

um in dem wiedergewonnenen Frieden die Versöhnung der Gemüther und die Einsicht in die Gemeinsamkeit der Interessen Aller zu fördern. Möge dann jedes der beiden Völker begreifen lernen, dass den Einzelnen nur auf dem Boden nationaler Entwicklung die Grundlagen ihrer Wirksamkeit gesichert sind und dass daher dieser Boden frei und sicher vor fremdem Eingriff sein muss, dass jedoch die nationale Entwicklung ihren Abschluss in einer humanen Verständigung zu finden hat, welche geeignet ist, den Einzelnen über die Beschränktheit des bloss nationalen Wesens zu den höchsten Zielen der Menschheit emporzuheben. Es ist das jene erhabene Aufgabe, welche in dem Augenblick, wo sie den Händen der katholischen Kirche definitiv entfällt, nur von der Wissenschaft aufgenommen werden kann. Möge es der Wissenschaft beschieden sein, den schönen Spruch zu wahren und zu verwirklichen:

Friede auf Erden!

---

## II.

### Ueber die antipyretische Wirkung von Chinin und Alkohol.

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

---

#### I.

Humorale Beziehungen des Chinin. — Prüfung desselben in dem durch Rückenmarkstrennung erzeugten Fieber. — Ueber die Resorption des Chinin beim fiebernden Menschen.

Zur Erörterung der Frage, von welchen Systemen oder einzelnen Theilen des thierischen Organismus aus die temperaturerniedrigende Wirkung gewisser Arzneistoffe sich geltend mache, unternahm ich in Gemeinschaft mit Herrn C. Bouvier die folgende Versuchsreihe <sup>1)</sup>.

Von den zahlreichen Antipyreticis lag am nächsten das Chinin. Es ist nur wenig giftig, bietet die sicherste therapeutische Wirkung dar, und ist am leichtesten zu handhaben. Ich habe früher zu zeigen gesucht, dass ihm ein directer Einfluss auf die thierischen

<sup>1)</sup> Die Herren Dr. Kemmerich und Cand. med. Gützloe unterstützten uns mehrfach durch ihre Beihülfe.

Säfte zukommt, und ging dabei von den Beziehungen aus, die ihm ausserhalb des Kreislaufes gegenüber Fermentkörpern und organischen Stoffen eigen sind.

Das chlorwasserstoffsäure Chinin, ebenso wie jedes andere in einem gewissen Grad ohne Säurezusatz lösliche Chininsalz, verhindert mit einer für neutrale Verbindungen sonst unübertroffenen Energie Zerlegungsvorgänge der verschiedensten Art <sup>1)</sup>. Besonders einige wichtige Oxydationsprozesse werden durch seinen Einfluss schon bei Anwesenheit kleiner Quantitäten deutlichst herabgesetzt: die gewöhnliche Fäulniss proteinhaltiger Gewebe und Flüssigkeiten sowie die Ozonbildung in ebensolchen flüssigen Gemengen.

Auch am lebenden Thier zeigt sich die nehmliche Einwirkung. Die in ihm durch Injection fauliger Stoffe erregte Septicämie ist ein Fäulnissvorgang in modificirter Form. Das beweisen allein die schon im Leben beginnenden Zersetzungssymptome und die deutlich ausgesprochene Tendenz zum putriden Zerfall vieler Gewebe unmittelbar nach dem Tode. Das Chinin ist unter Umständen befähigt, die ganze Reihe der Erscheinungen entweder niederzuhalten oder doch auf ein geringeres Maass zurückzuführen. Es wirkt hier als inneres Antisepticum, so wie sonst als äusseres. Und dem analog gestalten sich seine Beziehungen zur Ozonbildung durch organische Substanz. A. Schmidt hat eine Methode angegeben, den erregten Sauerstoff im frisch entleerten Blut nachzuweisen. In Verbindung mit anderen Thatfachen und Betrachtungen hat sie wohl allgemein zu der Ansicht geführt, auch im kreisenden Blut befinde sich der Sauerstoff zum Theil in jenem wirksameren Zustand <sup>2)</sup>. Es gelingt nun mit

<sup>1)</sup> In dem Sitzungsbericht der Kaiserlichen Akademie Bd. 59. S. 817 findet sich eine vorläufige Notiz „über den Ursprung und die Vermehrung der Bacterien“ von A. Polotebnow, die mit folgenden Worten schliesst: „Auch concentrirte Chininlösungen, weit entfernt die Entwicklung der Vibrionen aus den Sporen (von *Penicillium glaucum*) zu beeinträchtigen, wie gewöhnlich angenommen wird, begünstigen sogar dieselben in hohem Grade.“ Ein näheres Urtheil über diesen Theil der P.'schen Versuche ist noch nicht möglich. Was ich selbst über die Behinderung der Fäulniss und verwandter Prozesse durch Chinin früher veröffentlicht habe, darf ich in allen wesentlichen Punkten nochmals als zutreffend erklären.

<sup>2)</sup> Bd. XLVI. S. 148 dieses Archivs wurde bereits hervorgehoben, dass es mir beim Verhindern der Guajachläuung weniger auf die Hemmung eines Auftretens von Ozon im Sinne Schönbein's als auf die eines deutlichen und

schon kleinen Mengen Chinin sehr leicht, die Ozonbildung in vegetabilischen Auszügen zu vermindern. Die Reaction am Thierblut zeigt das gleiche Verhalten, und zwar nicht nur wenn das Chinin dem frisch gelassenen Blut zugesetzt wird, sondern auch wenn es zuvor dem Kreislauf einverleibt worden war.

Nach Klebs ist Eiter von jeder Beschaffenheit ozonerzeugend <sup>1)</sup>. Für die Behinderung dieser Eigenschaft gilt das Nehmliche wie für Pflanzenauszüge und entleertes Thierblut. Man bringe etwa 1 Gramm guten Eiter in ein Proberöhrchen, füge 10 Theile Wasser hinzu, schüttele und versetze mit einer geringen Menge frischer Guajactinctur, so wird man sofort die Bestätigung der erwähnten Angabe gewahren. Um die Chinineinwirkung zu sehen, versetze man eine gleichwerthige Eitermenge statt mit Wasser allein noch mit etwa 10 Tropfen der einprocentigen Lösung eines neutralen Chiniosalzes und lasse es zugleich mit dem ersten Präparat an der Luft einige Augenblicke stehen. Der Zusatz des Guajacharzes ruft eine deutlich verminderte, nur schmutzig grüne Reaction hervor, die wenn selbst vielleicht im Anfang der normalen Reaction ähnlich oder gleich, jedenfalls viel eher erblasst und präcipitirt als die der Controle. Zur Erleichterung des Anstellens dieses Versuches sei noch erwähnt, dass auch das purulente Nasalsecret des gewöhnlichen Schnupfens sich zur Guajactinctur wie parenchymatöser Eiter verhält.

Nach den Untersuchungen von G. Harley <sup>2)</sup>, von denen zu erwähnen blieb, dass jenes von mir citirte Experiment nur eins von mehreren ist, die mit dem nemlichen Erfolg angestellt wurden, verringern schon sehr kleine Quantitäten Chinin die Fähigkeit gelassenen Blutes, aus der Luft Sauerstoff aufzunehmen und Kohlensäure zu bilden. Bei Gelegenheit der Prüfung des Dihydroxylchinin in seinem physiologischen Verhalten hat G. Kerner auch diese für die Auffassung von der Chininwirkung wichtige Angabe in allem Wesentlichen bestätigt gefunden <sup>3)</sup>.

raschen Oxydationsvorganges ankomme. Letzterer lag in den betreffenden Versuchen unzweifelhaft vor. Es bleibt sich demnach gleich, ob man dabei an „Ozon“ oder an Sauerstoff im Status nascens oder an sonstwie abgetrennte und darum activere O-Atome denkt. In diesem Sinn wird auch gegen den abwechselnden Gebrauch beider Ausdrücke nichts einzuwenden sein.

<sup>1)</sup> Centralbl. f. d. medic. Wissenschaften 1868. S. 406 u. 417.

<sup>2)</sup> Vgl. dieses Archiv Bd. XLVI. S. 156.

<sup>3)</sup> Pflüger's Archiv für Physiologie Bd. 3. S. 126.

