumonien im Niemeyer'schen Sinne sich zu erstrecken scheinen; das Capitel „Phlegmasies“ von Briquet mit Angabe mehrerer französischen Beobachtungen hierüber; ferner Gordon und Corrigan, die unter Anwendung grösserer Dosen Chinin, zuerst einmal 10 Gran und dann die Hälfte alle drei Stunden, die schwereren Formen der genuinen Pneumonie auffallend glücklich verlaufen sahen; sodann Liebermeister, dessen Krankengeschichten uns die unendlich werthvolle Controle durch das Thermometer bringen<sup>1)</sup>. Ob nun, speciell in der Pneumonie und in reinen sonstigen Entzündungskrankheiten, das Chinin nur durch Niederhalten des Fiebers oder gleichmässig durch directe Beschränkung des Eiterbildungsprozesses wirkt, können erst weitere Beobachtungen entscheiden. Ein Grund gegen letztere Annahme liegt wohl nicht vor, Manches spricht dafür. Aber wenn die Wirkung der beim Menschen ohne Nachtheil möglichen Dosen auch nicht so weit reichte, so wäre doch, wie dies Kocher in seiner Arbeit über einen pharmakodynamisch verwandten Stoff nachgewiesen hat, indirect dahin zu gelangen<sup>2)</sup>. Die intensive Fortbildung des entzündlichen Lokalvorganges von einem gewissen Stadium an ist nach jenen Beobachtungen

Diss. inaug. Göttingen, 1775. — Uhlund, *De usu corticis peruviani in phthisi pulmonali purulenta limitanda*. Diss. inaug. Tübingen, 1782. — Die Beschaffung einer von Haller veranlassten Dissertation: Weikert, *De virtute antiphlogistica corticis peruviani*. 1738. war mir nicht möglich. — Mugna, *Sull' uso del solfato di chinina nella cura delle malattie infiammatorie*. *Annali univers. di medic.* Mailand, 1838. Vol. LXXXVII. 15—36. — Asmus, *Ueber die Heilwirkungen des Chinins in der Lungenschwindsucht*. Königsberg, 1842. — Briquet, a. a. O. S. 482. — Gordon, *Clinical observations on Pneumonia and its treatment by Sulphate of Quina*. *Dublin quarterly Journal of medical science*. Vol. XXII. 1856. S. 95.

<sup>1)</sup> Liebermeister, Ueber die antipyretische Wirkung des Chinin. *Archiv f. klin. Med.* III. 574.

<sup>2)</sup> Behandlung der croupösen Pneumonie mit Veratrum-Präparaten. Würzburg, 1866. S. 50.

nicht an die Zunahme des Fiebers gebunden, dagegen findet sie durchaus nicht statt bei völlig fehlendem Fieber. Dieser Satz entspricht nicht nur dem, was Biermer und Kocher klinisch gewahrten, sondern auch Allem, was man über das vitale Verhalten der weissen Blutzellen gegenüber einer gesteigerten Temperatur physiologisch weiss.

Man könnte die Frage aufwerfen, wenn das Chinin dazu berufen wäre, innere Eiterungen niederzuhalten, wie es dann geschähe, dass bei äusseren Anlässen die Bildung des Pus bonum et laudabile nicht ersichtlich gehemmt würde. Die Antwort darauf ergibt sich einfach aus der mikroskopischen Beobachtung jener Körper, die wir unter dem Namen der contractilen Substanz begreifen. Der Sauerstoff der Luft ist für das erregbare Protoplasma ein so mächtiges Erregungsmittel<sup>1)</sup>, dass da, wo er unmittelbaren Zutritt hat, ein beim Menschen innerlich doch nur in verhältnissmässig grosser Verdünnung gebotenes Gegengewicht nicht schwer eingreifen kann. Es wird Niemand leugnen wollen, dass die Kälte ein vorzügliches Mittel zur Bekämpfung von Entzündungen ist, und doch ist selbst die lokale Application von Eis nicht im Stande, überall die schlimmsten Ausgänge derselben zu verhüten<sup>2)</sup>. Vielleicht ist jener Punkt auch bei der Anwendung des Chinin in der Pneumonie in Betracht zu ziehen.

Es mag hier der Platz sein, zurückzukommen auf meine früher aufgestellte Ansicht über die Art und Weise, wie Chinin manche Anschwellungen der Milz beseitigt oder unmöglich macht. Ich stehe nicht an, meine Erklärung aufrecht zu halten, denn jedenfalls hat sie mehr Thatsachen zu ihrer Grundlage, als bis jetzt jede andere. Nach Clarus — und das ist wohl die fast allgemeine Auffassung — ist die Milzverkleinerung „unstreitig“ abhängig von einer Ein-

<sup>1)</sup> Bei dieser Gelegenheit möchte ich auf ein Vorkommen aufmerksam machen, das ich wiederholt beim Anstellen des reinen Cohnheim'schen Versuches sah. Zuweilen gewahrt man ein Capillargefäss kleinster Dimension angefüllt mit weissen Blutkörperchen. Es hindert sie nichts, durch die zarte Wand durchzutreten; statt dessen liegen sie rund und bewegungslos da. Sobald aber einzelne rothe Körperchen ihren Weg in das Gefäss finden, beginnen die Formveränderungen und damit die Bewegungen in die Gefässwand hinein. Vgl. bei Scharrenbroich S. 25.

<sup>2)</sup> Vgl. Billroth, v. Langenbeck's Archiv. II. 355.

wirkung des Chinin auf das Milzgeflecht des Sympathicus<sup>1)</sup>. Suche ich nach dem experimentellen oder klinischen Beweis für dieses Dogma, so sehe ich, dass auch bei ihm der Glaube einen stärkeren Antheil als das Wissen hat. Verwerthet dafür werden zuweilen die Untersuchungen von Küchenmeister, der nach Darreichung von Chinin bei Schweinen einen deutlichen Unterschied in der contractilen Beschaffenheit der Milz nachwies; aber die eigene Einschränkung, welche der Autor seinen Versuchen gibt, dürfte schon allein auf einen anderen Factor hinweisen<sup>2)</sup>. Er sagt ausdrücklich, das Fasten der Thiere sei das nothwendigste Erforderniss, um Milzcontractionen zu ermöglichen, jener Zustand also, worin die Production der Lymphzellen überhaupt auf ein geringes Maass reducirt ist. Was einige französische Forscher experimentell über die Milzfrage beigebracht haben, beschränkt sich auf die klinisch schon zur Genüge festgestellte Thatsache, dass manche Milzanschwellungen nach Chinin kleiner werden; und dann, wie bei Duméril und Genossen, nach „un nombre peu considérable d'expériences“ auf lange aprioristische Reflexionen, die schliesslich in der Behauptung endigen, que le sulfate de quinine a électricité sur le système nerveux ganglionnaire<sup>3)</sup>. In seinem Capitel: „Action sur la rate et sur le foie“ gibt Briquet Mittheilung von noch anderen Untersuchungen, geht aber rasch über sie hinweg, weil nicht viel aus ihnen zu erfahren ist, und erst später in dem klinischen Theil seines reichhaltigen Buches geht er selbst auf einen Erklärungsversuch ein. Nach ihm contrahirt das Chinin die Milz in Folge eines directen Reizes, den es von der Wand und den Gefässen des Magens aus auf das Organ ausübt. Dass dieser Reiz auf das Nervensystem des Organs einwirkt, behauptet Briquet übrigens nicht<sup>4)</sup>.

Betrachtet man die von Martin gegebene Abbildung über das Niederhalten der Leberentzündung durch Chinin, so scheint auch darnach die Sache anders zu liegen. Es wird hier ferner bestätigt, wie ich früher schon angab, dass in den Froschversuchen die Milz des Chininthieres gewöhnlich erheblich kleiner erschien, als die des anderen, was genau correspondirte mit der Abnahme

<sup>1)</sup> Arzneimittellehre. 1860. S. 510.

<sup>2)</sup> Beiträge zur Pharmakodynamik. Arch. f. physiol. Heilkunde. X. 100.

<sup>3)</sup> Gaz. méd. de Paris. 1852. S. 423 und 424.

<sup>4)</sup> a. a. O. S. 373.



der weissen Zellen im Kreislauf. Sodann aber darf ich wohl ein Hauptgewicht auf das Aussehen der Milz in den Fällen von künstlicher Septicämie legen, die ich vorher beschrieb. Wo kein Chinin eingewirkt hatte, waren fast jedesmal die Lymphfollikel auf dem Durchschnitt sehr deutlich zu sehen und traten beim Druck über die Fläche hervor; sie fehlten durchweg in den entgegengesetzten Fällen. Ihre Hyperplasie ist also jedenfalls eine der Ursachen der Milzanschwellung und die Beseitigung dieser durch das Chinin einer der hier vorkommenden Heilvorgänge. Alles, was bei der Betrachtung dieser Vorgänge sich auf das Nervensystem bezieht, ist einstweilen nur Vermuthung.

Nicht unwahrscheinlich kommt es mir aus verschiedenen Gründen vor, dass die Bildung und der (nicht fettige) Zerfall der weissen Zellen im Organismus auf dessen Temperatur von Einfluss ist. Ich will hier nur anführen, dass es kaum einen Stoff gibt, der rascher und intensiver Fieber erregt, wenn er in die Venen eines Thieres injicirt wird, als frischer, guter Eiter. Sind weisse Blutkörperchen und Eiterzellen identisch, so liegt jene Vermuthung auch für die in dem eigenen Blut sich bildenden weissen Zellen und ihr Protoplasma nahe. Doch dies hier ganz beiläufig. Ich gebe in Folgendem nur, was über Erregung von Oxydationserscheinungen durch protoplasmatische Substanz, sowie über deren Hemmung durch Chinin bis jetzt sich experimentell herausgestellt hat.

