

# Archiv für pathologische Anatomie und Physiologie und für klinische Medicin.

Bd. LI. (Fünfte Folge Bd. I.) Hft. 2.

## IX.

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

Von C. Binz in Bonn.

(Schluss von S. 29.)

## II.

Prüfung der antipyretischen Thätigkeit des Alkohol in dem genannten Fieberzustande. — Chemische Analogien der Alkoholwirkung. — Verhalten beider Antipyretica zum Herzen.

Die Untersuchungen über Weingeistwirkung, welche Herrn C. Bouvier vor einiger Zeit in meinem Laboratorium beschäftigten, und die gerade auf die Beziehungen zur Bluttemperatur gerichtet waren <sup>1)</sup>, legten es nahe, den genannten Körper auch in der erhöhten Wärmebildung zu prüfen, welche der Durchschneidung des Rückenmarks zu folgen pflegt. Selbstverständlich ging ich dabei von der Ueberzeugung aus, wie beim Chinin stehe die Vorbedingung fest, dass der Alkohol auch in nicht giftigen Dosen auf die Körperfärme erniedrigend einwirke.

Bereits in der citirten ersten Arbeit brachte C. Bouvier ältere Belege für diese Anschauung bei. Sie waren früher aus verschiedenen Gründen nicht zum Durchbruch gekommen, hauptsächlich wohl desshalb nicht, weil es bei dem Mangel genauer thermometrischer Messungen der einfachen Betrachtung doch zu paradox erschien, eine abkühlende Wirkung von dem Mittel zu erwarten, das

<sup>1)</sup> Pflüger's Archiv 1869. Bd. 2. S. 370—391.

unserem subjectiven Gefühl als ganz besonders erwärmend sich kundgibt. Die alte Anschauung, der Alkohol steigere die Blutwärme, war deshalb, wenigstens unter den deutschen Aerzten und Klinikern, die herrschende geblieben.

Die Resultate Bouvier's haben die Sache in ihren Grundzügen vollständig geklärt. Zum ersten Mal ferner liegt hier der Beweis vor, dass auch das künstliche putride Fieber durch Weingeist niedergedrückt werden könne. Um die nehmliche Zeit war, wie sich durch weitere Publicationen bald herausstellte, das Thema der wärmevermindernden Wirkung des genannten Mittels mit dem nehmlichen Erfolg von anderen Seiten bearbeitet worden<sup>1)</sup>. Ganz neuerdings hat P. Ruge Untersuchungen desselben Inhaltes veröffentlicht<sup>2)</sup>.

Man konnte vielleicht noch daran denken, die Bouvier'schen Experimente am Menschen seien in ihrer Beweiskraft geschwächt durch die Möglichkeit des Einflusses der Ruhe und der normalen Schwankungen. In der zweiten Arbeit über diesen Gegenstand, die als separate Vertheidigungsschrift der ersten vorher citirten erschien, wurde auf das Klarste nachgewiesen, dass auch bei Ausschliessung jener beiden Fehlerquellen der Alkohol wie vorher temperaturerniedrigend wirkt<sup>3)</sup>.

Beim gesunden Menschen steht gegen Abend die Temperatur am höchsten. Von etwa 2 Uhr 30 Minuten an pflegt sie bis gegen 6 Uhr langsam zu steigen. Das entspricht wenigstens der Regel; es gibt aber auch Individuen von untadelhafter Gesundheit, bei denen sie stabil bleibt. Dass sie um diese Zeit bei Gesunden

<sup>1)</sup> H. Zimmerberg, Ueber den Einfluss des Alkohols auf die Thätigkeit des Herzens. Inaug.-Dissert. Dorpat 1869. (Unter der Leitung von Schmiedeberg.) — O. Neumann, Ueber die Pachymeningitis bei der chronischen Alkoholvergiftung. Inaug.-Dissert. Königsberg 1869. (Unter Mitwirkung von Leyden und Jaffé.) — A. Godfrin, De l'acool, son action physiologique, ses applications thérapeutiques. Paris 1869, chez A. Delahaye). — W. Masssein, Zur Lehre vom putriden Fieber. Centralbl. f. d. med. Wissenschaften. 9. October 1869.

<sup>2)</sup> „Wirkung des Alkohols auf den thierischen Organismus“. Dieses Archiv Bd. XLIX. S. 265. Wenn der Autor berichtet, dass bei betrunkenen Hunden der Abfall sich „über mehrere Grade C. erstreckte, in kleinen Gaben, die nicht zur Betrunkenheit führten, in der Regel nicht mehr als 0,2—0,6 C. betrug“, und ferner dieses Resultat „constant“ nennt, so muss S. 266 Z. 3 v. o. jedenfalls ein Druckfehler obwalten.