Hiermit übereinstimmende Resultate hat Zuntz erhalten. Die von ihm früher beschriebene energische Säurebildung in frischem Blut, welche sich unter dem Einfluss der Luft und der Mitwirkung der rothen Blutkörperchen vollzieht, wird durch den Zusatz schon minimaler Quantitäten eines neutralen Chininsalzes messbar eingeschränkt. Das Nähere hierüber wird demnächst zur Veröffentlichung gelangen.

Für den lebenden Organismus gelten keine anderen chemischen Gesetze als für die von ihm abgetrennten Theile. Was hier antiseptisch und oxydationsverhindernd wirkt, muss, wenn keine Zersetzung oder Bindung der wirkenden Substanz erfolgt, auch dort im Allgemeinen sich ebenso verhalten. Es erscheint diese Annahme um so mehr berechtigt, als sie mit den Ergebnissen des Krankentettes übereinstimmt und für dieselben eine genügende Erklärung liefert. Welches nun ferner innerhalb der Säfte die Angriffspunkte des verbrennungshemmenden Alkaloides sind, wird erst durch weitere Forschungen zu bestimmen sein. Vorläufig wird es kaum mehr bezweifelt werden können, dass der Stoffwechsel nach der besprochenen Richtung hin bei der Chininwirkung unmittelbar betheilt ist, dass demnach die bisher geltende ausschliessliche Auffassung des Chinin als eines directen Nervinum sich nicht halten lässt.

Auch die Heilung der intermittirenden Malariafieber ist wahrscheinlich von diesem Gesichtspunkt aus aufzufassen. Sie sind der Ausdruck einer durch das Gift verwesender oder faulender Pflanzentheile zu Stande gekommenen, in ihren schwereren Formen unter den Erscheinungen der putriden Zersetzung einhergehenden Säfteinfection; und wenn sie in ihrem Verlauf den besonders in der Peripherie deutlich zu beobachtenden tetanischen Krampf der vasomotorischen Nerven und damit die subjectiven Frosterscheinungen darbieten, so geschieht das Nehmliche, was wir bei pyämischen Fiebern wahrnehmen, die doch zweifellos humorale Erkrankungen sind, und was wir durch Injection putriden Flüssigkeiten beim Thier erzeugen und durch Chinin heilen können <sup>1)</sup>. Dass die Schüttelfröste und was ihnen folgt in der Malariainfection rhythmisch, in der Pyämie unregelmässig auftreten; dass der fiebererregende Stoff hier continuirlich, dort nur anfallsweise in den Kreislauf und zur Wirkung gelangt; oder dass der Einfluss auf das Nervensystem vor-

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. XLVI. S. 80—98.

zugsweise intermittierend sich geltend macht: ändert in dem Grundcharakter jener Krankheit nichts Wesentliches, denn der Rhythmus der Paroxysmen ist zuweilen nur angedeutet und kann selbst ganz fehlen, während doch eine unzweifelhafte Malariainfektion vorliegt<sup>1)</sup>. Und wenn diese der Regel gemäss Symptome von Seiten des Nervensystems hervorruft, so finden wir solches von Vergiftungen und von Krankheitsprozessen, die anerkannt nur auf heterogenen Stoffen im Blute beruhen, weit überbieten. „Dass es sich, sagt Griesinger mit Recht, beim Wechselfieber von etwas ganz Anderem als einer Neurose handelt, das zeigt die auffallende Blutveränderung und allgemeine Ernährungsanomalie in den stärkeren Fällen, die Milzerkrankung und die so oft schon vor dem Fieberanfall erhöhte Eigenwärme des Körpers“<sup>2)</sup>. Jedenfalls schliesst meine Hypothese sich eng an die Mehrzahl der ätiologischen Bedingungen des Wechselfiebers, sowie an die leicht zu constatirenden Eigenschaften an, welche das Chinin in seinen äusseren Beziehungen gegenüber den ätiologischen Momenten darbietet. Eine Entscheidung wird freilich erst dann möglich werden, wenn das fehlende Mittelglied zwischen primärer Ursache und vollführter Heilung — die toxische Materie innerhalb des Kreislaufs — chemisch oder mikroskopisch wird nachgewiesen sein.

Die unmittelbare mikroskopische Beobachtung des Chinineinflusses gegenüber einem hervorragenden und ausserordentlich häufigen Krankheitsfactor, den zu Eiterzellen werdenden weissen Blutkörperchen, verleiht der Einsprache gegen die Auffassung des Alkaloides als eines directen Nervenmittels die sicherste Stütze. Alle Beziehungen zwischen Wirkung und Ursache liegen hier durchsichtig genug vor, um jeden Nerveneinfluss als weder zugehörig noch notwendig erscheinen zu lassen. Ueber die Thatsachen selbst haben auch die von Martin und von Kerner angestellten ausführlichen Prüfungen wohl genügende Klarheit gegeben<sup>3)</sup>. Da ferner die Bildung des Eiters, sowohl im Sinne der älteren Auffassung als in

<sup>1)</sup> Nach Fischer werden die Schüttelfröste in der Pyämie bedingt von einer rhythmisch eintretenden Infection des Blutes durch die allmählich sich erweichenden Thromben. Vgl. Ueber den heutigen Stand der Forschungen in der Pyämie-Lehre. Erlangen 1869. S. 17.

<sup>2)</sup> a. a. O. S. 40.

<sup>3)</sup> Vgl. dieses Archiv Bd. XLVII. S. 159. Pflüger's Archiv Bd. 3. S. 129—138.

dem der neueren von Cohnheim, auf die nemliche weitere Grundlage, gesteigerte Thätigkeit von Protoplasmaebilden, zurückzuführen ist; und da, soweit meine Erfahrungen reichen, jeder menschliche Eiter dem Chinin gegenüber sich qualitativ gleich verhält: so bleibt es für den therapeutisch zu verwerthenden Einfluss sehr wahrscheinlich ohne Belang, welcher Quelle das pathologische Product entstammt.

Bei der Bestimmtheit, womit die Wirkung des Chinin bisher stets in ausschliesslichen causalen Zusammenhang mit dem Nervensystem gebracht worden war, musste es naturgemäss erscheinen, auch das in neuerer Zeit immer deutlicher erwiesene Wärmehemmungscentrum zur Erklärung heranzuziehen. Die so vielfach acceptirte „tonische Wirkung auf die Gefässnerven“, von der freilich experimentell noch nichts bekannt geworden, würde damit ganz gut harmoniren. Trennung des Rückenmarks in den oberen Partien ruft allgemeine Gefässlähmung der abhängigen Regionen und damit, wenn die umgebende Temperatur nicht zu niedrig steht oder das Thier nicht zuviel Wärme wegen seiner Kleinheit abgibt, bald sehr hohe Blutwärme hervor. Umgekehrt liess sich gemäss der bisherigen Auffassung des Chinin als eines nervinen Arzneimittels erwarten, dass es als Agens von unbestritten wärmeerniedrigendem Einfluss diesen durch Reizung der vasomotorischen Nerven von jenem Centrum aus erzeuge. Zur Stütze konnten dieser Anschauung möglicherweise die von Chapéron gewonnenen Resultate dienen <sup>1)</sup>. Wie frühere Forscher hatte er gefunden, dass sehr starke Dosen Chinin beim Frosch die Reflexerregbarkeit herabsetzen, und dass dieses, abweichend von der bisherigen Anschauung, lediglich auf erhöhter Erregung der am Gehirn liegenden Hemmungscentren, speciell der Vierhügel und der Medulla oblongata, beruhe.

Die experimentelle Bearbeitung der Frage nach dem Antheil des moderirenden Wärmecentrums bei der antipyretischen Chininwirkung ging von den Einrichtungen aus, welche Naunyn und Quincke dem mehrfach schon vorher durchgeführten Fundamentalversuch gegeben haben <sup>2)</sup>. Es wurden nur Hunde verwendet, dieselben wurden möglichst kräftig gewählt, und zur Verhütung oder

<sup>1)</sup> Unter Fick's Leitung geschriebene Dissertation: „Beitrag zur Kenntniss der physiologischen Wirkung des Chinin.“ Würzburg 1869.

<sup>2)</sup> Reichert's und Du Bois' Archiv 1869. S. 178.

Abkürzung des im ersten Stadium nach Abtrennung des Rückenmarkes sich geltend machenden protrahirten Temperaturabfalles diente ein auf etwa 25° C. erwärmter und gut ventilirter grosser Kasten mit zwei Glaswänden.