Wie Schönbein dargethan, kann man an saftigen Pflanzentheilen die Ozonbildung leicht demonstrieren. Befeuchtet man den Durchschnitt eines gewöhnlichen Kartoffelknollens u. s. w. mit einigen Tropfen officineller Guajactinctur, so tritt augenblicklich eine schöne Bläuung ein. Man hat nur darauf zu achten, dass die Tinctur frisch bereitet oder andauernd gegen den Einfluss von Luft und Licht geschützt war. Die Tinctur, wie sie in den Repositorien unserer Apotheken steht, übt keine bläuende Wirkung aus. Benutzt man andere grüne Pflanzentheile, so ist ein kleiner Umweg einzuschlagen. Man muss dann, im Fall der Versuch einigermaßen reinlich ausfallen soll, jene Theile mit Wasser zusammen in einem Mörser zerreiben und die Flüssigkeit filtriren<sup>1)</sup>. Es geht ein leicht

<sup>1)</sup> Beiträge zur physiologischen Chemie. Zeitschr. f. Biologie. III. 325.

grünlich-gelbes Filtrat durch, was nun beim Zusatz einiger Tropfen Tinctur die Ozonreaction auf das Eclatanteste darbietet.

Dieser Vorgang lässt sich unter den Neutralsalzen und chemisch sonst nicht scharfstoffigen Körpern in hervorragender Weise durch Chinin hemmen oder ganz unterdrücken. Es ist ziemlich gleichgiltig, welche gewöhnlichen Pflanzenstoffe man verwendet; nur hat man sich keiner solchen zu bedienen, die holzig und rigide sind, wie z. B. spätere Blätter vom Weinstock. Sie geben auch ohne künstliche Behinderung keine Ozonreaction und zwar aus leicht ersichtlichen Gründen. Ich arbeitete, da ich zufällig beide stets bequem zur Hand hatte, fast nur mit *Leontodon taraxacum* und *Lactuca sativa*, die bekanntlich beide recht weiche, fleischige Blätter haben. Stücke von ihnen geben noch mit dem 200—300fachen Gewicht Wasser gut verrieben die Reaction schön und deutlich.

Um sich von der Chininwirkung zu überzeugen, macht man zunächst eine Lösung des Chlorids von 1:100, sodann das beschriebene Filtrat. Man füllt nun je 10 Gramm von diesem in zwei Reagensgläsern und setzt dem einen 10,0 gewöhnliches Wasser, dem anderen ebenso viel der Alkaloidlösung zu, schüttelt beide und stellt sie bei mittlerer Temperatur ruhig hin. Nach etwa  $\frac{1}{2}$  Stunde wird jedem Präparat eine gleich grosse Zahl von Tropfen der Guajactinctur zugesetzt. In dem nur mit Wasser vermischten entsteht baldige Bläuung, das mit Chinin versetzte bleibt gelblich weiss oder bekommt nur einen mehr oder weniger intensiven Stich in's Grüne.

Es kann vorkommen, dass der Chininversuch im Anfang nicht gelingt, dass also auch in dem versetzten Präparat die Bläuung durchaus characteristisch auftritt. Die Wirkung bleibt aber bei einigem Abwarten dann doch nicht aus. Im Schatten stehend behält das Nullpräparat seine schöne Farbe und seine Homogenität tagelang bei, das Chininpräparat dagegen entfärbt und präcipitirt sich schon nach wenigen Minuten oder Stunden, je nach der Quantität des filtrirten Pflanzenstoffes und des zugesetzten Alkaloides. Ueberhaupt wolle man nicht vergessen, dass die Quantität des von dem Chinin zu überwältigenden Ozoneerregers in der Pflanze, sowie die der zugesetzten Tinctur nicht eine unverhältnissmässige sein darf, und dass ganz geringe Mengen des Mittels immerhin einige Stunden gebrauchen, um ihre oxydationshindernde Wirkung zu entfalten. Hat man den Versuch mit Aufmerksamkeit und mit Notiren der

einzelnen Verhältnisse von Gewicht und Zeit nur wenige Male angestellt, so wird man sehr leicht dahin gelangen, in dem Cylinder mit Wasser versetzt die sofortige und ganze Reaction zu sehen, in dem mit der Lösung kaum eine Spur davon.

Es könnte nun eingewendet werden, diese Wirkung sei etwas dem Chinin nicht gerade Eigenartiges, sondern komme wahrscheinlich auch jeder anderen indifferenten Salzverbindung zu. Schon Schönbein zählt eine ganze Reihe von Körpern auf, die jene Ozonreaction energisch hemmen, so die ätzenden Säuren und Alkalien, Eisenoxydsalze, Pyrogallussäure u. s. w., auch die Siedehitze; und prüft man weiter andere, dem Chinin verwandte Körper, die neutralen Salze des Strychnin, Morphin und Atropin, so bekommt man auch von ihnen eine hemmende Wirkung zu sehen. Selbst das Kochsalz hat unverkennbar die Fähigkeit, jene Reaction zu beeinträchtigen<sup>1)</sup>.

Die Sache gestaltet sich unter den Körpern von gleicher Art jedoch vollkommen zu Gunsten einer bevorzugten Thätigkeit des Chinin, wenn man das nehmliche Pflanzenfiltrat gleichzeitig mit mehreren der genannten Stoffe in der vorher beschriebenen Weise mengt. Es zeigt sich dann deutlich, dass Chinin sie übertrifft. Am nächsten steht ihm das Strychnin und das Bebirin, es folgen Cinchonin, Morphin und Atropin und dann erst Chlornatrium und verwandte Salze. Sie bilden eine Farbenscala, wie sie prägnanter nicht gedacht werden kann, beginnend mit dem gelblichen Weiss oder dem schmutzigen Hellgrün des Chininpräparates bis zu dem gesättigten reinen Blau der nur mit Guajac vermischten Flüssigkeit, zwischen welchen beiden Endpunkten die Präparate der übrigen genannten Stoffe die Zwischenglieder nach oben und unten darstellen. Natürlich hat man auch hier zur deutlichen Durchführung des Unterschiedes die richtigen Verhältnisse und Maassregeln wie bei dem einfachen Versuch zu beobachten. Sollte der Unterschied im Anfang nicht sehr hervortretend oder null sein, so hat man ebenfalls die Präparate einige Minuten oder Stunden stehen zu lassen, je nach dem grösseren oder geringeren Gehalt des Gemenges an Alkaloid- und sonstigem Salz im Verhältniss zu der Quantität

<sup>2)</sup> Besonders energisch wirkt das officinelle Bittermandelwasser (0,14 pCt. Blausäure).

der ausgezogenen Pflanzenmaterie. Noch nach Wochen kann man die Verschiedenheit des Wirkungsgrades klar erkennen. Sämmtliche Präparate blassen allmählich ab, jedoch streng nach der Stufenleiter der ersten Färbung.

Eine hauptsächliche Frage ist die nach der Auffassung des Vorganges, den die Guajactinctur anzeigt und den das Chinin in bevorzugter Weise hindert.

Für meinen Zweck kann es ohne grosse Bedeutung sein, ob hier Ozonbildung oder nur einfache Oxydation vorliegt. Allerdings muss wenigstens letztere, will ich pharmakologisch zu verwerthende Schlüsse bekommen, genau bewiesen werden. Schönbein hat natürlich, und wie ich überzeugt zu sein glaube, mit Recht, nicht an der Ozonanwesenheit gezweifelt. Zum Beweis einer Thätigkeit des Sauerstoffs überhaupt führt er an, dass wenn man Pflanzentheile bei Abschluss der Luft unter der Tinctur zerreiße, so erfolge die Bläuung nicht, was doch geschehen müsse, wenn der Zutritt des Sauerstoffs der Luft hierbei nicht wesentlich wäre. Ich habe diesen Beweis mir nur wenig genügend erachten können, weil ich mir vorstellte, dass wahrscheinlich die den Sauerstoff aufnehmenden Bestandtheile des Pflanzentheiles durch den concentrirten Alkohol der Tinctur ebenso paralysirt würden, wie durch freie Säuren oder Alkalien. Eine zu dem Ende angestellte Probe entsprach dieser Voraussetzung. Es wurden Lactucablätter unter einer auf ihre Unversehrtheit geprüften Guajactinctur zerstampft und nun vermittelst eines Glasrohres eine Menge Sauerstoffblasen aus einem Gasometer zugelassen, aber keine Spur von Bläuung zeigte sich. Die Schlussfolgerung von Schönbein ist also nicht ganz zutreffend. Näher der Sache kommt schon dies:

Fertigt man das Filtrat an, so bekommt man keine Bläuung unmittelbar nach Prüfung der ersten durchgelaufenen Tropfen, vorausgesetzt, dass die ganze Operation sich rasch vollzog und man nicht zu viel Pflanzenstoff genommen hat im Verhältniss zum extrahirenden Wasser. Die sofortige Bläuung tritt erst in derjenigen Partie des Filtrates oder auch der ursprünglichen Mischung ein, die einige Zeit der Luft ausgesetzt war, und sie steigt mit deren Dauer in klar zu verfolgender Weise, um viel später dann wieder abzunehmen und endlich ganz aufzuhören. Auch hier erhält man durch mehrmaliges Untersuchen etwa alle 10 Minuten eine vollkommene

Scala, die von dem schmutzigen Hellgrün des zuerst angefertigten Präparates durch alle Töne des schönsten Blau hindurchgeht.