<sup>3)</sup> Ueber die Wirkung des Alkohol auf die Körpertemperatur. Bonn 1869.

jemals spontan abfällt, scheint nicht vorzukommen<sup>1</sup>). Nachdem durch einen viermaligen Versuch sich für die betreffende Versuchsperson das Erstere als zutreffend erwiesen hatte, wurde ebenso oft der Einfluss mässiger, nicht berauscheinender Dosen Weingeist geprüft. In allen acht Malen wurde vollkommene Ruhe im Bette eingehalten. Sie verhinderte in der ersten Reihe das Ansteigen um 0,1—0,2° niemals. Bei der Alkoholaufnahme erfolgte das Gegentheil, ein Abfall, welcher parallel verlief der Quantität des aufgenommenen Mittels. Er betrug

bei 25 Cem. Alkohol von 98 pCt.	0,20
- 40 - - - -	0,25
- 50 - - - -	0,40
- 80 - - - -	0,60

Es scheint das wenig; bedenkt man aber, dass die ausgebliebene Steigerung (0,1—0,2°) hinzugerechnet werden muss, dass ferner selbst ein so unbezweifeltes Antipyreticum wie das Chinin in der Gabe von 0,5—1,0 Gramm beim gesunden Menschen keinen oder nur einen sehr geringen Abfall zu Stande bringt, so wird eher das Anerkenntniss einer kräftigen Einwirkung sich herausstellen.

Mit diesen Versuchen ist dann ferner die Frage erledigt — falls dieselbe nach den mannichfachen Resultaten, die bereits vorlagen, einer weiteren und bestimmteren Erledigung überhaupt noch bedurfte —, ob auch kleine, nicht berauscheinende und nicht giftige Dosen Weingeist qualitativ den nehmlichen Effect wie starke Dosen darbieten. Wo die aufgenommene Menge des Weingeists eben hinreicht, um auf die Blutwärme thermometrisch erkennbar einzuwirken, da findet beim gesunden Menschen und Thier keine Erhöhung, sondern in der Regel eine, wenn auch geringe und rasch vorübergehende, Erniedrigung statt.

Wie von mir<sup>2</sup>) und von C. Bouvier<sup>3</sup>) früher ausdrücklich hervorgehoben worden war, sollte damit keineswegs gesagt sein, dass der Alkohol nun in Fieberkrankheiten des Menschen als Antipyreticum unbedingt verwendbar sein müsse. Die Abgrenzung und richtige Schätzung seines etwaigen Werthes auf diesem Boden be-

<sup>1)</sup> Vgl. bei Wunderlich, Eigenwärme. 1868. S. 105.

<sup>2)</sup> Berliner klin. Wochenschrift. 1869. No. 31.

<sup>3)</sup> Pflüger's Archiv Bd. 2. S. 390.

darf erst erneuter und durch das Thermometer controlirter Untersuchungen. In einigen Mittheilungen liegen brauchbare Anfänge dazu bereits vor.

So berichten Ringer und Rickards, Lancet 1866, S. 208: „Numerous observations were made to ascertain the influence of alcohol on the temperature of febrile persons. To some of the patients very large quantities of alcohol were given. To a child of twelve years old eleven ounces of absolute alcohol were given on one day. From these observations the conclusion is drawn that ordinary and extraordinary quantities of alcohol cause only a slight and temporary depression of the temperature of febrile persons, and consequently alcohol cannot bring the temperature of febrile patients to that of health. But if alcohol should be indicated by the general condition of the patient, it will also to some extent act beneficially in virtue of its power to cause some diminution of the temperature of the body. In conducting this observations the following precautions were taken: the patients were kept in bed; all the conditions were kept the same; the thermometer was kept the whole time in the axilla, and the temperature was noted every few minutes. The observations were continued many hours — in some cases during the entire day.“

In einer längeren, sehr sorgfältigen Abhandlung „Klinische Beobachtungen über Abdominaltyphus in England,“ sagt Ch. Bäumler, damals Arzt am deutschen Hospital in London, (Arch. für klin. Medicin. Bd. 3. S. 560): „Bei sehr schweren Erscheinungen der Adynamie wurde neben oder statt des Portweins Brandy (Cognac) gegeben. Nichts ist schwieriger, als über die Wirkung der Alcoholica auf einen so complicirten Zustand, wie ihn ein schwerer Typhuskranker darbietet, ein Urtheil zu fällen, eine temperatur erhöhende Wirkung kommt ihnen aber jedenfalls nicht zu.“

Als Resumé aus einer Reihe klinischer Beobachtungen, die sämmtlich mit dem Thermometer controlirt worden waren, führt A. Godfrin Folgendes an (a. a. O. S. 89): „L'alcool est surtout indiqué dans les maladies fébriles aiguës, soit dans les phlegmiasies comme la pneumonie, soit dans les fièvres intermittente, typhoïde et éruptive. Il agit directement en abaissant la température; c'est un antipyritique direct . . . il doit être administré à la dose de 100 grammes par jour au moins, si l'on veut obtenir un

abaissement notable de la température. Dans les cas pressés, il faut le donner d'un seul coup, à l'état de cognac ou de rhum purs, ou en deux fois, à dix ou quinze minutes d'intervalle. En cas de calorification exagérée, comme cela se produit dans les fièvres malignes, on doit lui préférer l'hydrothérapie qui agit plus énergiquement. De nouvelles recherches sont à faire à cet égard."

Die nachstehenden Experimente sollten wie vorher für das Chinin so auch für den Alkohol lediglich die Frage erörtern, ob seine wärmeerniedrigende Wirkung hervorragend auf eine Irritation des wärmehemmenden Nervencentrums zu beziehen sei. Dass der Alkohol im ersten Stadium seiner Wirkung die Centren im Allgemeinen erregt, bedarf keines Beweises mehr. So wäre es ganz folgerichtig, zu schliessen, auch das genannte Hemmungsnervensystem sei diesem Einfluss unterworfen. Der Gang, den die experimentelle Prüfung unter Ausscheidung jenes Systems zu nehmen hatte, war im Wesen derselben wie von der bisherigen Versuchsreihe beschrieben.