Die Versuchsthiere wurden zuerst durch eine subcutane Injection von Morphin erschlaft und dann vorsichtig chloroformirt. Die einmal eingetretene Narcose dauerte dann so lange, dass nur hier und da noch eine kleine Quantität Chloroform nöthig war, um das Thier in bewusstlosem Zustand zu erhalten. Der kurze Dornfortsatz des siebenten Halswirbels wurde durch vorsichtiges Präpariren in der Mittellinie blossgelegt. Statt der „sehr eingreifenden Operation“, den Wirbelbogen abzutragen, wie sie die Berliner Autoren ausgeübt, befolgten wir ein einfacheres Verfahren. Mit einer Knochenzange wurde der Dornfortsatz entfernt, auf den Stumpf eine Trephine gesetzt und dieselbe senkrecht in den Wirbelbogen eingebohrt. Am Nachlassen des Widerstandes und an den Zuckungen des Thiers liess sich erkennen, wann die Krone des Instruments im Wirbelkanal angekommen war, wobei natürlich die Drehungen zuletzt sehr vorsichtig und mit nur sehr gelindem Druck ausgeführt wurden. Das dem Kreis der Trephine entsprechende Knochenstück liess sich nun ziemlich leicht abheben; einigemal war es sammt der Dura mater in dem Instrument bereits haften geblieben. Auf dem Grund der Oeffnung lag das weisse Mark so deutlich zu Tag, dass eine genaue Zertrümmerung desselben mit der Kornzange in den meisten Fällen keine Schwierigkeit mehr darbot. Verschiedene Male wurde nicht in dieser immer noch umständlichen Weise das Mark zertrümmert, sondern durch Einführen eines doppelschneidigen Scalpells zwischen dem letzten Hals- und ersten Brustwirbel einfach durchschnitten. Da es sich zeigte, dass diese Methode die nemlichen Resultate gab wie das Zerquetschen nach vorheriger Eröffnung des Wirbelkanals, so kam sie zuletzt ausschliesslich zur Anwendung. Die hierdurch bewirkte Blutung stand bei jungen Thieren nach Eindrücken eines mit kaltem Wasser gefüllten Schwammes sehr bald, bei alten Thieren erfolgte mehrmals Verblutung oder eine solche Schwäche, dass der Tod schon im ersten Stadium des Versuches eintrat. Die Hautwunde wurde mit einfachen Nähten jedesmal sorgfältig geschlossen.

Des nothwendigen Vergleiches wegen schicke ich hier den Normalversuch voraus. Ich habe denselben nur zweimal angestellt, da nach den bis jetzt vorliegenden anderweitigen Untersuchungen ein Zweifel an dem Vorhandensein eines wärmehemmenden Centrums, an dessen Lähmung durch die beschriebene Operation, sowie besonders an dem typischen Gang der hiernach auftretenden Erscheinungen nicht wohl mehr möglich ist. Dass auch der Wärmekasten als solcher nicht Schuld an der Temperatursteigerung ist, beweisen die zahlreichen Krankengeschichten von Zertrümmerung des Halsmarks beim Menschen <sup>1)</sup> und die ohne einen solchen Apparat

<sup>1)</sup> Vgl. H. Weber, Transactions of the clinical society. London. 22. Mai 1868.

bei gewöhnlicher Zimmerwärme angestellten Versuche<sup>1)</sup>, zu denen auch unsere Versuche II und III gehören.

#### I. Versuch.

Spitz von 7 Kilogr. Normaltemperatur 38,2. Zertrümmerung des Markes am 7. Halswirbel. Geringe Blutung. Wird mit Watte gut bedeckt in den Wärmekasten gebracht und zeigt darin 15 Minuten nach der Operation:

Zeit.	Temperatur.	Puls.	Athmung.	Kastenwärme.	Bemerkungen.
Uhr Min.					
12 15	36,2	—	16	23	
12 30	36,0	—	—	24	
12 45	35,9	—	—	24	
1	36,0	—	—	26	
1 15	36,0	112	18	25	Ist aus der bisherigen Narkose erwacht, liegt aber ganz ruhig. Kräftige diaphragmale Athmung.
1 30	36,1	●	—	25	
1 45	36,3	—	—	26	Das Einführen des Thermometers in den Anus löst jedesmal leichte Reflexbewegung des Schwanzes aus.
2	36,5	—	—	27	
2 15	36,8	120	20	27	Die Hinterextremitäten und der Rumpf sind vollständig gelähmt.
2 30	37,0	—	—	28	
2 45	37,1	—	—	28	
3	37,3	—	—	28	
3 15	37,5	120	20	29	
3 30	37,7	—	—	28	
3 45	37,8	—	—	28	
4	38,0	—	—	29	
4 15	38,3	128	20	29	
4 30	38,6	—	—	29	
4 45	38,7	—	—	29	
5	38,7	—	—	27	
5 15	38,9	128	20	27	
5 30	38,8	—	—	26	
5 45	39,2	—	—	27	
6	39,2	—	—	27	
6 15	39,3	132	22	28	
6 30	39,6	—	—	27	
6 45	39,8	—	—	26	
7	40,0	—	—	26	

Um 6 Uhr 50 Min. ist die Respiration unregelmässig und schnappend geworden, der Puls schwankt zwischen 80 und 100. Einige Minuten nach 7 Uhr verendet das Thier unter leichten Krämpfen.

Bei einer Zimmertemperatur von 15—10° C. während der Nacht bleibt das Thier im beiderseits offenen ungeheizten Wärmekasten liegen. Das in den Anus

Im Gegensatz zu den Fieberzuständen, die man gemäss ihren Ursachen als entzündlich, septisch oder pyämisch bezeichnet, könnte man die nach Rückenmarkstrennung eintretende charakteristische Wärmesteigerung sachgemäss als paralytisches Fieber aufführen.

<sup>1)</sup> Naunyn und Quincke a. a. O. S. 522.



tief eingeführte englische Maximumthermometer zeigt am folgenden Morgen eine postmortale Temperatur von  $41,5^{\circ}$ .

## II. Versuch.

Bastardneufundländer von beinahe 23 Kilogramm und  $38,6$  Normaltemperatur. Durchschneiden des Rückenmarks dicht vor dem ersten Brustwirbel. Der Wärmekasten wird von unten nicht geheizt, sondern auf der einen Seite offen in die Nähe eines mässig erwärmten Ofens gesetzt. Das Thier ist mit Watte bedeckt.

Zeit.	Temp.	Resp.	Kasten.	Bemerkungen.
Uhr Min.				
10 30	38,2	16	18	Das Thier ist während des ganzen Versuches bis um 3 Uhr sehr ruhig, was der zu Anfang gegebenen etwas kräftigen Dosis Morphin (0,015) zugeschrieben wird. Um 11 Uhr 15 Min. werden 190 Ccm. auf $40^{\circ}\text{C}$ . erwärmte Milch in den Magen injicirt.
10 45	38,2	16	19	
11	38,2	16	19	
11 15	38,1	20	19	
11 30	38,0	20	21	
11 45	38,1	20	21	
12	38,1	20	22	
12 15	38,3	20	22	
12 30	38,4	20	23	
12 45	38,4	20	24	
1	38,7	20	24	Die Athemzüge fortdauernd tief und regelmässig.
1 15	38,7	20	25	
1 30	39,4	20	25	
1 45	39,7	20	25	
2	40,0	20	24	
2 15	40,3	20	24	
2 30	40,6	28	24	
2 45	41,1	40	25	
3	41,4	—	25	

Wenige Minuten nach 3 Uhr, als eben die sehr beschleunigte Athmung gezählt werden sollte, erfolgten einige kurze Streckkrämpfe besonders von Rumpf- und Hinterextremitäten, Stillstand des Zwerchfells und Tod.

Die sogleich angestellte Section ergab glatte und vollständige Trennung der Medulla an besagter Stelle. — Die Temperatur stieg postmortal auf  $42,3$ .

Die beiden vorstehenden Versuche geben genau dasselbe Bild wie die, welche von den früheren Autoren angestellt wurden. Indem ich ihr Ergebniss gleichsam als Normalcurve vorausschiebe, soll sich an sie die Beantwortung der Frage anknüpfen, ob unter den hier demonstirten Umständen, also bei vollständigem Ausschluss des moderirenden Wärmecentrums und bei grosser Intensität der fiebererregenden Ursachen, die antipyretische Wirkung des Chinin noch zur Geltung gelange.