Die Bläuung wird demnach von dem Contact mit der atmosphärischen Luft veranlasst. Hierbei können nun drei Körper in Betracht kommen, der Sauerstoff, der Stickstoff und die Kohlensäure. Es ist leicht darzuthun, dass jene Farbenreaction nur dem Zutritt des O zu der vegetabilischen Flüssigkeit ihre Entstehung verdankt. Ich füllte unmittelbar nach dem Zerreiben und ohne zu filtriren zwei breite Reagensgläsern; in das eine liess ich während 15 Secunden reinen O aus dem Gasometer eintreten, das andere blieb unberührt. Beiden wurde sodann eine gleiche Quantität Tinctur zugesetzt; dort trat sofort deutliche Bläuung ein, hier erfolgte dieselbe in viel schwächerem Grade. Zugeleitete CO<sub>2</sub> in einem anderen Präparat gab keinerlei Verstärkung der Reaction gegenüber der Controlle. Liess ich ferner den O länger, während etwa  $\frac{1}{4}$  St. einwirken, so war jede Möglichkeit einer Bläuung verschwunden, ebenso wie man das bei stundenlangem Stehen an der Luft wahrnimmt. Die Oxydation vollzog sich dort sehr rasch, wie sie hier sich nach und nach vollzieht. Ist sie beendet, so hört eben auch die Reaction auf, die ihren Vorgang andeutet. Dem entsprechend war unter dem Einfluss des stürmisch einwirkenden O auch das Aussehen des Filtrates geändert; es war trübe und bräunlich geworden.

Es dürfte, wenn das Erstere noch nöthig wäre, durch Vorstehendes über jeden Zweifel bewiesen sein, dass es sich bei jener Farbenreaction in der That um einen Oxydationsprozess handelt, und dass dieser Prozess vom Chinin unter den chemisch neutralen, für den menschlichen Organismus nicht giftigen oder im Blut persistirenden Stoffen in hervorragender Weise gehindert wird. Zunächst ist die Frage anzuknüpfen, welches der erkennbare Mechanismus dieses Hemmnissvorganges sei. Ihr voran geht die, welcher Theil des Pflanzenkörpers die Aufnahme und Ozonisirung des O bedinge.

Wir haben früher gesehen, dass Chinin ein energisches Gift für protoplasmatische Körper ist, dass es ihre Bewegungsfähigkeit lähmt, ihre Substanz körnig trübt und in der Umgebung zerfliesslich macht. Ungefähr gleiche Eigenschaften haben die übrigen bekannteren Pflanzenbasen der Pharmakopoe, nur in mehr oder weniger

schwächerem Grade. Vergleicht man nun die Stärke der giftigen Einwirkung auf das Protoplasma mit der Energie der Hemmung jenes Oxydationsvorganges, wie die Guajactinctur ihn anzeigt, so sieht man leicht, dass beide ziemlich parallel laufen. Wir haben vorhin erfahren, dass die Curve der Hemmung etwa folgende ist: Chinin obenan, dann Strychnin, Morphin, Atropin und ferner, als beliebiger Repräsentant einer anderen Gruppe, Chlornatrium. Wie verhält sich zu diesen Stoffen das Protoplasma des grünen Blattes mikroskopisch?

Fertigt man sich einen Schnitt von einem frischen, grünen Lactucablatt an und betrachtet denselben bei starker Vergrößerung, so hat man folgendes Bild: Die einzelnen Zellen differenzieren sich durch eine Wand, deren doppelte Contour der engen Anlagerung entspricht. In ihrem Raume fallen drei verschiedenartig gestaltete Bildungen auf. Zuerst eine feinkörnige, von einem zum anderen Ende sich hinziehende, schleimartig aussehende Masse, das Protoplasma; seitlich in sie eingebettet schöne Chlorophyllkugeln; sodann aus ihr sich loslösende und bereits losgelöste, meistens scharfcontourirte Körperchen, welche letztere lebhaft sich in der Zellflüssigkeit umherbewegen. In Zellen, worin sich wohl wegen mangelhaften Zutritts des Lichts nicht viel Chlorophyll gebildet hat, ist das Bild der Bewegung noch lebhafter. Die vom Plasma losgerissenen Partikel sind hier sehr vielgestaltig; einige haben deutlich runde Form angenommen.

Betrachtet man nun weiter einen Tropfen des vielerwähnten Filtrates, so sieht man die feineren Partikel des Protoplasma, sowie jene beweglichen Elemente mit durch das Filter gegangen. Die Lebhaftigkeit ist bei allen mindestens nicht geringer als die einzelner innerhalb der Zelle. Lässt man aber eine Chininlösung einige Zeit auf sie einwirken, so hört die sog. Molecularbewegung allmählich auf, zuerst und ziemlich bald bei den kernartigen oder grösseren Gebilden, relativ spät erst bei den kleineren; die an der Grenze des Sichtbaren gelegenen allerkleinsten zeigen selbst bei längerer und kräftiger Einwirkung noch Hinundherflimmern, aber ganz entschieden in geringerem Maasse als das Controllpräparat.

Zum weiteren und besseren Verständniss will ich einige der wiederholten Versuche sprechen lassen, die ich über diesen Gegenstand angestellt. Ich gebe sie ganz nach den unmittelbar am Mikroskop gemachten Notizen.

## Versuch.

Filtrat eines wässrigen Auszuges von *Lactuca*. Dasselbe ist fast wasserklar und leicht grüngelb. Je 10 Gramm werden in zwei Proberöhrchen gefüllt. Das eine 0) wird sich selbst überlassen, das andere c) mit  $\frac{1}{2}$ procentiger Chininlösung zu gleichen Theilen versetzt.

Am folgenden Tage hat 0) das Aussehen und die Färbung wie gestern. Am Boden ein schwacher Niederschlag. Ein Tröpfchen dieses Niederschlages zeigt unter Hartnack 9 sehr lebhafte sog. Molecularbewegung der abgesprengten und durch das Filter hindurchgegangenen kleinsten Protoplaststückchen.

c) hatte bald nach dem Zusatz einen zarten bläulichen Schimmer angenommen, der vor dunklem Hintergrund sich als äusserst feine flockige Trübung erwies. Am Tage nachher war der Boden des Gläschens mit einem starken Niederschlag bedeckt; die überstehende Flüssigkeit war vollkommen farblos und krystallhell geworden. Der Niederschlag erwies sich als aus grösseren, zusammengelagerten Stückchen von Detritus bestehend. Ihre Färbung war diffus grün, ihre Contour ziemlich scharf; einzelne aufgeblähte und grobgranulirte Körnchen Chlorophyll waren darin eingestreut. Auch die kleineren dieser Elemente, deren Aussehen unverkennbar an das ursprüngliche Plasma erinnerte, waren absolut unbeweglich. Ebenso wenig liess sich bei freiliegenden stäbchenförmigen Gebilden, die auch vertreten waren, irgend eine moleculare Bewegung wahrnehmen. Nur wenn man sehr scharf zusah, gewahrte man bei den allerkleinsten noch geringe Rotation.

Der wiederholt angestellte Vergleich zwischen 0) und c) ergab also: Freischwimmen des grössten Theils des zerriebenen Pflanzenplasmas in allen Theilen der Flüssigkeit und unversehrte moleculäre Motion dort; Fällung der nehmlichen Elemente zu einer dem Aussehen nach veränderten, in ihren einzelnen Theilchen unbeweglichen Masse hier.

Beide Gläser wurden nun leicht geschüttelt und mit einer gleich grossen Anzahl Guajactropfen versetzt. Bei 0) trat die Ozonreaction in ausgesprochener Weise ein; c) zeigte keine Spur davon, erst nach mehreren Stunden färbte es sich leicht grün.

Um nun auch mikroskopisch den Unterschied anderer, wohl hemmend, aber nicht in so starker Weise wie das Chinin hemmend wirkenden Substanzen nachzuweisen, und darzuthun, dass die Einwirkung auf den Oxydationsprozess parallel gehe mit der auf das Protoplasma, verfuhr ich folgendermaassen.

## Versuch.

Ein concentrirter Auszug von *Leontodon*blättern wird unfiltrirt mit einer Chininlösung von 1:500 zu gleichen Theilen vermischt, so dass in der Mischung das Alkaloidsalz also wie 1:1000 vorhanden ist. Ganz gleiche Präparate werden mit officinellem Morphin und mit Chlornatrium angefertigt. In Reagensgläsern eingefüllt, bleiben sie von 12 Uhr Mittags in einem ungeheizten Zimmer während einer kühlen Nacht stehen, nachdem sie am Tage mehrmals umgeschüttelt worden.

Am folgenden Morgen ist das Präparat mit

NaCl klar wie gestern,  
<sup>+</sup>  
 Mph weniger klar,  
<sup>+</sup>  
 Ch weisslich trüb.

Bei NaCl sind die Protoplaststückchen meist noch in lebhafter Bewegung, eine Dunkelung derselben nicht sichtbar. Daneben einzelne lebhafte Vibrionen. Die Ozonreaction sehr rasch und schön.

Bei <sup>+</sup>Mph noch Bewegung, aber deutlich weniger wie bei NaCl, sonst Alles gleich. Die Ozonreaction ebenfalls rasch und schön, nur ist das Aussehen nach dem Guajaczusatz nicht gleichmässig wie bei dem vorigen Präparat, sondern leicht flockig.