### VIII. Versuch.

Junger Bastardschäferhund von 11 Kilogram. Wird nach der Operation, die ohne besondere Blutung vor sich geht, gut in Watte eingehüllt. Die Temperatur, wegen der enormen Unruhe des Thieres vorher nicht gemessen, zeigt nunmehr 37,2.

Zeit.	Temp.	Puls.	Resp.	Kasten.		Bemerkungen.
Uhr Min.						
10 45	37,2	—	22	20		
11	36,8	120	22	22		
11 15	36,8	140	18	22		Ruhige Narkose noch v. Morphin herrührend.
11 30	37,0	140	20	22		120 Cem. Milch von 36° vermittelst der
11 45	37,2	132	20	22		Schlundsonde.
12	37,4	140	20	22		
12 15	37,5	140	18	22		
12 30	37,7	140	20	24		Um 12 Uhr 32 Min. Alkohol 20 Cem.
12 37	38,3	—	25	24		mit ebensoviel Wasser.
12 42	38,5	—	—	22		
12 50	38,7	—	—	22		Um 12 Uhr 50 Min. Alkohol wie vorher.
1	38,9	154	29	23		
1 10	38,95	148	22	21		
1 20	38,95	150	23	21		
1 30	38,8	156	24	21		
1 40	38,7	144	35	21		Puls sehr kräftig.
1 50	38,6	154	33	22		
2	38,6	144	33	21		
2 10	38,6	138	26	22		
2 20	38,6	144	34	22		
2 30	38,65	142	22	23		

Zeit.	Temp.	Puls.	Resp.	Kasten.	Bemerkungen.
Uhr Min.					
2 40	38,7	146	30	22	
2 50	38,8	142	22	23	
3	38,9	146	28	21	
3 10	38,95	160	36	21	
3 20	38,95	146	28	21	
3 30	38,95	144	36	21	
3 45	38,7	152	29	21	
4	38,65	150	40	21	
4 15	38,6	152	42	22	
4 30	38,9	148	42	22	
4 45	39,1	152	24	22	
5	39,3	150	24	22	
5 15	39,5	160	24	22	
5 30	39,6	178	48	22	
5 45	39,8	150	34	22	
6	40,0	—	—	—	
6 15	40,0	162	62	21	
6 30	40,0	167	62	21	
6 45	39,5	160	62	22	
7	39,1	144	64	22	
7 15	38,8	176	60	22	
7 30	38,6	150	56	22	
7 45	38,4	160	58	22	
8	38,4	160	60	22	
8 15	37,8	148	60	22	
8 30	37,6	148	60	22	

Mit der Absicht, das Ende des Thieres rasch herbeizuführen, werden um 8 Uhr 35 Min. 50 Cem. Alkohol mit ebensoviel Wasser injicirt. Nach etwa 20 Minuten fängt die Athmung an aussetzend und schnappend zu werden, der Herzstoss ist kaum zu fühlen. Das Thier verendet um 9 Uhr ohne eine Spur von Krampf zu zeigen. Die Blutwärme war um 9 Uhr 37,3.

Der Kasten wird geschlossen, das Thermometer ist im Rectum befestigt. Die Zimmerwärme ist 20° C. Am folgenden Morgen, nach einer milden Spätsommernacht, zeigt das Maximumthermometer 37,4.

Die Section, 14 Stunden nach dem Tode, ergibt: Bedeutende Starre. Nirgends ein Anfang der Fäulniß. Das Blut allenthalben gut geronnen. Die Leber normal, die Milz klein, fest, von heller Farbe, keine sichtbaren Follikel. — Das untere Halsmark bis auf einen kleinen mit Extravasat durchzogenen etwa  $\frac{1}{2}$  Linie breiten Streifen der vorderen Stränge glatt durchschnitten.

Der Verlauf dieses Versuches ist klar genug, um einer ausführlicheren Epikrise nicht zu bedürfen. Ich möchte besonders auf die gegen 12 Uhr eingetretene energische Steigerung der Temperatur hinweisen. Die erste Reaction auf den Alkohol trat etwa 30 Min. nach dessen Aufnahme ein, sie dauerte bis gegen halb fünf Uhr,

also  $3\frac{1}{2}$  Stunde. Im weiteren Verlauf ist besonders das Ausbleiben der gewöhnlichen postmortalen Steigerung von charakteristischer Wichtigkeit.

#### IX. Versuch.

Kräftiger Dachsbastard von ungefähr 11 Kilogramm. Die Normaltemperatur ist 38,6. — Wird um 10 Uhr 45 Min. in den gut erwärmten Kasten gelegt, nachdem die Operation ohne Störung eben beendet worden.

Zeit.	Temperatur.	Puls.	Athmung.	Kastenwärme.	Bemerkungen.
Uhr Min.					
11	38,1	108	16	28	
11 15	38,2	—	—	29	
11 30	38,3	—	—	28	
12	38,4	92	13	29	
12 15	38,5	—	—	29	
12 30	38,7	—	—	29	
12 45	39,0	98	—	28	Um 12 Uhr 45 Min. Alkohol 20 Ccm. mit 40 Wasser.
1	39,2	132	20	30	
1 15	39,5	—	—	29	
1 30	39,6	—	—	29	Um 1 Uhr 20 Min. Alkohol wie vorher.
1 45	39,9	—	—	29	
2	40,0	130	22	29	Um 2 Uhr 20 Min. Alkohol wie vorher.
2 15	40,1	—	—	29	
2 30	40,0	—	—	29	

Um 2 Uhr 42 Min. erfolgt der Tod genau in derselben Weise wie im Versuch VIII. Die Section der Wirbelsäule ergab vollständige Trennung des Halsmarkes dicht vor dem ersten Brustwirbel.