## III. Versuch.

Metzgerhund von  $25,5$  Kilogr. Normaltemperatur des Thieres  $39,4$ . Eröffnung des 7. Halswirbels mit der Trephine, Zertrümmern des Marks mit der Kornzange.

Wird mit Watte bedeckt in den Kasten gelegt. Die Extremitäten ragen daraus hervor. Sogleich nach dem Einlegen ist der Temperaturbefund um 11 Uhr 30 Min. 39,0.

Zeit.	Temp.	Puls.	Resp.	Kasten.	Bemerkungen.
Uhr Min.					
11 30	39,0	—	12	32	
11 45	38,7	—	—	30	
12	38,8	—	—	29	Erhält durch die Schlundsonde 120 Ccm. erwärmte Milch.
12 15	38,8	—	14	26	
12 30	38,8	—	14	27	
12 45	38,8	—	14	27	Die künstliche Erwärmung des Kastens wird eingestellt. Zimmertemperatur 22,5°.
1	38,8	—	13	28	Die Fenster des Kastens halb offen.
1 15	38,9	—	18	27	
1 30	39,0	—	15	28	Um 1 Uhr 30 Min. wieder 120 Ccm. warme Milch.
1 45	39,2	—	18	29	
2	39,3	—	16	30	
2 15	39,8	—	16	28	Um 2 Uhr 20 Min. werden 0,25 salzsaures Chinin subcutan injicirt.
2 23	40,0	—	—	—	
2 30	39,9	—	22	26	
2 40	40,0	—	22	27	
2 50	40,2	120	18	28	
3	40,3	—	22	26	
3 7	40,5	—	—	—	
3 17	40,7	—	19	26	Um 3 Uhr 10 Min. durch den Magen 0,25 Chinin mit etwas HCl.
3 25	40,7	124	19	26	
3 35	40,7	—	24	26	
3 45	40,8	—	—	—	
4	40,7	121	25	25	Chinin 0,4 durch den Magen; 0,1 subcutan. — Nach wie vor keine künstliche Erwärmung.
4 15	40,5	118	30	25	
4 30	40,4	128	30	25	
4 45	40,5	128	32	24	
5	40,6	116	31	25	
5 15	40,4	118	38	24	
5 30	40,4	116	32	25	
5 45	40,1	118	32	25	
6	—	—	—	—	Chinin 0,4 durch den Magen.
6 10	40,0	112	30	25	
6 25	40,0	114	35	25	Unruhig mit Kopf und Vorderextremitäten.
6 40	40,0	108	32	27	
7	40,0	112	35	27	
7 20	40,1	120	30	25	Puls sehr klein.
7 50	40,2	138	26	25	
8 25	40,7	154	31	26	

Das Thier liegt ruhig. Es soll ihm eine übermalige Injection von Chinin in den Magen gemacht werden. Die schon vorher mehrmals benutzte Schlundröhre war durch einen Biss schadhaf geworden. Aus der schadhafte Stelle strömte von der Lösung ein guter Theil in die Luftröhre und führte fast augenblicklichen Tod herbei.

Fünf Minuten nachher betrug die postmortale Temperatur 41,0; auch später war sie, wie das Maximumthermometer am folgenden Morgen auswies, nicht höher gegangen.

Die Wärme des Zimmers betrug 25,0° C. am Abend. Das Cadaver blieb während der schwülen Nacht in einem Raum daneben liegen. Am anderen Tage, 14 Stunden nach dem Tode, wurde die Section vorgenommen. Das Rückenmark war an der genannten Stelle total zerstört. Die Leber im Parenchym und an der Oberfläche emphysematös; die Milz klein, etwas knisternd, sonst in Consistenz und Aussehen unverändert. Das Blut meist gut geronnen. An keiner Stelle sonst irgend bemerkenswerthe Zeichen der Putrescenz. — In den Bronchen viel röthlich gefärbte Flüssigkeit.

Die Bedingungen zur Wärmeproduction waren in diesem Versuch sehr günstig. Ein grosses, sich im Anfang des Versuchs also wenig abkühlendes Thier, Bedecktsein mit einem schlechten Wärmeleiter, Injection warmer Nahrung und eine ziemlich hohe Zimmertemperatur. Alle früheren Versuche und Beobachtungen stimmen darin überein, dass in diesen Dingen das sich heranbildende Fieber eine mächtige Unterstützung findet. Demgemäss war auch der anfängliche Abfall nur gering im Vergleich zu der Mehrzahl der publicirten Versuche und hatte seinen tiefsten Stand schon 30 Minuten nach der Operation erreicht. Nach einstündigem Stillstand bekam die Wärmeproduction im Innern das Uebergewicht über die Abgabe durch die erweiterten Gefässe nach aussen, und es begann eine Steigerung, die um 2 Uhr 0,5 in einer Viertelstunde darbot. Die erste Chininjection brachte nur einen geringen aber doch unmittelbaren Abfall zu Stande; der zweiten folgte nur eine Verflachung der Curve; dagegen zeigte die dritte ein deutlicheres Resultat, Abfall von 0,7 in zwei Stunden mit Beginn derselben in der ersten Viertelstunde nach der Einverleibung des Chinin.

In dem Sectionsbefund ist die Abwesenheit aller eigentlichen Putrescenz, mit alleiniger Ausnahme der Leber, bemerkenswerth, die sonst nach der ausgeführten Operation und dem durch sie bedingten hochgradigen Fieber die Regel ist, und zu deren Entstehung ebenfalls diesmal alle äusseren Bedingungen sehr günstig waren. Auch die postmortale Wärmesteigerung war, im Vergleich zu ihrer sonstigen Höhe in den nicht beeinflussten Versuchen, sehr gering.

#### IV. Versuch.

Bastardhofhund von 18 Kilogr. Normaltemperatur 38,3. Wird nach vollzogener Operation um 11 Uhr 30 Min. in den Wärmekasten gebracht. Die Watteeinwicklung ist sehr vollständig, den ganzen Körper mit Ausnahme des Kopfes umgebend. Die Gasflamme unter dem eisernen Boden des Kastens von 11 Uhr 35 Min. an sehr schwach.

Zeit.	Temp.	Puls.	Resp.	Kasten.	Bemerkungen.
Uhr Min.					
11 35	39,3	—	28	30	
11 50	39,2	—	26	25	
12 15	39,7	—	20	26	
12 30	39,9	—	20	26	
12 45	40,1	160	24	26	Um 12 Uhr 52 Min. Chinin 0,3 sub-
1 10	40,8	—	40	27	cutan, um 1 Uhr 8 Min. die nehmliche Dosis
1 15	40,8	—	—	27	mit etwas HCl durch den Magen.
1 20	40,9	—	—	27	Um 1 Uhr 10 Min. heftiges Schütteln des
1 30	41,0	—	—	27	ganzen Körpers. Anhaltende Unruhe, be-
1 35	41,1	—	—	26	sonders der Vorderextremitäten. Athmung
1 45	41,2	180	44	26	und Puls deshalb nicht zu zählen.
1 55	41,2	—	40	27	Um 1 Uhr 32 Min. wieder 0,3 Chinin
2	41,4	186	40	27	durch den Magen. 1 Uhr 35 Min. ruhiger.
2 10	41,5	—	48	26	1 Uhr 45 Min. abermals 0,3 Chinin ebenso,
2 30	41,5	—	46	26	desgleichen um 1 Uhr 8 Min.

Von 2 Uhr 40 Min. an der Puls über 200, die Respiration wird unregelmässig und schnappend. Bald darauf tetanische Streckung aller Extremitäten und Tod. Die postmortale Steigerung bot 41,9 dar. Wegen localer Hindernisse konnte die Section nicht angestellt werden.

Auch hier wurde die innere Wärmeproduction durch die äusseren Einrichtungen des Versuches sehr gefördert, mehr noch wie vorher. Dem entsprechend kam das Anfangsstadium des Abfallens nicht einmal zu einem rasch vorübergehenden Ausdruck. Das Gelingensein des operativen Eingriffes konnte schon aus der rapiden Steigerung und aus der complete Lähmung mit rein diaphragmaler Respiration mit Sicherheit auch ohne nachträgliche Section entnommen werden. Der Einfluss des Chinin ist unbedeutend trotz der sehr hohen Gaben. Es gelingt nur — und möglicherweise kann man auch da noch an Zufälligkeiten denken —, die steile Curve zweimal (1 Uhr 10 Min. und 1 Uhr 45 Min.) zu einem kurzen Stillstand zu bringen. Die heftige Unruhe des Thieres ist gemäss der Analogie mit einem späteren Fall auf eine nicht ganz vollständige Zertrümmerung des Markes zurückzuführen. Das Verenden machte durchaus den Eindruck einer Herzlähmung; veranlasst durch das Chinin<sup>1)</sup>. Bemerkenswerth ist auch hier die geringe postmortale Steigerung.