Bei Ch sehr geringe Bewegung. Alles scharf contourirt. Keine Vibrionen (die, beiläufig gesagt, hier ganz nebensächlich sind; ich führe sie nur der Genauigkeit wegen an). Die Ozonreaction sehr unvollkommen, schmutzig hellblau, nach wenigen Minuten flockig präcipitirt, während die beiden vorigen sich noch in 3 Stunden nicht weiter verändert hatten.

Es werden nun zu je 5,0 des Pflanzenauszugs 10,0 der obigen Lösungen zugesetzt, was ein Verhältniss der Salze von 1:750 ausmacht. Die Gläschen bleiben unter zeitweiligem leichtem Schütteln 1 Stunde stehen. Nach Ablauf derselben werden je 3 Tropfen Tinctur hinzugefügt. Der Unterschied ist abermals sehr charakteristisch. Das Chininpräparat schmutzig hellgrün, die beiden anderen deutlich blan, nur weniger gesättigt wie vorher. Ganz diesem Befunde entsprach abermals die mikroskopische Untersuchung. Auch hier ist es wie sonst möglich, die von einem Andern dargereichten Präparate jedesmal an den Unterschieden in dem Verhalten der Protoplasttheilchen genau zu differenziren.

Es kam mir weiter darauf an, noch bestimmter darzuthun, dass nur die compacten Bestandtheile des Pflanzenauszugs, also das am Boden sich ansammelnde unlösliche Protoplasma, die Ursache der Ozonreaction abgeben. Ich richtete dies in folgender Weise ein:

#### Versuch.

Es werden einige Stückchen (nicht zu alter) Kartoffelknollen mit Wasser zusammen zerquetscht. Das Ganze filtrirt. Es geht eine halbklares leicht gelbliche Flüssigkeit durch.

0) 10,0 vermengt mit 10,0 Wasser,

c) 10,0 - - 10,0 <sup>+</sup>Ch-lösung von 1 pCt.

Jenes bleibt unverändert, dieses trübt sich sofort.

Nach 5 Stunden hat 0) noch das frühere Aussehen, c) ist in eine klarere Schicht und eine solche mit starkem Bodensatz geschieden. Die obere klarere Schicht wird abgegossen und zur Hälfte nochmals gut filtrirt. Es geht eine waserhelle Flüssigkeit durch.

Wir haben nun 4 Präparate:



- 1) Den ursprünglich nur mit Wasser versetzten Auszug.
- 2) Den Bodensatz des mit Chinin versetzten Auszuges.
- 3) Die überstehende Flüssigkeit unfiltrirt.
- 4) Dieselbe sorgfältig filtrirt.

Von jedem werden 3 Gramm in ein enges Proberöhrchen gethan und je 2 Tropfen Guajac zugesetzt. Der Unterschied in der Färbung kann charakteristischer nicht ausfallen. Nach 15 Minuten ist

- 1) schön hellblau und homogen;
- 2) flockig grünlich;
- 3) flockig, weniger grünlich;
- 4) flockig, fast weiss.

Beim Zusetzen von weiteren 2 Tropfen prägt die Differenz sich noch schärfer aus. Das Mikroskop ergab, natürlich vor allem Zusetzen, bei

- 1) viele und lebhafte Bewegung;
- 2) sämtliche Körperchen dunkel, bewegungslos, nur an den kleinsten noch

Spuren;

- 3) ebenso, nur viel geringere Quantität der Plasmartikel;
- 4) ebenso, nur ist die Quantität noch viel geringer <sup>1)</sup>).

Die Stärkekörner waren schon beim ersten Filtriren zurückgeblieben, was ich beiläufig hier bemerken will, damit man nicht irgend eine Einwirkung ihrerseits unterstelle.

Es geht aus den vorstehenden Experimenten wohl hervor, dass die in Wasser unlösliche, stickstoffhaltige Substanz des Innern der Pflanzenzelle es ist, die den Sauerstoff der Luft bindet und — wenn man die Guajacbläuung als Ozonreaction zulässt — ozonisirt. Man kann sich davon weiter durch einen einfachen, freilich für sich allein noch nicht beweiskräftigen Versuch überzeugen. Nach den Angaben der Botaniker ist bei den Knollen die Schicht zwischen Fleisch und Epidermis besonders reich an Stickstoff und von dem übrigen Gewebe zeichnen sich wieder die Knospen durch ihren Gehalt daran an. Bläut man nun die ganze Oberfläche eines Durchschnitte von *Solanum tuberosum* mit Guajactinctur, so sieht man die subepidermoidale Schicht entschieden intensiver gefärbt, wie das übrige Gewebe, und legt man den Schnitt so, dass er der Länge nach durch eine Knospe gegangen ist, so entsteht hier ebenfalls eine durch ihre Sättigung sich auszeichnende, keilförmig in das Gewebe hineinragende Färbung <sup>2)</sup>.

<sup>1)</sup> Auch aus diesen Untersuchungen dürfte sich der Schluss gestalten, dass es sogenannte Molecularbewegungen gibt, die auf vitaler Thätigkeit, wahrscheinlich contractiler Art, beruhen.

<sup>2)</sup> Die Bläuung auf der Fläche des Knollens lässt sich durch Behandeln mit

Dass Chinin Oxydationsvorgänge innerhalb der thierischen Säfte herabsetzt, ist schon ziemlich lange bekannt und kann leicht, besonders an Kranken, durch das Thermometer demonstriert werden. Die Mittheilung Liebermeister's, wonach Chinin beim Gesunden keine Temperaturdifferenz bewirke, bezieht sich wohl nur auf relativ kleine Dosen<sup>1)</sup>. Ich habe bei ganz gesunden Thieren den bedeutenden Abfall wiederholt constatiren können. Wahrscheinlich wird man sagen müssen, Chinin bewirke bei Fiebernden oder bei absichtlich hervorgerufener Wärmesteigerung durch Muskelaction (Jürgensen) Abfall schon in Dosen, die bei vollkommen normalen Verhältnissen ohne messbaren Einfluss bleiben. Wenn nun also auch diese Verminderung der Oxydation, deren Effect aus mehrfachen Gründen hier nicht verwechselt werden kann mit einer vermehrten Abfuhr der Wärme, für die Darreichung des Chinin allgemein feststeht, so schien es mir zur directeren Verwerthung der mit vegetabilischen Flüssigkeiten angestellten Experimente doch wichtig, nachzuforschen, ob auch am Blut ähnliche Modificationen der Ozonreaction sich erzielen liessen.

#### Versuch.

Zwei gesunde, einige Wochen alte Kätzchen von dem nehmlichen Wurf. Die Temperatur beider ist 38,2.

Dem einen und zwar dem lebhaftesten wurde von einer 2procentigen Chininlösung so lange subcutan injicirt, bis es alle Zeichen des Chininrausches darbot. Es bedurfte dazu etwas über 1 Stunde. Die Temperatur war nach Ablauf dieser Zeit auf 35,2, also um volle 3 Grad gesunken.

Beiden Thieren wird eine Jugularvene geöffnet und mittelst der Pravaz'schen Spritze (ohne Nadel) Blut daraus entnommen. Drei Tropfen werden mit je 90 Tr. Wasser in zwei Uhrgläsern vermischt, und in diese Blutlösungen werden zwei mit Guajactinctur frisch befeuchtete und eben trocken gewordene Streifen schwedischen Filtrirpapiers eingetaucht. Als Resultat ergibt sich: Das Blut des gesunden Thieres hinterlässt deutliche Spuren der Bläuung, die besonders im Lauf der Nacht mehr hervortreten; das Blut des vergifteten Thieres zeigt diese Spuren weder zu Anfang noch am folgenden Morgen.

Am nächsten Tage waren beide Thiere munter. Das eine freigebiebene hatte 39,0, das andere 38,6°. Beiden wurden 30,0 Milch mit der Schlundsonde injicirt. An dem nehmlichen Thier wie gestern werden die Chinininjectionen sodann bis

Chinin nur unbedeutend aufhalten, weil die Färbungsursache hier zu massenhaft angehäuft ist, und besonders weil der Weingeist der Tinctur nach der tieferen unberührten Schicht diffundirt.

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 597.

zum Rausch und einem Temperaturabfall auf 35,5 wiederholt. Anderthalb Stunden nach der ersten Dosis werden nach Oeffnen der unversehrten Jugularvene wieder Blutpräparate gemacht, diesmal im Verhältniss von 1:15, statt wie gestern 1:30.

Sofort nach Anfertigung der Präparate werden zwei Guajacstreifen eingetaucht, die gleich den vorigen nach Angabe von A. Schmidt hergerichtet waren. Sie liefern den nehmlichen Befund wie diese: Beim gesunden Thier deutliche Spuren der Bläuung, bei dem vergifteten keinerlei Andeutung davon.

Zwei Stunden später wurden neue Streifen präparirt, diesmal mit besonders dicker Harzschicht. Ich liess dann je einen Tropfen der Blutlösungen über den Streifen von oben nach unten laufen und hing beide frei in der Luft auf. Nach 6 Stunden ist beiderseits, den Rändern des abgelaufenen Tropfens entsprechend, deutliche Bläuung eingetreten. Ein Unterschied aber zu Gunsten des Chininblutes ist diesmal mit Sicherheit nicht zu erkennen.