Der Alkohol blieb in diesem Fall ohne deutlichen Einfluss. Die Ursache davon ergibt sich aus dem Vergleich mit den übrigen Versuchen und auch mit den Erfahrungen, die bereits für das Chinin constatirt worden sind. Keines von beiden Mitteln kann seine antipyretische Kraft innerhalb der ihm möglichen Grenzen seiner Dosirung geltend machen, wenn die Vorbedingungen der Fiebererregung zu sehr überwiegen. Dies geschah hier durch die hochgradige Erwärmung des Kastens.

#### X. Versuch.

Weiblicher Spitz von 8 Kilogramm, dichtbehaart; 40,0 Normaltemperatur. Wird an den Hinterextremitäten und am Rumpf vollständig gelähmt um 11 Uhr 15 Min. in den Wärmekasten gebracht.

Zeit.	Temp.	Puls.	Resp.	Kasten.	Bemerkungen.
Uhr Min.					
11 30	39,4	—	—	22	
11 45	39,0	—	—	25	
12	39,1	—	—	25	
12 15	39,2	160	36	24	Sehr unruhig. Krämpfe der Vorderextremität. Krampfhaftes Athmen. Muskelzucken im Gesicht.
12 30	39,1	—	—	24	Um 12 Uhr 20 Min. Alkohol 15 Ccm. mit 35 Wasser. Das Thier wird bald dar- nach ganz ruhig.
12 45	39,4	—	—	24	Um 12 Uhr 50 Min. Alkohol wie vorher.
1	39,3	196	26	23	
1 15	39,2	—	—	24	
1 30	39,1	160	21	24	
1 45	38,9	—	—	23	
2	38,8	—	—	23	
2 15	38,7	208	24	24	
2 40	38,6	—	—	23	
2 50	38,4	—	—	23	
3	38,5	—	—	23	Um 3 Uhr Alkohol wie vorher.
3 15	38,4	—	—	25	
3 30	38,4	160	28	23	
3 45	38,5	—	—	24	
4	38,6	—	—	24	
4 15	38,5	—	—	24	
4 30	38,4	120	32	23	
4 45	38,5	—	—	23	
5 10	39,0	—	—	23	
5 30	39,0	—	—	23	
5 45	38,7	—	—	23	
6	38,5	—	—	23	
6 15	38,3	—	—	24	
6 30	38,4	—	—	23	
6 45	38,4	—	—	25	
7	38,1	—	—	25	
7 15	37,9	144	32	24	Der Puls und Herzstoss deutlich und kräftig, ebenso die Respiration tief und regelmässig.
7 30	37,4	—	—	25	
7 45	37,1	—	—	25	
8	36,6	144	22	25	
8 15	36,2	—	—	25	
8 30	36,2	—	—	25	
8 45	36,0	—	—	25	
9	35,8	146	18	25	
9 15	35,7	—	—	25	
9 30	35,6	144	18	25	100 Ccm. warme Milch mit der Schlund- sonde beigebracht.
9 45	35,7	142	18	22	
10	35,5	—	—	23	
10 15	35,5	—	—	24	
10 30	35,3	144	20	25	Puls und Respiration von derselben Be- schaffenheit wie vor $3\frac{1}{2}$ Stunden.
10 45	35,0	140	20	25	
11	35,1	144	20	25	
11 15	35,1	144	22	25	
11 30	35,3	144	22	25	

Das Thier ist sehr ruhig, halb schlafend. Nachdem es gut mit Watte bedeckt worden ist, wird das Maximumthermometer eingelegt und der Kasten bis auf die

Ventilationsöffnungen geschlossen. Die Nacht ist sehr milde, das Zimmer nach der Sonnenseite gelegen anhaltend hoch temperirt.

Am folgenden Morgen liegt der Hund rubig im Kasten und ist vollständig wach. Seine Maximalwärme im Rectum während der Nacht war 36,3. — Die weitere Beobachtung ergibt nun:

Zeit.	Temp.	Puls.	Resp.	Kasten.	Bemerkungen.
Uhr Min.					
8 30	36,3	—	—	20	
9 30	36,1	142	24	27	
9 45	36,4	—	—	27	
10	37,3	144	28	26	
10 15	37,6	—	—	27	
10 30	37,9	—	—	25	
10 45	38,1	—	—	23	
11	38,3	142	24	26	Erhält 80 Cem. warme Milch. Die Watte, welche am Abend aufgelegt worden war, bleibt.
11 15	38,6	—	—	26	
11 30	38,8	—	—	25	
11 45	38,9	—	—	26	
12	39,1	146	32	26	
12 15	39,2	—	—	27	
12 30	39,4	—	—	27	
12 45	39,7	—	—	25	
1	39,7	146	28	24	
1 15	39,6	—	—	25	
1 30	39,6	—	—	25	
1 45	39,7	—	—	25	
2	39,8	150	28	25	
2 15	39,9	—	—	25	
2 30	40,0	—	—	25	Um 2 Uhr 30 Min. Alkohol 20 Cem. mit
2 45	40,3	—	—	29	50 Wasser.
3	40,7	—	56	28	Der Puls ist wegen heftiger Unruhe des
3 15	40,9	—	—	29	Oberkörpers nicht zu zählen.
3 30	41,5	176	104	30	Um 3 Uhr 10 Min. Alkohol wie vorher.
3 45	41,9	—	—	28	
4	42,1	—	176	30	Um 4 Uhr 5 Min. ebenso.
4 15	42,2	—	—	27	
4 30	42,1	—	—	27	