#### V. Versuch.

Kräftiger Wolfshund, 26 Kilogr. schwer. Operation durch directe Durchschneidung des Rückenmarks zwischen dem letzten Hals- und ersten Brustwirbel. Die Schwierigkeit, das Thier zur Operation herzurichten, verursachte, dass erst unmit-

<sup>1)</sup> Vgl. Briquet, *Traité thérapeutique du Quinquina*. Paris 1855. p. 81.

telbar nach derselben gemessen wurde. Um 10 Uhr 40 Min. betrug die Temperatur demnach 41,5. Es ist anzunehmen, dass der heftige Widerstand diese abnorme Höhe zum grossen Theil wenigstens veranlasst hatte.

Zeit.	Temp.	Puls.	Resp.	Kasten.	Bemerkungen.
Uhr Min.					
10 40	41,5	—	—	—	
11	41,1	—	224	20	
11 15	40,7	—	—	20	
11 20	40,8	—	—	20	
11 25	40,6	—	—	20	
11 30	40,3	—	—	20	
11 45	40,0	—	—	21	
12	39,9	—	—	23	
12 15	39,9	—	—	24	
12 30	39,9	—	—	24	
12 45	39,8	—	—	24	
1	39,7	—	—	25	Andauern der Morphinarkose.
1 15	39,7	—	—	24	
1 30	39,7	—	114	25	
1 45	39,7	—	—	24	
2	39,8	—	—	25	
2 15	39,8	—	98	25	
2 30	40,0	—	—	24	
2 55	40,4	—	—	23	
3	40,5	—	—	23	Um 3 Uhr 5 Min. wird 1,0 Chinin mit 150 Ccm. Wasser in den Magen eingeführt. Von 3 Uhr 15 Min. an ziemlich unruhig.
3 15	40,4	—	—	23	
3 30	40,3	—	—	23	
3 45	40,4	—	—	23	
4	40,5	—	63	22	
4 15	40,4	—	94	22	Um 4 Uhr 20 Min. wieder 1,0 Chinin in 150 Ccm. Wasser auf 40° erwärmt.
4 30	40,4	—	112	22	
4 45	40,6	—	100	22	
5	40,5	—	—	22	Um 5 Uhr 1,0 Chinin mit 100 Ccm. auf 40° erwärmtem Wasser. Fortwährend un- ruhig. Kein Zeichen von Chininrunkenheit.
5 15	40,6	—	—	22	
5 30	40,6	—	60	21	
5 45	40,8	—	—	20	
6	40,8	—	—	—	Um 5 Uhr 30 Min. Injection von 1,0 Chin. muriatic. amorph. <sup>1)</sup>
6 15	40,9	—	90	21	Um 5 Uhr 55 Min. heftiger, etwa 10 Sec. anhaltender Tetanus.
6 23	40,5	—	—	21	

Gegen 6 Uhr 25 Min. erfolgt in einem wiederholten tetanischen Anfall der Tod. Um 6 Uhr 35 Min. zeigt das Thermometer 41,3, was später nicht mehr überschritten wird.

Am folgenden Tage, nachdem das Cadaver 15 Stunden lang in einem warmen Stall gelegen, wurde die Section gemacht. Sie ergab: Keinerlei Fäulniss. Milz und Leber gross und etwas weich, beide ohne Emphysem. Im Magen nur gegen 30 Ccm. wässriger Flüssigkeit. Das Rückenmark an besagter Stelle bis auf ein Viertel durchschnitten, das nur gequetscht und mit Blut unterlaufen erschien.

<sup>1)</sup> Präparat von C. Zimmer, das sich durch seine Haltbarkeit, leichte Löslichkeit (1 : 1 Wasser) und seinen billigen Preis auszeichnet.

Die Chininwirkung war schon nach der ersten Gabe sehr deutlich. Wenn auch der Abfall selbst kein bedeutender zu nennen ist, so muss doch die Dauer der Verflachung der Curve bei der sehr bedeutenden Steigung als Folge des Chinin gelten. Bestimmter wohl ist die Abwesenheit der Fäulniss darauf zu beziehen. — Dass der tetanische Anfall um 5 Uhr 30 Min. von dem Chinoidin abhängig war, einem Präparat, das in Folge seiner leichten Löslichkeit ungewein rasch resorbiert wird und dadurch leicht toxisch wirken kann, ist wohl entschieden zu verneinen. Es wird deshalb schon wenig wahrscheinlich, weil auch sonst, ohne irgend einen Eingriff, nach der beschriebenen Operation solche Anfälle zuweilen auftreten <sup>1)</sup>.

#### VI. Versuch.

Munterer Rattenfänger von etwas über 12 Kilogr. — Temperatur 40,7. Operation wie vorher. Gute diaphragmale Athmung.

Zeit.	Temp.	Puls.	Resp.	Kasten.	Bemerkungen.
Uhr Min.					
11 30	39,3	—	28	20	
11 45	38,4	160	28	24	
12	38,4	—	—	26	
12 15	38,4	160	28	25	
12 30	38,8	—	—	25	
12 45	38,9	160	24	25	
1	39,2	—	—	25	
1 15	39,4	—	—	24	
1 30	39,6	—	—	23	Um 1 Uhr 20 Min. Chinin 0,4 in 60 Ccm. Wasser.
1 45	39,9	—	—	24	
2	39,7	116	26	24	
2 15	39,6	—	—	23	
2 30	39,6	—	—	22	
2 45	39,5	—	—	23	
3	39,5	130	28	23	
3 15	39,8	—	—	23	
3 30	40,1	—	—	23	Um 3 Uhr 35 Min. Chinin 0,5 wie vorher.
3 45	40,3	—	—	23	
4	40,6	—	28	23	
4 15	40,7	—	—	23	Der Puls ist wegen Muskelzittern nicht zu zählen.
4 30	40,7	—	—	21	
4 45	40,7	—	—	22	
5	40,8	140	32	22	Stickkrämpfe der Halsmuskeln.
5 15	40,5	—	—	23	
5 30	40,1	—	24	24	Liegt ganz ruhig.
5 45	40,0	—	—	22	
6	39,9	132	30	27	

<sup>1)</sup> Archiv f. Anat., Physiologie u. s. w. a. a. O. S. 182 u. 194.

Während einiger Minuten nach 6 Uhr wurde der immer noch ruhig daliegende Hund nicht beobachtet. Als um 6 Uhr 12 Min. nachgesehen wurde, hatte er verendet. Das sofort eingeführte Thermometer zeigte nach 15 Min. 40,4, worauf es blieb. — Die Section wurde sofort angestellt und ergab complete Trennung des Halsmarkes am untersten Wirbel.

Bei starker Tendenz zum Steigen bewirkte hier die erste Dosis Chinin einen deutlichen Abfall. Die später wieder beginnende Steigerung wird durch die zweite Dosis zuerst angehalten, dann herabgesetzt. Der normale Puls kurz vor dem Ende lässt möglicherweise auf eine andere Todesursache als toxische Herzparalyse schliessen.

#### VII. Versuch.

Zarter Bastardwachtelhund von 4 Kilogr. und 39,8 Normaltemperatur. Operation ebenfalls durch Schnitt. Unmittelbar nach ihr ist die Temperatur 37,5.

Zeit.	Temp.	Puls.	Resp.	Kasten.	Bemerkungen.
Uhr Min.					
11 55	37,5	90	20	—	
12 15	36,3	—	12	24	
12 30	36,2	—	—	25	Um 12 Uhr 25 Min. Einhüllen des ganzen
12 45	36,2	80	12	25	Thieres in Watte.
1	36,6	—	—	24	
1 15	37,0	—	—	23	
1 30	37,5	—	—	23	Um 1 Uhr 30 Min. Chinin 0,2 in 30 Ccm.
1 45	37,8	—	—	24	Wasser.
2	37,8	84	26	24	
2 15	37,9	—	—	23	
2 30	37,8	—	—	22	
2 45	38,0	—	—	22	Um 2 Uhr 50 Min. Chinin wie vorher.
3	38,2	100	28	23	
3 15	38,0	—	—	23	
3 30	38,3	—	—	23	
3 45	38,4	—	—	23	
4	38,4	—	29	23	
4 15	39,1	—	—	23	Um 4 Uhr 15 Min. Chinin 0,4 durch den
4 30	38,6	—	—	21	Magen in Wasser.
4 45	38,5	—	—	22	

Um 4 Uhr 50 Min. ist das Herz trotz der vollkommenen Ruhe des Thieres nicht mehr zu fühlen. Es tritt kurzer Streckkrampf und damit der Tod ein. Die Temperatur ist während des Krampfes 38,2 und steigt postmortal auf 38,6. — Die Section, welche sofort vorgenommen wird, ergibt totale Trennung des unteren Halsmarkes, entsprechend dem letzten Wirbel.