In Betreff dieses Versuches ist auf zweierlei zu verweisen. Die Chininwirkung zeigte sich am Reagens gar nicht oder doch höchst undeutlich, als die Sauerstoffreaction in beiden Präparaten veranlasst durch die Anordnung des Versuches kräftig hervortrat; der Unterschied war jedoch sehr klar, als die Möglichkeit jener Reaction bis an die äusserste Grenze gerückt worden war. Es scheint mir das in der Natur der Sache begründet zu liegen. Aufheben der Ozonreaction am Blut wäre wohl gleichbedeutend mit Vernichtung des Lebens; nach einigen Stunden aber war das Thier wieder munter geworden. Man wird deshalb immer nur ein relatives Nichtvorhandensein der Bläuung — also bei starker Verdünnung des Blutes, dünner Harzschicht und Eintauchen der Streifen in die Uhrsälchen, wodurch in Folge der Anwesenheit des gewöhnlichen Bluteiweisses die Reaction beiderseitig wesentlich schwächer zu werden scheint<sup>1)</sup> — erwarten können. Sodann zeigen, was den Fundamentalversuch angeht, die einzelnen Thierklassen sehr von einander abweichende Verhältnisse. Rinder- und Pferdeblut wirken nach A. Schmidt am kräftigsten, Menschenblut schwächer, Vogelblut gar nicht. Dies ändert sich jedoch mit ihrer Verdünnung. Ueber die betreffenden, damit Platz greifenden normalen Vorgänge fehlen, soweit mir bekannt, nähere Angaben. Indess muss ich wiederholen, was ich vorher andeutete, dass der Nachweis einer Abnahme der Sauerstoffthätigkeit im Blut, wie das Chinin ihn bewirkt und die Guajactinctur ihn anzuzeigen scheint, wegen des viel empfindlicheren zehntelgradigen Thermometers weniger wichtig ist. Nur

<sup>1)</sup> Schmidt, Ueber Ozon im Blute. Dorpat, 1862. S. 6.

wichtig für das Wesen der Chininwirkung dürfte die Uebereinstimmung bleiben, welche sich in zwei organischen Flüssigkeiten verschiedener Herkunft durch das nehmliche neutrale Mittel erzielen lässt. Als nicht ganz genügend habe ich hierbei hervorzuheben, dass es mir aus Mangel an geeigneten Thieren bisher nur zweimal möglich war, jenen Versuch anzustellen. Es schützt diese Ziffer nicht hinreichend gegen unerkannte Fehlerquellen und Zufälligkeiten in Versuchen dieser Art. Eine Wiederholung desselben bleibt daher wünschenswerth.

Die Einschränkung eines Oxydationsvorganges im Blut durch Chinin ist schon vor der allgemeinen Einführung des Thermometers in die praktische Medicin anderweitig dargethan worden. H. Ranke weist nach, dass grosse Dosen Chininsulfats bei Gesunden die Harnsäure im Harn vermindern, während sie auf die übrigen Bestandtheile keinen wesentlichen Einfluss ausüben sollen. Diese Verminderung hält nach einer grossen Gabe (1,20 Gramm) ungefähr 48 Stunden lang an und beruht nicht auf gehemmter Ausscheidung, sondern auf gehemmter Bildung der Harnsäure im Organismus<sup>1)</sup>.

Untersuchungen neueren Datums nach einer verwandten Richtung hin sind die von Harley, deren kurze Mittheilung hier um so mehr geboten sein dürfte, als sie, wie ich glaube, nicht in die deutsche Sammel-literatur übergegangen sind<sup>2)</sup>. Unter den vielen Körpern, die er in ihrem Verhalten zu den respiratorischen Gasen von frischem Thierblut nach einer, wie es scheint, untadelhaften Methode prüfte, sind auch mehrere Alkaloide. Die Anordnung des Experiments ist diese:

Eine Quantität von ganz frischem Kalbsblut wird defibrinirt und behufs vollkommener Sättigung mit Sauerstoff wiederholt mit erneuten Mengen Luft geschüttelt. Zwei gleiche Portionen von je 62 Gramm werden abgewogen. Die erste bleibt frei, zu der zweiten werden 0,005 reines Chinin in einem Minimum von Salzsäure und Wasser gelöst zugefügt, ein Verhältniss also von 1 : 12,400. Beide Präparate werden darauf in einen Recipienten mit 100 Theilen atmosphärischer Luft zusammengethan, darin von Zeit zu Zeit geschüttelt und während 24 Stunden einer mässigen Temperatur ausgesetzt. Die Luft wird dann genau nach Bunsen-

<sup>1)</sup> Beobachtungen und Versuche über die Ausscheidung der Harnsäure beim Menschen. München, 1858. S. 36—48.

<sup>2)</sup> On the influence of physical and chemical agents upon blood. Philosoph. Transactions. 1865. II. 712.

scher Methode gasometrisch untersucht. Sie enthielt über dem unvermischt gebliebenen Blut in 100 Theilen:

Sauerstoff . .	6,64	} O zusammen 10,11.
Kohlensäure . .	3,47	
Stickstoff . .	89,89	
<hr/>		
100,00;		

über dem mit Chinin versetzten Blut:

Sauerstoff . .	14,72	} O zusammen 16,77.
Kohlensäure . .	2,05	
Stickstoff . .	83,23	
<hr/>		
100,00.		

Die Oxydation des Blutes mit dem atmosphärischen O war durch das Alkaloid also gehemmt worden, ebenso die Bildung und Ausscheidung von  $\text{CO}_2$ . Einen ähnlichen Effect boten die übrigen Alkaloide dar. Der Erfolg ist der winzigen Quantität des angewandten Chinin gegenüber sehr bedeutend zu nennen. Das zugeetzte Minimum von Säure kann wohl kaum in Betracht kommen; im Uebrigen lässt Plan und Einzelheit der ganzen Untersuchung den Schluss zu, dass der Autor wohl im Stande war, die aus einer freien Säure resultirenden Irrthümer von vornherein nicht zu vergessen und demnach ihre Möglichkeit zu vermeiden.

In Verbindung mit Vorstehendem hat eine Mittheilung von Waldorf Werth, wonach das venöse Blut von Kaninchen, die er mit Chininsulfat vergiftet hatte, immer von dunklerer Farbe war, als das eines Controllthieres. Der Luft ausgesetzt röthete es sich nur unvollständig, während das unvermischt gebliebene deutlich eine helle Farbe annahm<sup>1)</sup>.

Hier mag die kurze Besprechung der Frage am Platze sein, ob das Chinin hauptsächlich vom Nervensystem aus wirke oder durch den Chemismus, den es in den Säften veranlasst. Als exquisites Nervenmittel nennen es die Einen ein Tonicum oder Roborans, die Anderen ein Hyposthenicum oder Sedativum; wie man sieht Bezeichnungen, die höchst verschiedener Natur sind<sup>2)</sup>. Dieselben

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 18.

<sup>2)</sup> Als ein Beispiel von vielen hier nur folgende Stelle aus einem sonst ganz verständig gehaltenen Aufsatz über Intermittens u. s. w.: „Ich nahm an, dass das Chinin, welches eine entschieden irritirende Wirkung auf das Spinalnervensystem hat, eine vorhandene Form der cerebralen Hyperästhesie zu

sind der empirischen Beobachtung am Krankenbett entnommen und entstammen einer Zeit, wo weder die anatomische und diagnostische noch thermometrische Analyse schwerer synochalen Fieberzustände so wie dermalen möglich war. Es ist richtig, in grossen Gaben erregt das Chinin heftigen Schwindel, Ohrenklingen und Sausen, Benommenheit der Sinne und Erbrechen, Alles Symptome, die wohl nur auf das Gehirn und seine Ausläufer zu beziehen sind. Das ist aber auch das Ganze, was man von einer Nervenwirkung des Chinin beim Menschen weiss, und selbst dies dürfte nicht viel bedeuten, denn die harmlosesten und befreundetsten Stoffe, z. B. Kochsalz, rufen in starker Quantität in's Blut gebracht verwandte Erscheinungen bei Thieren hervor; es wird sie deshalb doch Niemand Nervenmittel nennen wollen. Die unzweifelhafte Heilung oder Besserung mancher Reizzustände im Bereich von Kopfnerven durch grössere Gaben Chinin kann man als Nervenwirkung so lange nicht betrachten, als unerwiesen ist, dass dieselben auf primärer Affection der Nervensubstanz und nicht auf entzündlicher Anschwellung des Neurilems und dadurch bedingtem Druck beruhen. Für das Letztere spricht eine Anzahl triftiger Gründe. — Experimentelles über die Beziehungen des Chinin zum Nervensystem ist mir Folgendes bekannt und zugänglich, wobei ich die ersten Autoren natürlich nur des literarischen Interesses halber anführe.

Humboldt liess „Chinaextract“ auf Muskeln einwirken, deren Erregbarkeit für den galvanischen Reiz durch andere Stoffe künstlich heruntergebracht war, und constatirte, wenn auch nicht vollkommene Restitution, so dann doch Aufbesserung. Waren die Organe bloss durch Wärme und Zeitdauer deprimirt, so rief das Chinaextract die erloschene Erregbarkeit wieder hervor. Immer aber musste der Muskel in die Flüssigkeit getaucht werden. Auf blosser Benetzung der Nerven erfolgte keine Reaction<sup>1)</sup>.

In einer Sammlung Tübinger Dissertationen vom Anfang dieses Jahrhunderts, vielfach experimentellen Inhalts, die unter dem Präsidium von Autenrieth geschrieben sind, findet sich eine von Rauschenbusch, die nach Versuchen mit der Chinarinde an

einer spinalen machen müsse, indem es die Irritation auf die naheliegenden Partien, durch seine reizende Wirkung auf diese, übertrage.“ (Arch. f. physiol. Heilk. 1847. S. 688.)