Um 4 Uhr 33 Min. erfolgt der Tod, ohne Krämpfe, wie in den vorhergehenden Versuchen. Das Maximumthermometer wird eingelegt, durch ein ungünstiges Zusammentreffen verschiedener Umstände jedoch die spätere Notirung verhindert.

Die Section,  $1\frac{1}{2}$  Stunden später, ergab: Das Halsmark links vollständig durchschnitten, rechts zu ganz Dreiviertel. Der nicht durchschnittene kleine Theil, der dem Rücken des hier verwendeten einschneidigen Scalpells entspricht, ist gequetscht.

Wenn irgendwo so liegt es in diesem Versuche klar zu Tage, dass es keiner tödtlichen Gaben Weingeist bedarf, um auch bei Ausschluss des Wärmehemmungscentrum die beginnende Fieberhitze herabzudrücken. Am ersten Tage war die letzte Dosis um 3 Uhr gegeben worden. Es trat ein Rausch ein, der bis zum Anfang

des folgenden Tages dauerte, dann aber vollständiger Besinnlichkeit wich. Auch das Gleichbleiben von Puls und Atemung durch ganze Stunden ist bemerkenswerth, ebenso die Nutzlosigkeit des Alkohol zu der Zeit, wo die Energie des neu entwickelten Fiebers dies seinem Höhepunkt näherte (2 Uhr 30 Min. am zweiten Tag).

Ich suchte nun die Wirkung des Chinin mit der des Alkohol zu verbinden, weil sich möglicherweise von der gleichzeitigen Thätigkeit beider Körper ein vermehrter Effect erwarten liess, ähnlich so, wie dies von der Anwendung kühler Bäder und intercurrierender Chinindarreichung bekannt ist.

#### XI. Versuch.

Bastardrattenfänger von 6 Kilogramm und 38,5 Normaltemperatur. Bleibt nach der Operation mit Watte bedeckt gegen 30 Min. im unerwärmten Kasten liegen. Um 11 Uhr 15 Min. wird mit gelinder Erwärmung begonnen.

Zeit.	Temp.	Puls.	Resp.	Kasten.	Bemerkungen.
Uhr Min.					
11 30	35,7	—	20	22	
11 45	35,3	—	—	25	
12	36,9	—	—	25	
12 15	37,3	—	—	24	
12 30	37,4	120	16	24	
12 45	38,0	—	—	24	
1	38,2	—	—	23	
1 15	38,5	—	—	24	
1 30	39,0	84	17	24	
1 45	39,0	—	—	23	
2	38,9	—	—	23	
2 15	39,2	—	—	25	
2 30	39,5	96	22	24	Um 2 Uhr 33 Min. Chinin 0,2 in 10 Ccm. Alkohol und 30 Wasser.
2 45	39,2	—	—	23	
3	39,5	—	—	23	
3 15	39,8	—	—	25	
3 30	39,9	116	48	23	Um 3 Uhr 25 Min. ganz ebenso.
3 45	40,2	—	—	24	
4	40,5	—	—	24	Um 4 Uhr Alkohol 20 Ccm. mit 50 Wasser.
4 15	39,9	—	—	24	
4 30	39,5	126	88	23	
4 45	39,3	—	—	23	
5	39,1	—	—	23	
5 30	38,6	—	—	23	
5 45	38,6	—	—	23	
6	38,6	—	—	24	

Um 6 Uhr 5 Min. erfolgt das Ende unter den Erscheinungen der directen Herz- und Respirationslähmung, ganz ohne Krämpfe. Das Thermometer zeigte 10 Minuten später 38,3 und stieg in den nächsten 4 Stunden nicht höher.

Die Section (nach 4 Stunden) ergab totale Trennung des untersten Halsmarkes. — Das Herz weit in der Diastole. Ueberall Gerinnsel. Die Milz derb.

Die antipyretische Wirkung tritt hier nur so vorübergehend auf, dass daraus allein sich kein Anhalt für eine Beurtheilung ihres Zustandekommens ergeben würde; denn der von 4 Uhr beginnende starke Abfall kann nicht dahin gerechnet werden, weil er wahrscheinlich nur der Anfang tödtlicher Lähmung war. Ein besonders gearteter Einfluss der gleichzeitigen Verabreichung beider Arzneikörper ist nicht vorhanden. Von positivem Werth ist das Ausbleiben irgend einer postmortalen Temperatursteigerung.

### XII. Versuch.

Kräftiger dickwolliger Spitz. Erhält nur Chloroform, kein Morphin. Durchschneidung des Halsmarkes unter dem letzten Wirbel. Geringe Blutung. Temperatur vor der Operation, nachdem schon lange fest aufgebunden: 39,4. Gleich nachher 38,1.