In diesem Versuch folgt den beiden ersten Gaben nur ein kurzes Flachwerden der Curve. Das Fieber zeigt sich von Anfang an höchst energisch (+1,6 in einer Stunde). Die dritte für das

kleine Thier zu starke Dosis des Chinin verursachte den Tod unter den Symptomen der Herzmuskellähmung. Die postmortale Wärmesteigerung ist gering.

Vorstehende Versuche weisen darauf hin, dass die antipyretische Chininwirkung unabhängig ist von dem moderirenden Wärmecentrum. Etwa zu gleicher Zeit mit mir haben Naunyn und Quincke als Fortsetzung ihrer bereits citirten ersten Arbeit das nehmliche Thema zum Gegenstand experimenteller Untersuchungen gemacht und im Wesentlichen das gleiche Resultat erlangt <sup>1)</sup>.

Dass das Centralnervensystem bei der antipyretischen Chininwirkung gar nicht betheiligt sei, folgt freilich aus vorstehenden Versuchen noch nicht. Da im Organismus ein und dieselbe Thätigkeit sehr oft von verschiedenen Punkten aus geleistet werden kann, so lässt sich ungezwungen auch hier an die Möglichkeit denken, in beliebigen Fieberzuständen könne durch Mithilfe des Gehirns unter dem Einfluss des Chinin ein um so stärkerer Abfall zu Stande. Directe thatsächliche Anhaltspunkte liegen für diese Auffassung aber nicht vor; und bedenkt man dazu die vorher und früher von mir und Anderen nachgewiesenen sehr ausgeprägten Beziehungen des Alkaloides zu den einfachen Mischungsverhältnissen der Körpersäfte, so wird man sich der Ueberzeugung kaum verschliessen können, dass jene Auffassung zum mindesten nicht nothwendig oder nahelegend erscheint.

Ein anderer Einwurf wäre vielleicht von grösserem Gewicht. Betrachtet man sich die Curven der Berliner Normalversuche, die ohne Chinin oder ein sonstiges Mittel wie No. I u. II unserer Reihe angestellt wurden, etwas genauer, so sieht man, dass unter 15 Malen deren 8 einen Temperaturabfall inmitten des bereits eingetretenen Fieberstadiums spontan darbieten. Derselbe könnte demnach auch ohne therapeutischen Eingriff zu Stande kommen. Viermal nun erklärt er sich in unmittelbar zureichender Weise. Es scheint nehmlich, dass der Wärmekasten nicht anhaltend bewacht und vor zu

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 526. — Diese Untersuchungen wurden mir erst Ende Januar bekannt, wo das Decemberheft des genannten Archivs hier zur Ausgabe gelangte, nachdem ich meine Gesamtergebnisse bereits am 11. November v. J. der medicinischen Section der Niederrheinischen Gesellschaft vorgetragen hatte (vgl. Berliner klinische Wochenschrift vom 12. December 1869).



starker Abkühlung bewahrt wurde. Die Messungen fanden in Intervallen von einer halben bis zu fünf Stunden statt, und so wurden jene Schwankungen in der Körperwärme möglich, die zwar dem damals zu suchenden Endresultat durchaus keinen Abbruch thaten, jedoch bei Betrachtung der Frage nach vorübergehender künstlicher Temperaturerniedrigung nicht ohne Bedeutung sind. In den restierenden vier Fällen fehlt die Wärmeangabe über den Kasten für die betreffende Periode des Versuchs, und so ist aus der naheliegenden Analogie zu schliessen, dass auch in ihnen der intercurrirende Abfall seinen ausreichenden Grund in dem sehr bedeutenden Schwanken der äusseren Temperatur hatte. Es dürfte dies um so wahrscheinlicher sein, als in keinem dieser Fälle eine Angabe darüber vorliegt, dass die Wärmeabgabe durch Einhüllen in schlechte Wärmeleiter gehindert war.

Was in unserer Versuchsreihe die antipyretische Wirkung des Chinin vollkommen klar erscheinen lässt, ist das Unmittelbare des Abfalls oder des Stillstands der Curve bei fast jeder Darreichung, während ein irgendwie bemerkenswerthes Sinken ohne vorherige Chininaufnahme niemals vorkam. Wie die Untersuchungen von Kerner ausweisen, erfolgt die Resorption rasch genug, um binnen dem aufgeführten Zeitunterschied die Möglichkeit der Einwirkung mit Bestimmtheit darzubieten <sup>1)</sup>. Unzulässig wäre der Einwurf, das Sinken der Temperatur sei nur unter dem Einfluss toxischer, das Leben allmählich aufhebender Gaben zu Stande gekommen. Es ist leicht zu ersehen, dass die antipyretische Wirkung mehrmals eintrat, als davon entfernt noch keine Andeutung vorlag.

Andererseits ist nicht zu verkennen, dass die Wirkung des Chinin zuweilen fast ganz versagt. In Versuch III ist sie höchstens durch einen kurzen Stillstand der Curve markirt, aber auf die Dauer geht das Fieber unbehindert seinen Gang trotz der bedeutenden Gabe von 1,2 Gramm auf 18 Kilo Körpergewicht. Ebenso finden sich bei Naunyn und Quincke drei Experimente verzeichnet, in denen trotz grösster Dosen das Fieber in voller Weise zu Stande kam. Vielfache Beobachtungen an Menschen mit continuirlichem Fieber lehren das Nehmliche.

Die Erklärung hierfür kann, was wenigstens unsere Versuchsreihe angeht, nicht schwer fallen. In dem verzeichneten Fall

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 160.

waren alle Bedingungen, die das Fieber befördern konnten, so günstig eingerichtet, dass die Energie der Verbrennung eine ganz ungewöhnliche war. Schon 5 Minuten, nachdem das operirte Thier in den Kasten gebracht worden, hatte die Körperwärme einen höheren Stand als normal, später stieg sie um 0,7 in 25 Minuten ungeachtet des beigebrachten Antipyreticums. Auch die vorher genannten Forscher bringen für die Thatsache, dass Chinin zuweilen keinen bestimmten Einfluss auf die Fieberhitze ausübe, erklärende Gründe bei, neben denen die zweimal deutlich constatirte Einwirkung als zweifellos bestehen bleibt. Vielleicht hat man sich den Gang der Dinge so vorzustellen, dass bei zu energischer Oxydation im Organismus das Chinin in die von Kerner im Harn entdeckte und mittelst hypermangansauren Kali's dargestellte Modification, das Dihydroxylchinin, bald verwandelt wird. Es ist ein ziemlich einfaches Oxydationsproduct des ursprünglichen Präparates, das zwar die meisten chemischen Erkennungsreactionen wie dieses gibt, dabei aber sämmtlicher vom Chinin bekannter physiologischer Reactionen vollkommen baar ist. Dieser Körper findet sich bei gesunden Thieren im Harn nur in geringen Quantitäten <sup>1)</sup>. Bei sehr gesteigerter Verbrennung ist seine Formation und Anwesenheit in grösseren Mengen jedenfalls zu vermuthen. Man würde in der Bestätigung davon den hauptsächlichsten endgültigen Grund für die häufige Unzulänglichkeit selbst grosser und thatsächlich resorbirter Chinindosen besitzen. Mit genügendem klinischen Material kann es nicht schwer sein, jene Vermuthung in der einen oder anderen Weise zu entscheiden.