<sup>1)</sup> Versuche über die gereizte Muskel- und Nervenfaser. 1797. II. 422.

Thieren den humoralen Standpunkt mit Entschiedenheit vertritt. „In nervos nulla vi insigniori chinam pollere, cum iis, quae hactenus sunt dicta, convenire videtur . . . magis vero juvat in iis nervosis affectionibus, in quibus luculenter primum in systemate sanguifero causa latuit nocens <sup>1)</sup>.“ Auch ältere diesen Gegenstand behandelnde Untersuchungen werden hier angeführt, so u. A. dass Störk drei Personen mehrere Monate lang Chinarinde nehmen liess und dann deren Blut, statt, wie er erwartet zu haben schien, compact und dicklich (inspissatus), gelblich und von leichter Consistenz fand <sup>2)</sup>.

Auf Anregung des Klinikers Nasse arbeitete später Waldorf nach der nehmlichen Richtung. Ich führe aus der kleinen, aber werthvollen Dissertation nur Folgendes an. Nachdem er gezeigt, dass in Chininlösung gelegte Glieder des Frosches bald ihre Reizbarkeit verlieren, heisst es: „Ex ranae alius cruribus praeparatis unum chinino sulfurico, praeter nervum, obtexi, atque eodem modo quo aliud, aqua madefeci. Hoc crus post horas tres nullam actionem prae se tulit, dum aliud non obtectum adhuc palpitabat. Tunc nervum solum chinino obtexi; at crus actione ab alio, cuius nervus non obtectus, non differebat <sup>3)</sup>.“

Die Versuche Briquet's beziehen sich, soweit sie das Nervensystem direct angehen, nur auf Verlauf und Dauer des nach grossen Gaben Chinin eintretenden bekannten Rausches (Versuch 84, 85, 86). Der Autor zieht aus ihnen, sowie aus seinen klinischen Beobachtungen den Schluss, das Chinin sei in der Art, wie es gewöhnlich administriert werde, ein Sedativum für das Cerebrospinalsystem, ebenso wie für das Herz. Für Letzteres war die directè Wirkung schon vorher unter der Mitarbeit von Poiseuille dargethan. Es wird constatirt, dass die Nervensubstanz mit „grösserer Energie“ dem sedativen Einfluss widerstehe, als das Herz <sup>4)</sup>.

Die allgemein bekannten Versuche von Heidenhain und Schlockow, Eulenburg und Simon habe ich früher schon be-

<sup>1)</sup> De manifestis in organismo vivo mutationibus usu chinae productis. Tübingen, 1809. S. 46.

<sup>2)</sup> Cf. Baldinger sylloge select. opusc. argumenti med. pract. Göttingen, 1782. VI. 180. (Citat nach genannter Dissertation.)

<sup>3)</sup> a. a. O. S. 21.

<sup>4)</sup> a. a. O. S. 158.

sprochen<sup>1)</sup>. Hier möchte ich beiläufig nur noch hinzufügen, dass die irritirende Wirkung des Chinin auf die contractile Substanz sich leicht an allen grösseren Infusorien, sehr gut an der gewöhnlichen *Euglena viridis*, demonstrieren lässt. Sie tritt aber nur bei geringer Concentration des Mittels und zu Anfang auf. Bei stärkerer Dosirung entsteht sofortiger Stillstand und bei fortgesetzter Einwirkung schwacher Lösungen werden die Zuckungen bald minimal, lassen dann ganz nach, und die contractile Substanz zerfällt zu einer schwärzlich körnigen Masse.

In der so mitgetheilten Literatur findet sich Alles, was von den directen Beziehungen des Chinin zum Nervensystem wissenschaftlich bekannt ist<sup>2)</sup>. Die Erscheinungen am Krankenbett lassen sich ungezwungen auf näherliegende Factoren zurückführen. Wird z. B. das Malariagift<sup>3)</sup> im Organismus in seiner feindlichen Einwirkung auf die Beschaffenheit des Blutes, die bekanntlich bis zur Melanämie führen kann, und in seiner andauernd reizenden Wirkung auf das Nervensystem, die periodische Entladungen bedingt, durch Chinin paralysirt, so braucht man sich nicht zu wundern, mit der Ursache auch die Wirkungen schwinden zu sehen; dass aber faulige Gifte so paralysirt werden können, zeigen die von Fickert und mir angestellten Experimente. Und ferner, wird das Nervensystem durch denselben therapeutischen Einfluss von einem Blut von nur mehr 37,3 statt vorher 40,3 umspült<sup>4)</sup>, so lässt sich ohne mysteriöse Deutung begreifen, warum der Patient sich bei besserem allgemeinem „Tonus“ fühlt. Man könnte nun noch auf Einflüsse thermischer Nerven recurriren, jedoch fehlt einer solchen

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 55.

<sup>2)</sup> Vielleicht wäre der Wundstarrkrampf, als sog. Reflexneurose, die geeignetste Krankheit, um die Schlockow-Eulenburg'schen Untersuchungen am Menschen zu erproben, obschon ich mich von dem primär nervinen Charakter des Tetanus, besonders seit ich ihn 1866 in Böhmen in zwei Zimmerepidemien auftreten sah, nicht überzeugt halte.

<sup>3)</sup> Ich habe nie gesagt, dass die meisten Intermittenten eine Vergiftung durch Pflanzenjauche seien, sondern durch die Exhalationen derselben (vgl. v. Recklinghausen, Canstatt's Jahresberichte, 1868. I. 320). Der wesentliche Unterschied liegt auf der Hand. Die betreffenden, den höheren Zweifel ausdrückenden Anführungszeichen können also nur auf das Referat selbst bezogen werden.

<sup>4)</sup> Liebermeister a. a. O. die erste Curve.



Annahme bis jetzt aller Boden. Näher liegt die Aufstellung eines Hemmungsapparates, der, im unteren Theil des Gehirnes befindlich, bei gesundem Zustand hohe Temperaturzunahmen nicht gestatte, unter gewissen Umständen gelähmt sei und dann vom Chinin specifisch erregt werde. Die excessiv hohen Wärmegrade bei Verletzung jener Nervenregion, wie sie durch viele Krankengeschichten und durch den Versuch von Tscheschischin<sup>1)</sup> constatirt wurden, scheinen die Vorbedingung dieser Auffassung wahrscheinlich zu machen. Wir kennen aber noch zu wenig die inneren Complicationen jener Verletzungen, wir wissen z. B. noch nicht, ob nicht vielleicht die Resorption der zertrümmerten Marktheile selber oder ihrer Entzündungsderivate jene Temperatursteigerung auf 42 und 43° bedingt, als dass wir daraus sogar schon weitergehende Schlüsse pharmakodynamischer Art entlehnen dürften. Die Beispiele und Versuche lassen sich häufen, welche darthun, dass unter dem Einfluss des Chinin Umsetzungs- und Oxydationsvorgänge gehemmt und unmöglich gemacht werden in stickstoffhaltigen, organischen Gemengen, wo von Nerven absolut keine Rede ist. Warum dieser Effect im Blute deren Mitwirkung zur hauptsächlichsten Vorbedingung haben soll, ist schwer zu begreifen. Was endlich den in dieser Frage vielgenannten Sympathicus angeht, so hat bis jetzt keine physiologische Beobachtung directe Beziehungen des Chinin zu ihm dargethan. Ich selbst habe bei zahlreichen Versuchen mit Warmblüthern etwas derart nie wahrgenommen. Mit alle Dem soll übrigens die Möglichkeit, dass dem Chinin dennoch direct therapeutischer Einfluss auf das Nervensystem des Menschen zukomme, nicht abgesprochen werden. Nur darf man vorläufig dann doch nach der bestimmten Darlegung wenigstens ihrer Grundlage fragen.

Die von mir vertretene Auffassung von der Thätigkeit des Chinin im kranken Organismus — Einwirkung auf pathologische Fermente, Hemmen der Eiterbildung, chemisches Verändern oxydirbarer Blutbestandtheile — streift in dem ersten Punkt so nahe an die Frage von der parasitären Natur infectiöser Krankheiten heran, dass es gerechtfertigt sein mag, dieselbe kurz hier zu berühren.

<sup>1)</sup> Zur Lehre von der thierischen Wärme. Reichert's Archiv 1866. S. 151. — Zwei höchst charakteristische Krankengeschichten, mit Temperatur beim Leben bis zu 44° C., hat neuerdings H. Weber in London aus dem deutschen Hospital mitgetheilt. Transactions of the clinical society. 22. Mai 1868.