Zeit.	Temp.	Pols.	Resp.	Kasten.	Bemerkungen.
Uhr Min.					
10 40	38,1	—	—	17	Gut mit Watte bedeckt.
11	38,1	—	10	22	Sehr unruhig mit Kopf und Vorderfüßen.
11 15	38,1	—	12	22	Beisst wild um sich. An Rumpf u. Hinterfüßen total gelähmt. — Um 11 Uhr 20 Min. subcutan 8 Cem. Alkohol von 98 pCt. —
11 35	38,7	—	—	20	Um 11 Uhr 45 Min. 15 Cem. Alkohol mit 25 Wasser d. d. Magen, ebenso um 11 Uhr 55 Min.
12 5	39,0	—	15	23	Fest schlafend.
12 15	39,1	150	17	23	Um 12 Uhr 20 Min. Alkohol 20 Cem.
12 30	39,2	150	20	22	mit 20 Wasser.
12 45	39,2	150	22	22	Athemzüge seicht aber regelmässig. Puls stets kräftig.
1	39,3	160	34	23	
1 15	39,0	168	36	24	
1 30	39,1	158	40	23	
1 45	39,2	172	39	24	
2	39,2	160	43	24	
2 15	39,3	160	50	24	
2 30	39,4	172	50	23	
2 45	39,4	160	52	24	
3	39,4	160	56	24	
3 15	39,4	160	50	23	
3 30	39,4	160	54	23	
3 45	39,4	166	45	24	
4	39,6	166	48	24	
4 15	39,5	160	52	23	
4 30	39,6	160	54	24	
4 45	39,7	160	52	24	
5	39,8	170	60	25	Andauerd in tiefem Schlaf. Um 5 Uhr werden 80 Cem. Wasser von 10°C. in den Magen gespritzt. — Seit 5 Uhr 15 Min. wird
5 15	39,8	168	60	23	
5 30	39,8	176	46	25	

Zeit.	Temp.	Puls.	Resp.	Kasten.	Bemerkungen.
Uhr Min.					
5 45	39,9	160	30	24	
6	40,0	162	60	23	
6 15	40,0	160	60	23	
6 30	40,1	160	70	23	
6 45	40,2	160	65	23	
7	40,1	160	70	23	
7 15	40,0	160	40	23	
7 30	40,0	160	40	23	
7 45	40,1	160	56	23	
8	40,0	176	36	23	
8 15	39,9	160	70	23	
8 30	39,9	160	50	23	
8 45	39,8	160	56	21	
9	39,8	160	66	24	Um 8 Uhr 45 Min. Sinken der Kastenwärme auf 21°, worauf vorübergehende Erwärmung mit der Flamme.
9 15	39,9	168	70	24	
9 30	40,0	168	66	24	
9 45	40,2	160	56	23	
10	40,1	160	70	22	Um 9 Uhr 45 Min. Erbrechen wässriger nicht nach Alkohol riechender Flüssigkeit. — Injection von 40 Cem. Wasser mit 2 Tr. conc. Salzsäure.
10 15	40,0	160	70	22	Um 10 Uhr 15 Min. wurde die Flamme für einige Minuten untergesetzt, woraus dann die Steigerung auf 25° resultierte.
10 30	40,1	160	30	25	
10 45	40,3	160	70	25	
11	40,3	168	60	23	Das Thier fortwährend sehr ruhig. Die Augenlider reagiren beim Berühren sehr gut, auch der Schwanz beim Einführen des Thermometers. Letzteres hatte vorher stundenlang nicht stattgefunden.
11 15	40,5	168	56	24	
11 30	40,5	160	60	22	Um 11 Uhr 20 Min. Injection von 20 Cem. Alkohol mit 60 Wasser, was aber einige Minuten nachher zusammen mit bräunlichem Schleim wieder erbrochen wurde.

Der Kasten wurde an der einen Seite offen etwa 3 Meter von einem mässig erwärmten und für die ganze Nacht mit Brennmaterial versehenen Ofen entfernt aufgestellt. Das betreffende Zimmer selbst ist inmitten anderer gelegen und besitzt eine ziemlich constante Temperatur. In dem Rectum wurde ein Maximumthermometer befestigt.

Am folgenden Morgen 6 Uhr war das Thier noch am Leben. Kurz nachher machte es einige heftige krampfhafte Bewegungen und verendete. Die Temperatur des Kastens betrug etwas später 17° C. Das Maximumthermometer zeigte um 8 Uhr 41,6° C.

Die Section, um 10 Uhr angestellt, ergab als für den Versuch bemerkenswerth: Allgemeine Todtenstarre. Das Halsmark an besagter Stelle zu Dreiviertel ganz getrennt, das andere Viertel zum Theil zerquetscht (die Operation war auch diesmal mit einem einschneidigen Scalpell ausgeführt worden, die nicht durchschnittenen Partie entspricht der stumpfen Seite). — Die Magenschleimhaut geschwollen, hyperämisch, stark gerunzelt, vielfach ecchymotisch, allenthalben mit glasigem, neutral

reagirendem Schleim bedeckt. Der Inhalt besteht aus 52 Cem. braungefärbter zäher Flüssigkeit. — Die Blase strotzend gefüllt mit trübem, stark riechendem und intensiv sauer reagirendem Harn.