Aus den vorgeführten Versuchen folgt einstweilen, dass die wärmeerniedrigende Wirkung des Chinin unabhängig ist vom Gehirn; es bleibt die Möglichkeit davon für das Rückenmark übrig. Aus den Untersuchungen von v. Bezold, Ludwig und Thiry <sup>2)</sup> geht hervor, dass seine Reizung, nach Abtrennung vom Gehirn, allgemein gefässverengernd wirkt. Man hat dem Chinin nicht selten eine solche reizende Einwirkung zugeschrieben, bis jetzt ohne die Spur eines experimentellen Beweises. Wäre sie vorhanden, so liesse sich wohl denken, dass sie das Gegentheil von der durch obige Operation ausgehenden Gefässlähmung leiste; wie diese Fieber, so

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 113.

<sup>2)</sup> Sitzungsberichte der Wiener Akademie Bd. 49, S. 421—454.

sie Fieberabfall. Die ganze Symptomenreihe der Chinineinwirkung weist jedoch nur auf Depression des Rückenmarks und seiner Adnexe hin, keineswegs auf eine Reizung. Nicht viel anders verhält es sich mit etwaigen Beziehungen des Chinin zur Medulla oblongata. Die oben mitgetheilten Tabellen bieten nichts dar, was darauf schliessen liesse, mancherlei experimentelle Thatsachen sprechen gegen einen solchen Zusammenhang <sup>1)</sup>).

Die späteren Versuche werden es nothwendig machen, auf die Bedeutung der postmortalen Temperatursteigerung für dieselben näher einzugehen. Was wir vom Chinin darauf Bezügliches gewahren, ist freilich nicht absolut beweiskräftig für die von mir vertretene Theorie. Immerhin jedoch wird man zugestehen müssen, dass die postmortale Steigerung in den Chininversuchen, wenn sie auch nicht ganz ausblieb wie zweimal beim Alkohol, dennoch im Vergleich zu den rein pathologischen Fällen, in denen sie auch anderwärts gemessen wurde, eine sehr mässige ist.

Mit Recht weisen die Berliner Experimentatoren auf einen anderen Grund hin, aus dem die Nichtwirkung selbst grosser Gaben Chinin in febrilen Zuständen erklärt werden könnte. Es ist der Mangel genügender Resorption. Für unsere Versuche möchte ich kein besonderes Gewicht darauf legen, weil der Befund in No. V zu deutlich dagegen spricht. Die Einwirkung des Medicamentes war hier jedenfalls gegenüber den enormen Gaben eine nur sehr geringe zu nennen; wie aber später die Untersuchung des Magens auswies, war die Resorption ziemlich vollständig vor sich gegangen. Dagegen kommt der angeführte Grund in Krankheitszuständen beim Menschen gewiss oft genug zur Geltung, und wenn ich für diese Ansicht auch keinen strikten Beweis beibringen kann, so scheint sie mir doch in mancherlei Thatsachen hinreichend begründet, um bei der Wichtigkeit des Gegenstandes hier nochmals erörtert zu werden.

Das bisher fast ausschliesslich angewandte Präparat ist schwefelsaures Chinin, löslich in etwa 750 Theilen Wasser von Zimmertemperatur. Durch Zusatz freier Säure steigert sich die Löslichkeit wie bekannt in erheblicher Weise. Der gesunde Magen enthält freie Salzsäure in genügender Quantität, im kranken ist sie vermindert,

<sup>1)</sup> Vgl. dieses Archiv Bd. XLVII. S. 361. — Schon früher Schlockow in Heidenhain's Studien des physiolog. Inst. zu Breslau. 1861. S. 163.

im Magen eines stark fiebernden Menschen scheint sie, wie aus mehrfachen anderweitigen Anzeichen hervorgeht, so gut wie ganz zu fehlen. An ihre Stelle ist nicht selten eine grössere Menge alkalisch reagirenden Schleims getreten <sup>1)</sup>. Schon bei Leichtkranken kann man bestätigt finden, was unter den practischen Aerzten allgemein bekannt ist, dass einigermaassen stärkere Dosen schwefelsauren Chinins oft gastrische Beschwerden veranlassen, wenn sie noch fehlten: Druck im Epigastrium, belegte Zunge, Aufstossen, von der Magenwand unmittelbar bewirktes Erbrechen und Durchfälle. Ungeachtet seiner grossen Vorliebe für das Medicament und obschon er stets die flüssige Form mit Säurezusatz anwendete, kommt Briquet nach zahlreichen Beobachtungen doch zu dem Schluss: „Dans l'état de fièvre, la tolérance de l'estomac pour le sulfate est moins absolue; il survient assez facilement de légères excitations qui n'ont jamais de conséquences sérieuses. Enfin, quand la fièvre est vive, ou quand la membrane muqueuse de l'estomac est déjà phlogosée ou disposée au ramollissement, le sulfate de quinine peut provoquer la formation de phlegmasies non douteuses. .... L'intestin se comporte avec les sels de quinine de la même manière que l'estomac <sup>2)</sup>).

Es braucht uns das nicht zu wundern, und ebensowenig werden wir es unerklärlich finden, dass unter solchen Umständen die Resorption des schwerlöslichen Salzes unterbleiben muss. Um einen Scrupel Chininsulfat (1,20 Gramm), diejenige Gabe, auf welche ein starkes Fieber mit einiger Sicherheit reagirt, in Lösung überzuführen, bedarf man beinahe ein Liter destillirtes Wasser. Statt dessen wird jene Dosis in Pulver- oder Pillenform meistens mit einigen Esslöffeln Brunnenwasser in den hyperämischen oder schleimbedeckten Magen gebracht. Wenn es Jemandem einfiele, unter ganz denselben Verhältnissen einen Scrupel Gyps zu verordnen, so würde man von wegen der künstlichen Magenbelästigung billigerweise alle Ursache zu haben glauben, das höchst irrationell zu finden. Und dennoch ist der schwefelsaure Kalk in nichtsauem Wasser um einen guten Theil leichter löslich und örtlich jedenfalls weniger irritirend

<sup>1)</sup> Vgl. Beaumont, Neue Versuche u. s. w. Uebersetzt von B. Luden. Leipzig 1834. S. 72 u. 187. — Ferner experim. u. literar. Andeutungen darüber bei Frerichs in Wagner's Handwörterb. d. Physiol. Bd. III. S. 790.

<sup>2)</sup> a. a. O. S. 219.

als das gleichnamige Chinin. Seit der Anwendung grösserer Gaben des Alkaloides ist der gerügte Missgriff in einer grossen Anzahl von Krankengeschichten aus deutschen Hospitälern verzeichnet, denn wenn meistens auch einfach nur „1 Scr. Chin. sulph.“ aufgeführt wird, so lässt sich doch aus directer Anschauung leicht feststellen, dass man diese Quantität gewöhnlich in der vorher angegebenen Weise administriert. Es dürfte schon dieser Grund hinreichend sein, um alle dabei gewonnenen negativen Resultate als nicht beweisend ansehen zu müssen. Ganz gewiss wird es Fieberzustände genug geben, in denen die an und für sich noch zulässigen Chinin-gaben in stärkster Quantität nicht im Stande sind, gegen die Heftigkeit der fiebererregenden Ursache mit Erfolg anzukämpfen; ebenso gewiss aber ist es doch zum mindesten unpractisch zu nennen, wenn man zur Erreichung eines Erfolgs sich einer möglichst unsicheren Methode bedient.

Vielleicht beruht auch in wissenschaftlichen Arbeiten der Widerspruch einzelner Resultate auf diesem Mangel an zuverlässiger Einrichtung des Versuches. So findet, um unter vielen Autoren den neuesten zu nennen, E. Unruh in seinen schätzenswerthen Untersuchungen über die Stickstoffausscheidung bei fieberhaften Krankheiten <sup>1)</sup>, „dass die Wirkungen des Chinins äusserst verschieden sind; während in dem einen Falle die N-Ausfuhr sofort beschränkt wird, tritt im anderen Falle zuerst eine Vermehrung derselben und dann Verminderung ein, während wiederum in anderen Fällen gar keine Einwirkung weder auf die Temperatur noch auf die N-Ausscheidung ersichtlich ist.“ Der genannte Autor spricht nur von der Darreichung schwefelsauren Chinins, in der Dosis von 1—2 Gramm. Der gewöhnlichen Hospitalpraxis gemäss muss man an die Darreichung in Pulverform denken; jedenfalls erfahren wir aus den Versuchen nicht, ob das gereichte schwerverdauliche Medicament auch wirklich zum grössten Theil resorbirt wurde. Ohne diesen Nachweis aber lässt sich dem Inhalt des vorgebrachten Citats diejenige Genauigkeit nicht zuerkennen, welche er mit demselben möglicher Weise darbieten kann.