Es ist als unzweifelhaft dargethan, dass eine nicht geringe Zahl acuter Infectionen durch Eindringen von Stoffen in die Säfte bedingt wird, die sich in jeder Beziehung, besonders aber durch ihre Reproduction, wie Fermente verhalten<sup>1)</sup>. In der Vaccine kann man das Prototyp solcher Stoffe und Vorgänge erblicken. Nach Allem, was wir sonst über das Wesen von Fermenten wissen, ist die Reproduction und quantitative Vermehrung nur bei Gebilden von zelligem, also protoplasmatischem Character möglich<sup>2)</sup>. Gleichgiltig bleibt es dabei, ob die fermentartigen Körper, die im Organismus sich so anhäufen können, dass schon ganz geringe Quantitäten der Körpersäfte inficirend wirken, das in letzter Reihe auf die Nerven wirkende Gift selber sind, oder ob sie es in den Lymph- und Blutbahnen als lösliche Substanz erst entwickeln. Ebenso kann man zulassen, dass innerhalb des Organismus normal sich befindende fermentartige Körper durch den Zutritt bestimmter krystallisirbarer Verbindungen von aussen zu krankhafter Thätigkeit und Vermehrung angeregt werden. An specifisch geformte Bildungen brauchen wir dabei keinmal zu denken, auch nicht an solche, aus denen mit Nothwendigkeit Pilze sich müssten züchten lassen<sup>4)</sup>, sondern nur an Zellen und Zellenpartikel, denen ein bestimmter chemischer Einfluss auf anderweitige organische Verbindungen inneohnt. Dass derartige, zwar formlose, aber aus Protoplasma bestehende Partikel oder Molecüle fähig sind, zusammen z. B. mit dem Sauerstoff der Luft genau characterisirte Veränderungen ihrer Auf-enthaltsflüssigkeit hervorzurufen, beweist uns die Versuchsreihe über die Verschiedenheit der Oxydationsstufen und ihres physika-

<sup>1)</sup> Vgl. u. A. O. Weber, Experimentelle Studien über Pyämie u. s. w. Deutsche Klinik. 1864. No. 48 ff. Sep.-Abdr. S. 101. Ferner Billroth in den

<sup>2)</sup> Beobachtungs-Studien über Wundfieber und Wundkrankheiten. v. Langenbeck's Archiv VI. 469 — 474. — Keber, Ueber die mikroskopischen Bestandtheile der Pockenlymphe. Arch. f. path. Anat. Bd. 42. S. 112. — Chauveau, Nature du virus vaccin. Détermination expérimentale des éléments qui constituent le principe actif de la sérosité vaccinale virulente. Comptes rendus Bd. 66. S. 289, 317, 359.

<sup>3)</sup> Vgl. Billroth, a. a. O. S. 488.

<sup>4)</sup> Mit den Abbildungen der Original-Abhandlung wurde hier auf meine Veranlassung nach den Syphilispilzen von Salisbury gesucht. Sie ergaben sich, wenigstens in diesem Fall, als Baumwollenfäden, die von dem Gewebe eines breiten Condyloms umwachsen waren.

lischen Ausdrucks in verdünnten Pflanzensäften. Es spricht ferner deutlich dafür das bekannte Verhalten der nicht organisirten, aber ganz gewiss protoplasmatischen Fermentkörper im Emulsin, Myrosin und in ähnlichen Stoffen. Wie vor Kurzem J. Lüders auf Grund sehr genauer Versuche angegeben, befinden sich Partikel dieser Art stets im menschlichen Blut<sup>1)</sup>. Auf eine genau differentielle Klarstellung der pathologischen unter ihnen wird man bei dem jetzigen Stand der Technik vielleicht noch nicht hoffen können. Will man sie aufsuchen, so sind jedenfalls starke Vergrößerungen erforderlich; man wird sie aber auch bei Erkrankungen des Blutes nicht hier, sondern wahrscheinlich in den Lymphdrüsen zu suchen haben. Der gewöhnliche Weg der Infectionen geht nicht durch die Blut-, sondern die Lymphbahnen, und es ist wohl denkbar wenn auch nicht absolut nothwendig, dass die Drüsen bei ihrem eigenthümlichen Bau die Brut- und Arbeitsstätten jener Fermente abgeben, wo sie sich reproduciren und, sich reproducirend oder wieder zersetzend, lösliches Gift, sei dies nun gasartiger oder compacter Natur, entwickeln<sup>2)</sup>. Ihre Abwesenheit im Blute beweist noch nicht ihre Abwesenheit überhaupt. Allerdings dürfte es nicht immer leicht sein, während des Lebens solche Untersuchungen vorzunehmen; was die menschliche Leiche bietet, hätte hier natürlich nur sehr bedingten Werth.

Wie ich bereits verschiedene Male hervorhob, reagiren auch andere chemische Substanzen in der nehmlichen Weise empfindlich auf den Protoplasma genannten stickstoffhaltigen Körper. Sie sind jedoch zum Theil heftig ätzende oder nervine Gifte oder werden im Organismus so rasch verbrannt, dass man immer nur von ihrer „flüchtig tonisirenden“ Einwirkung reden konnte. Es ist interessant und wichtig, für das Chinin, was übrigens von vielen anderen organischen Pflanzenbasen gelten dürfte, nachzuweisen, dass es einer-

<sup>1)</sup> Ueber Abstammung und Entwicklung von *Bacterium termo*. M. Schultze's Archiv. III. 317. Eine wie mir scheint für die ganze Frage fundamental wichtige Arbeit. — Betreffs der Uebereinstimmung des thierischen und pflanzlichen Protoplasma gegenüber Reagentien vgl. die Untersuchungen von M. Schultze und Kühne. Bei Haeckel (Jena. Zeitschr. IV. 108) werden neuerdings beide Arten identisch genannt.

<sup>2)</sup> Vgl. Virchow's Theorie der Dyskrasien. Cellularpathologie. 2. Aufl. S. 119.

seits sehr rasch in den Kreislauf übergeht, andererseits sich lange darin erhält und zum grössten Theil unzersetzt ihn wieder verflüsst. Auch für die practische Medicin kann dieser Nachweis von Bedeutung sein, wenn es gilt, sich zu überzeugen, dass wirklich die Aufnahme des Chinin vom Magen aus stattgefunden hat.

So viel mir bekannt geworden, war Landerer in Athen der Erste, der das Chinin im Harn wiederfand<sup>1)</sup>. Er hatte bei einem an perniciossem Wechselfieber Leidenden einige Tage lang 30 bis 40 Gran Chininsulfat nehmen lassen, sodann innerhalb einer Nacht 1 Drachme, wonach unter heftigem Schweiss Genesung erfolgte. Der vom Bodensatz (aus Harnsäure) abgeglichene Harn schmeckte deutlich bitter. Curcumapapier wurde davon braun gefärbt, Galläpfeltinctur erzeugte einen reichlichen Niederschlag, der sich als gerbsaures Chinin zu erkennen gab und vermengt mit etwas Farbstoff im Ganzen 39 Gran betrug. Seither hat man die qualitative und quantitative Untersuchung des Harns auf Chinin — in den übrigen Excreten kommt es entweder gar nicht oder doch nur in kaum bemerkenswerthen Mengen vor — öfter mit mehr oder weniger grosser Genauigkeit angestellt. Ich erinnere hier nur an die Untersuchungen von Dietl<sup>2)</sup> und von Briquet<sup>3)</sup> als die eingehenderen.

Einer meiner Zuhörer hat im pharmakologischen Laboratorium eine Revision der vorhandenen qualitativen Methoden unternommen und die zweckmässigste davon für das Bedürfniss am Krankenbett weiter zu bilden versucht<sup>4)</sup>. Das beste, weil am meisten charakteristische Reagens auf Chinin besteht darin, dass man seiner Lösung gesättigtes Chlorwasser und gleich darauf Ammoniak zusetzt. Es resultirt bei schwachen Lösungen eine schön smaragdgrüne Färbung, bei stärkeren ein ebensolcher Niederschlag. Für den Urin dürfte diese Reaction jedoch kaum zu verwenden sein, denn schon bei reinem Wasser geht ihre Deutlichkeit nur bis zu  $\frac{1}{3000}$  Chinin und beim Urin hört ihre Wirksamkeit schon bei  $\frac{1}{1000}$  auf. Viel empfindlicher ist der Zusatz von ein wenig  $\text{SO}_3$  und nachher von übersättigter Jodlösung. In reinem Wasser zeigt sie das Chinin

<sup>1)</sup> Repertorium f. d. Pharmacie. 25. Bd. 1836. S. 231.

<sup>2)</sup> Wiener med. Wochenschr. 1852. S. 745.

<sup>3)</sup> a. a. O. S. 241—280.

<sup>4)</sup> Schwengers, Der Nachweis des Chinin im Harn. Inaug.-Dissert. Bonn, 1868.

(aber vielleicht auch die übrigen Pflanzenbasen) noch bei  $\frac{1}{80000}$  deutlich an, im Urin noch bei  $\frac{1}{40000} - \frac{1}{50000}$ , was durch einen kastanienbraunen Niederschlag von Jodchinin geschieht, der bei grösserer Concentration, etwa 1:25,000, das Präparat undurchsichtig macht, bei geringerer sich aber nur unter auffallendem Licht constatiren lässt. Es sind beim Anstellen dieser Reaction folgende von Schwengers und mir wiederholt geprüfte Punkte zu beachten.