Es schien mir wichtig den Harn auf die Anwesenheit von Weingeist zu prüfen. Zur Entfernung etwaiger Kohlensäure wurde ein Theil mit gebranntem Kalk versetzt, filtrirt und in das Geisler'sche Vaporimeter gebracht. Das Instrument zeigte keine Spur von dem gesuchten Körper an, während eine Controle — ein kleiner Tropfen Weingeist dem 3 Cem. haltenden Recipienten zugesetzt — sich sofort mit 0,7 Volumprocent auswies. Die grössere Hälfte des Harns mischte ich mit verdünnter Schwefelsäure und destillirte. Die zuerst übergehenden Cubikcentimeter wurden nun nach zweierlei Methoden auf Alkohol untersucht; mit doppelchromsäuerigem Kali und concentrirter Schwefelsäure und ferner nach Lieben mit freiem Jod und Natronlauge. Beidemal trat eine deutliche aber trotz der grossen Concentration des untersuchten Objectes schwache Reaction ein, Bildung von grünem Chromoxyd in dem einen, von gelbem, krystallinischem Jodoform in dem anderen Fall. Diese Reactionen lassen sich jedoch, wie bekannt, wenn nicht ausserdem noch besondere Maassnahmen getroffen werden, auf anderweitige organische Verbindungen beziehen. Es hatte hier keinen Zweck, das weiter zu verfolgen. Jedenfalls war höchstens nur eine schwache Spur Alkohol vorhanden.

Der Mageninhalt wurde mit Kalk versetzt, filtrirt und ebenfalls im Vaporimeter untersucht. Es ergab sich ein Alkoholgehalt von 0,51 Volumprocent, was einem Gehalt des Ganzen von etwas über 0,2 Cem. entspricht.

Das Ergebniss dieses Versuches ist abermals klar genug, wenn auch nicht in gleichem Maasse, wie beim vorvorigen Mal. Unter sehr günstigen Bedingungen zur Wärmebildung von 11 Uhr 15 Min. an steiles Aufsteigen der Curve, Einschränken desselben durch die ersten Dosen Weingeist, Herabdrücken durch die folgenden. Die Gesamtdosis war bedeutend, aber in keiner Weise das Leben bedrohend. Das zeigt besonders der gleichmässige Gang des Pulses während der ganzen Versuchszeit, der auch in seiner Qualität keine merkbare Abweichung darbot, sowie ferner das Aufhören des Rausches in den letzten Stunden der Beobachtung. Das Verenden unter Krämpfen (man vgl. Versuch VIII, IX, X und XI) sowie das

späte Verenden selbst, erst 18 Stunden nach der Aufnahme des Alkohol, weisen ebenfalls darauf hin, dass das Eintreten des Todes mit dem Alkohol nichts zu thun hat. Im Gegentheil, wenn man die Versuche der ganzen Reihe mit No. XI und XII vergleicht, so wird man eher zu der Anschaung gedrängt werden, dass die lange Dauer des Lebens nach der eingreifenden Operation in diesen beiden Malen viel eher gerade der Einwirkung des Alkohol zuzuschreiben ist.

Die äusserst geringe Menge, man kann wohl sagen die Abwesenheit des Alkohol im Harn deutet darauf hin, dass derselbe im Blut rasch zerlegt worden war. Im Magen fand sich nur mehr ein Minimum vor, das wohl von der letzten zum grössten Theil sofort erbrochenen Dosis herrührte, die wegen des hochgradigen Katarrhes nicht resorbirt wurde. Wie energisch der Weingeist vom Blut zerlegt wird, ist mannichfach gezeigt worden. So berichtet Frerichs: „Ein erwachsener, an Spirituosen gewöhnter Mann nahm im Verlauf von einer Viertelstunde 200 Ccm. Alkohol mit 100 Wasser. Die ausgeatmte Luft wurde zwei Stunden lang in einem Kühlapparat condensirt. Sie enthielt nur Spuren von Alkohol, der gelassene Harn gar keinen <sup>1)</sup>). Und Buchheim hat dargethan, dass frisches gesundes Blut zugesetzten Weingeist in nicht unerheblicher Quantität schon ausserhalb des Körpers so verändert, dass man nur mehr einen Theil davon wieder auffinden kann <sup>2)</sup>). Eine Steigerung solcher Effecte bei Fieberwärme und innerhalb des Kreislaufes kann deshalb nicht auffallend erscheinen. Zum Theil wohl erklärt sich hieraus die bekannte Toleranz Schwerfieberkranker gegen starke Dosen Weingeist, die von einer grossen Zahl Beobachter übereinstimmend berichtet wird <sup>3)</sup>).

<sup>1)</sup> Handwörterbuch der Physiologie. Bd. 3. S. 808.

<sup>2)</sup> Archiv der Heilkunde. 1866. S. 124 (Unter Beteiligung von Schulinus und Sulzynski).

<sup>3)</sup> Vgl. Anstie, Stimulants and Narcotics, their mutual relations. London 1864. p. 439. Besonders wichtig für die Wirkung des Alkohol ist hier eine Krankengeschichte über „severe erysipelas of the head and face“, in welchem „with obvious benefit and without the least symptom of intoxication“ einem 43jährigen Mann täglich 24 Unzen Cognac gegeben wurden. Der Fall dreht sich hauptsächlich um die Frage nach der Anwesenheit des Alkohol im Harn unter solchen Umständen. Nur ein kleiner Theil wurde wiedergefunden.