Was ich betreffs der besseren oder schlechteren Resorption des Chinin hier als Schlussfolgerung aus anderweitigen Thatsachen bringe, hat Briquet in genauerer Weise einer ganzen Fülle von klinischen

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. XLVIII. S. 293.

Beobachtungen entnommen. Wenn irgend ein Forscher, so ist er berechtigt, über diesen Gegenstand ein zuverlässiges Urtheil zu fällen. Ich sehe ab von einer Mittheilung aller darauf bezüglichen Versuche und Erfahrungen und gebe nur einige seiner resumirenden Worte. Er lässt dreimal 35 und 40 und zweimal 50 Centigramme Chininsulfat in Pulverform mit einer Gummilösung nehmen und beobachtet dann wie vorher bei 15 und 20 Centigramme unter sonst gleichbleibenden Erscheinungen sowohl die physiologischen Symptome wie den durch Jod-Jodkalium im Harn bewirkten Niederschlag. „Ce résultat indique une action égale à celle qui produirait de 15 à 20 Centigrammes de sulfate acide; par conséquent, l'influence du sulfate neutre est de plus de moitié moins forte que celle du sulfate acide <sup>1)</sup>).

Aus einer Reihe von anderen Versuchen ergibt sich Seite 634 genau das nehmliche Resultat. „Par conséquent, sous le rapport de la puissance d'absorption et de la puissance d'action, la poudre du sulfate de quinine neutre est inférieure de plus de moitié au bisulfate de quinine en solution. En faisant le calcul, on trouve que 30 Centigrammes de la première n'équivalent pas à 15 Centigrammes du second;“ und Seite 637: „En résumé, la forme pulvérulente est défectueuse; elle a une action peu sûre, lente et faible; elle ne pare à rien et expose à des inconvénients. On ne doit donc s'en servir que quand la répugnance des malades est telle qu'on n'en peut employer d'autre, et alors il faut augmenter la dose d'un tiers au moins, et donner immédiatement, des boissons acides. Passable dans les cas où il n'est pas nécessaire d'administrer de fortes, elle ne peut guère servir pour les doses élevées.“

Einen anderen für die grössere Sicherheit der antipyretischen Chininwirkung wichtigen Gegenstand möchte ich hier in Erinnerung bringen, da auch ihm, wie die allermeisten klinischen Berichte darthun, nicht die gebührende Aufmerksamkeit geschenkt wird. Liebermeister hat denselben auf Grund ausgedehnter Erfahrung in die Worte zusammengefasst, „dass für die Wirkung eine grössere Opportunität besteht, wenn die Temperatur auch spontan im Sinken, eine geringere, wenn sie im Steigen begriffen ist; dass es demgemäss auf der Höhe des Fiebers im Allgemeinen zweckmässiger ist, das Chinin in den späten Abendstunden oder des Nachts anzu-

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 629.

wenden <sup>1)</sup>.“ Die einfachste Erklärung für diese Thatsachen würde ebenfalls darin zu suchen sein, dass zur Zeit der sehr energischen Verbrennung das Alkaloid sich zu rasch und in zu grosser Quantität in das pharmakodynamisch unwirksame Kerner'sche Oxydationsproduct verwandele. Ob diese Vermuthung sich bestätigen wird oder nicht, jedenfalls können nur die Angaben über Unwirksamkeit des Chinin in fieberhaften Krankheiten auf Geltung Anspruch machen, gemäss denen ein leicht verdauliches Präparat in genügenden Dosen und zur richtigen Zeit verwendet wurde. Der letztere Punkt involvirt, und es wird dies aus unseren Experimenten bestätigt, dass sehr oft überhaupt nicht viel erwartet werden kann, wenn die fiebererregende Ursache zu weit vorangeschritten, dass dagegen ein frühzeitiges Niederhalten der eben aufsteigenden aber noch nicht excessiven Temperatur bessere Aussichten gewährt. Es mag das vielleicht besonders für jene Fälle gelten, wo man aus epidemischen Gründen mit einiger Sicherheit auf die kommende Entwicklung von hochgradigem Fieber, z. B. der Scarlatina, wird schliessen können.

Erst wenn einheitlich nach solchen Gesichtspunkten verfahren wird, können Widersprüche, wie sie die neueste wissenschaftliche Literatur aufweist, ferner nicht mehr möglich werden. So möge hier nur erwähnt sein, was ein Bericht über die Typhusbehandlung auf der Abtheilung von Lindwurm im städtischen Krankenhaus zu München aussagt <sup>2)</sup>: „Wenn bei einem Typhuskranken trotz der beständigen Applicationen der Eisblasen (auf Kopf, Brust und Bauch) die Temperatur doch in einer Weise zunahm, dass eine sehr grosse Anzahl Bäder nothwendig wurde, z. B. 8—10, so brachte sehr oft eine grosse Dosis Chinin (Gr. xx-xxx) die dem Kranken sehr angenehme Wirkung hervor, dass er vielleicht mit je fünf Bädern für diesen und den nächsten Tag auskam. . . . Zahlreiche Beispiele haben Verf. davon überzeugt, dass das Chinin die Wirkung der Bäder wesentlich unterstützt. Indess hebt Verf. besonders hervor, dass nur grosse Dosen einen so sichtbaren Einfluss ausüben, wie dass die Wirkung des Chinin eine rasch vorübergehende, höchstens

<sup>1)</sup> Archiv f. klin. Medic., von Ziemssen und Zenker. Bd. 3. S. 42.

<sup>2)</sup> H. v. Böck, Beobachtungen über die Kaltwasserbehandlung des Typhus. Referirt in der Allgem. medic. Centralzeitung (Berlin, red. von Dr. Rosenthal) 5. Febr. 1870. S. 124.

36 Stunden anhaltende ist. Zu entbehren ist es nicht: einmal in sehr schweren Fällen, dann in Fällen, wo man es mit widerstrebenden Patienten zu thun hat.“

Und damit vergleiche man folgendes Urtheil <sup>1)</sup>:

„Sulf. Chinin. Die Behauptung der Nutzlosigkeit bei Typhus selbst mit intermittirendem Typus ist das Resultat einer grossen Anzahl von Beobachtungen, und ein Fall, wo der Kranke in Lösung und Pillen innerhalb fünf Tagen 88 Gr. Chinin verbrauchte, ohne einen Einfluss auf Fieber oder Milztumor wahrgenommen zu haben, möge als ein exquisiter Beleg aus vielen erwähnt sein. Dagegen ist die Wirkung gegen pyämische Prozesse unleugbar, nur müssen die Dosen hochgegriffen werden.“

Es wäre leicht, wissenschaftliche Zeugnisse beizubringen, welche nun ihrerseits die antipyretische Wirkung in der Pyämie nichts weniger wie „unleugbar“ finden. Vor Allem bietet die Therapie des Puerperalfiebers dazu Gelegenheit. Wie da jedoch eine genügende Resorption des schwerverdaulichen neutralen schwefelsauren Chinin zu Stande kommen soll, wenn der Darm meteoristisch aufgetrieben, das Zwerchfell in die Höhe gedrängt, die Entzündung über das ganze Bauchfell verbreitet ist, bleibt schwer zu begreifen. Symptomatologie und pathologische Anatomie weisen darauf hin, dass Typhus und Puerperalfieber in Wien u. s. w. wesentlich nichts anderes sind als in München und sonstwo. Die Identität der Erscheinungen setzt voraus die des Giftes. Auch die Beziehungen des Chinin zum Organismus bleiben sich wohl aller Orten gleich; höchstens hätte man an verfälschte Präparate zu denken <sup>2)</sup>. Hat der eine Beobachter Erfolge gesehen, der andere das Gegentheil, so ist nur zweierlei möglich: entweder sind dort die Fälle ungenau beobachtet oder ungenau statistisch verwerthet worden, oder man hat hier das Mittel in ungenügender und verkehrter Weise zur Anwendung gebracht. Es ist nicht Sache der theoretischen Forschung, darüber zu entscheiden.

<sup>1)</sup> Bericht der k. k. Rudolf-Stiftung in Wien vom Jahre 1868. S. 170.

<sup>2)</sup> Unlängst hatte ich Gelegenheit, ein zum Export für eine englische Coloni bestimmtes Präparat zu untersuchen, das als schwefelsaures Chinin bezeichnet war, aber nicht weniger als 72 pCt. Cinchonin enthielt.

(Schluss folgt.)