Zuerst ist es nothwendig, sich nur einer Jodlösung von constantem Gehalt zu bedienen. Die von früheren Autoren angegebenen variirten sehr, und daraus folgten sehr verschiedene Angaben über die Tragfähigkeit der betreffenden Reaction. Wir arbeiteten nur mit folgender Zusammensetzung: Jod 2,0, Jodkalium 1,0, Wasser 40,0, worin sich Jod im Ueberschuss befindet, die etwa sich verflüchtigen Mengen daher leicht ersetzt werden. Bei dem Anfertigen der Lösung soll man das Metalloid nicht pulvern, weil sonst das gepulverte Jod in dem Harn sich anfänglich suspendirt und einen Niederschlag vortäuscht. — Sodann hat man sich an bestimmte Quantitäten Harn,  $\text{SO}_3$  und Jodlösung zu halten. Setzt man nemlich zu einer relativ geringen Menge durchaus alkaloidfreien Harn's eine relativ grosse vom Jod, so erhält man stets einen dicken braunen Niederschlag. Es wurde deshalb eine ziemliche Zahl von Harnproben in Bezug auf dies Verhalten geprüft, wobei sich als ausnahmslos ergab: Ist keinerlei Alkaloid in dem Harn gelöst, so zeigt sich unter gewöhnlichen Umständen bei auffallendem Licht nie eine Trübung, wenn zu 10,0 Harn 1 Tropfen  $\text{SO}_3$  und dann 10 Tropfen jener Jodlösung zugesetzt werden. Harnstoff, Harnsäure und Zucker sind selbst in ganz wechselnden Quantitäten ohne erkennbaren Einfluss; Eiweiss gibt einen Niederschlag, der jedoch gleich flockig wird und bei Abwesenheit eines Alkaloids die klare Flüssigkeit zwischen den Flocken erkennen lässt; nur muss man sicher sein, dass einige Stunden vor der Probe kein Kaffee genossen wurde, da selbst schwache Aufgüsse im Harn sich deutlich manifestiren. Das Coffein der Theeaufgüsse zeigt sich nicht; aus welchem Grunde, werde ich bei einer anderen Gelegenheit darthun. Selbstverständlich wird man ebenso von der vorgängigen Nichtaufnahme irgend anderer Pflanzenalkaloide sich überzeugt halten müssen.

Hier mögen einige der Versuche folgen, die wir an uns selbst

zur Prüfung der so in feste Regeln gebrachten Methode, sowie zur Controlle des Eintritts und Verschwindens des Chinin anstellten.

#### Versuche.

Ein gesunder Mann von nahezu 75 Kilo nimmt bei noch theilweise gefülltem Magen (substantielles Frühstück mit Thee 2 Stunden vorher), nachdem der Harn bei der angegebenen Prüfung absolut klar geblieben war,

11 Uhr 20 Min. eine Dosis Chinin von 0,1.

11 Uhr 35 Min. kein merklicher Unterschied in der Reaction.

11 Uhr 55 Min. deutlich dunklere Färbung, jedoch ist ein Niederschlag bei auffallendem Licht nicht zu erkennen.

12 Uhr 20 Min. die Färbung noch dunkler wie vorher, doch keine Trübung.

1 Uhr noch mehr gesättigte Färbung, dunkel orange, während das Präparat von 11 Uhr 35 Min. strohgelb war. Bei auffallendem Licht ein leichter Niederschlag.

3 Uhr 30 Min. die Färbung noch intensiver und der Niederschlag deutlicher, jedoch keine Undurchsichtigkeit.

4 Uhr 30 Min. Reaction genau wie um 1 Uhr. Abends 8 Uhr ebenso.

Am folgenden Morgen ist jede Spur der Reaction verschwunden.

Derselbe Mann nimmt ein anderes Mal Nachmittags 4 Uhr, nachdem er um 1 Uhr reichlich gegessen und der Harn bei Zusatz von  $\text{SO}_3$  und Jodlösung (1 Tropfen und 10 Tropfen auf 10 Gramm) sich vollkommen klar erwiesen hatte, 0,2 Chinin.

4 Uhr 30 Min. noch keinerlei Reaction. Gefühl von Völle im Epigastrium.

5 Uhr schöner, dicker Niederschlag und Undurchsichtigkeit auch bei durchfallendem Licht.

Am folgenden Tage Morgens 9 Uhr: Der während der Nacht angesammelte Harn war ununtersucht vorher entleert worden. Bei dem nunmehr frisch gelassenen tritt die Reaction, wenn auch nicht sehr kräftig, dann doch bei auffallendem Licht deutlich und unverkennbar hervor.

11 Uhr die Reaction wie vorher.

12 Uhr etwas stärker; sogar bei durchfallendem Licht Trübung.

4 Uhr die Reaction weniger deutlich wie vorher.

8 Uhr derselbe Befund.

Am dritten Tage zeigt der über Nacht gelassene Harn die Reaction bei auffallendem Licht noch sehr gut.

12 Uhr ist nichts mehr wahrzunehmen.

Das unerwartete partielle Ansteigen der Reaction am zweiten Tage, wo sie im Ganzen doch längst im Abfallen war, rührt davon her, dass in Folge der heissen Jahreszeit und der Lage des Arbeitszimmers nach der Sonne bei der Versuchsperson (ich selbst) bedeutende Transpiration und damit grössere Concentration des Harns eintrat. Vielleicht ist auch die bei der kleinen Gabe auffallend lang anhaltende Dauer der Reaction auf diesen Umstand zum Theil

zurückzuführen. Jedenfalls half er dann die Thatsache der langsamen Ausscheidung des Chinin um so leichter constatiren.

#### Versuch.

Ein anderer gesunder Mann von annähernd 90 Kilo nimmt bei nüchternem Magen am 1. Tag, nachdem der Harn nach Zusatz des Reagens ganz klar geblieben und strohgelb war, um

12 Uhr 0,5 Chinin.

Um 12 Uhr 15 Min. ist bei auffallendem Licht bereits deutliche Trübung wahrzunehmen.

1 Uhr. Dicker chokoladenfarbiger Niederschlag; bei durchfallendem Licht vollkommen trüb <sup>1)</sup>.

8 Uhr Abends. Derselbe Befund wie vor 7 Stunden.

Am 2. Tage 12 Uhr. Reaction weniger stark wie am Abend vorher.

Abends 8 Uhr. Noch weniger, aber immer noch vorhanden. Durchsichtigkeit bei durchfallendem Licht.

Am 3. Tage 12 Uhr. Keine Spur mehr von Reaction.

Der Versuch in derselben Weise wiederholt, ergab dasselbe Resultat. Nicht uninteressant dürfte es sein, zu bemerken, dass 0,5 Chininchlorid, beidemale bei ganz nüchternem Magen genommen, nicht die geringsten Symptome im Nervensystem hervorriefen.

Wir hatten auch begonnen, und zwar durch Fällen des chininhaltigen Harns mit Phosphormolybdänsäure <sup>2)</sup>, die quantitativen Verhältnisse zu untersuchen. Als ich im Begriff war, diese Untersuchungen weiter zu führen, wurde ich mit einer im Laufe des Sommers erschienenen, von Jürgensen veranlassten Dissertation bekannt, die diesen Gegenstand ausführlich behandelt <sup>3)</sup>. Es ist zu erwarten, dass ihr Inhalt auch weiteren Kreisen zugänglich gemacht werden wird, und so beschränke ich mich darauf, anzuführen, dass nach dem Ergebniss von sechs Beobachtungen binnen 48 Stunden etwas über  $\frac{2}{3}$  des eingeführten Chinin durch den Harn ausgeschieden wurden, von 6,0 durchschnittlich 4,3 Gramm. Ueber das Verbleiben der Differenz liegen noch keine genauen Angaben vor. Bei Hunden, denen es subcutan beigebracht worden war, zeigte es sich auch im Speichel. Man darf also annehmen, dass gewiss nur wenig davon im Blut zerlegt wird, eine Eigenschaft, die bekanntlich mehreren organischen Pflanzenbasen zukommt. —

<sup>1)</sup> In der Dissertation S. 29 ein sinnentstellender Druckfehler.

<sup>2)</sup> Sonnenschein, Annal. d. Chem. u. Pharm. CIV. 45.

<sup>3)</sup> Thau, Ueber den zeitlichen Werth der Ausscheidungsgrösse des Chinins bei Gesunden und fieberhaft Kranken. Inaug.-Dissert. Kiel, 1868.

Es erübrigte mir noch, einige Schattenseiten der Darreichung grösserer Gaben Chinin — denn nur an die Wirksamkeit dieser kann man in schweren Erkrankungen gemäss den bis jetzt im Detail veröffentlichten klinischen Beobachtungen glauben — zu besprechen; sodann einiges über die Resorptionsverhältnisse der gebräuchlichen Präparate anzufügen. Beides möge einer späteren Gelegenheit vorbehalten sein.

## X.

### Die Vorgänge bei der Regeneration epithelialer Gebilde.

Experimentell bearbeitet

Von Dr. Julius Arnold,

ausserord. Professor der pathol. Anatomie an der Universität Heidelberg.

(Hierzu Taf. VI—VII.)

Als Keimstätte für die epitheliale Neubildung hat man bis vor Kurzem ziemlich allgemein nicht nur die epithelialen, sondern auch die bindegewebigen Theile betrachtet. In dem ersten Falle dachte man sich die Neubildung vorwiegend durch Kerntheilung und eine dieser folgende Abschnürung epithelialer Gebilde vermittelt. Die von den Kernen der vorhandenen Epithelien unabhängige, im Protoplasma dieser erfolgende Entstehung von Kernen wurde als ein ausnahmsweiser für die Neubildung jedenfalls weniger wesentlicher Modus erachtet, dessen Vorkommen überdiess mehr bezweifelt, als anerkannt wurde. Die Genese der Epithelien auf bindegewebigem Boden sollte durch Metamorphose aus Bildungszellen erfolgen, die man aus der Theilung präexistirender Bindegewebskörperchen hervorgegangen darstellte. — In der neuesten Zeit ist diese letzte Bildungsart in Abrede gestellt und die Ansicht geltend gemacht worden, dass das Bindegewebe unter keiner Bedingung die Keimstätte für die epitheliale Neubildung sei; sowohl bei der unter normalen, wie pathologischen Verhältnissen erfolgenden Regeneration, als bei der Entstehung und dem Wachsthum der aus Epithelien zum grösseren oder kleineren Theil bestehenden Neubildung sollten