Als allgemeines Resultat dieser Versuche ergibt sich für den Alkohol noch deutlicher wie früher für das Chinin, dass seine antipyretische Wirkung zu Stande kommen kann bei Ausschluss des moderirenden Wärmezentrum, dass also jedenfalls ein auf dieses ausgeübter Reiz nicht die nothwendige Vorbedingung seiner Thätigkeit ist.

Eingangs dieser Arbeit habe ich Gründe besprochen, welche bei der Wirkung des Chinin in weitem Umfang auf directe chemische Beeinflussung der Oxydation in Säften und Geweben hinweisen. Wie es scheint, liegt dieser Hinweis für den Alkohol noch klarer vor. Knüpfen wir zunächst an unsere Versuchsreihe an.

Wo man bisher bei dem Normalversuch (I und II) oder auch in entsprechenden klinischen Fällen die postmortale Wärme gemessen hat, stets fand sich eine beträchtliche Steigerung. In den Alkoholversuchen war davon zweimal keine Spur, eher das Gegentheil zu gewahren (zweimal wurde nicht darauf geachtet, einmal war zur Zeit des Verendens die Weingeistwirkung längst vorbei). Auch beim Chinin sahen wir diese Wärmehemmung, wenn auch weniger energisch.

Diese Zahl von beweisenden Beispielen ist allerdings nicht gross, der Unterschied aber ist beidemal (Vers. VIII und XI) so schlagend, dass man wohl annehmen darf, man habe es hier mit keinem Zufall zu thun. Ich theile die experimentell begründete Ansicht von Ackermann<sup>1)</sup> und von Valentin<sup>2)</sup>, dass die postmortale Wärmebildung vor Allem aus der Fortdauer der vitalen wärmebildenden Prozesse auch nach Aufhören des Herzschlages entspringe, dass gerade in Folge verminderter Wärmeabgabe, besonders durch die Haut, die Production noch für einige Zeit ein Uebergewicht geltend mache. Fand nun ungeachtet aller günstigen Bedingungen in VIII und XI dies nicht statt, so lässt sich sein Ausbleiben nur einer directen Einwirkung des noch vorhandenen Weingeists oder seiner Verbrennungsproducte<sup>3)</sup> auf die wärmebildenden Vorgänge zuschreiben. Das moderirende Wärmezentrum war von vornherein ausgeschlossen<sup>4)</sup>; das immer noch sehr hypothetische wärmeer-

<sup>1)</sup> Archiv f. klin. Med. Bd. 2. S. 359. <sup>2)</sup> Dasselbst Bd. 2. S. 200.

<sup>3)</sup> Besonders an die Kohlensäure wird man gemäss den Resultaten von Kerner, Pflüger's Archiv Bd. 2. S. 150 denken müssen.

<sup>4)</sup> Der etwaige Einwand, das Rückenmark sei nicht immer ganz durchschnitten gewesen, würde schon deshalb hinfällig sein, weil in Bezug auf die Entstehung des Fiebers stets ein voller Effect vorhanden war.

zeugende Nervencentrum könnte nicht wohl anders als nur während des Lebens aktiv gedacht werden; von Herabsetzung des Druckes im arteriellen System, welche wie wir später hören, die Temperatur wahrscheinlich ändert, kann in einem todten Körper natürlich keine Rede mehr sein. Es bleibt nach dem jetzigen Stand unserer Kenntnisse einzige die Behinderung chemischer Vorgänge durch den Alkohol unmittelbar übrig.

Anderweitige Thatsachen bieten hierfür manchen positiven Anhalt. Ich habe früher bereits auf die eudiometrischen Untersuchungen von G. Harley hingewiesen. Unter mehreren anderen Stoffen prüfte er auch den Alkohol in seiner Beziehung zum Blut und den respiratorischen Gasen und fand, dass ihm die Eigenschaft zukommt, im Blut die Bildung von Kohlensäure und die Aufnahme von atmosphärischem Sauerstoff beträchtlich herabzusetzen. Das Resultat eines Versuches, mit dem, wie Harley angibt, eine Reihe anderer übereinstimmt, zeigt dies auf das Deutlichste <sup>1)</sup>). Ich übergehe hier die Anordnung der Experimente, weil ich dieselbe schon früher (dieses Archiv Bd. XLVI., S. 156) mitgetheilt habe <sup>2)</sup>). Hier nur die gefundenen Zahlen:

Luft mit Ochsenblut geschüttelt zeigte nach 24 Stunden an Procenten:

$$O = 10,58 \quad CO_2 = 3,33 \quad N = 86,09;$$

mit dem gleichen Blut, worin 5 pCt. Alkohol, ebenso behandelt:

$$O = 16,59 \quad CO_2 = 2,38 \quad N = 81,03.$$

Es ist nicht zu erwarten, dass lebendes Blut sich viel anders verhalte, um so weniger, als wir sehen, dass der lebende Gesamtorganismus nach Alkoholaufnahme ganz dasselbe Endresultat leistet.

Gleich Prout hat auch Vierordt gefunden, dass die Kohlensäureexcretion selbst nach mässigem Genuss von spirituosen Getränken absolut und relativ vermindert wird. Es wurde dabei auch die Erfahrung bestätigt, dass die während der Verdauung eintretende Vermehrung der Kohlensäureexcretion durch Spirituosen sich erheblich beschränkt zeigt <sup>3)</sup>). Sodann hat Böcker das Nehmliche dargehan. Der Alkohol verhindert nach ihm, und zwar in durchaus nicht giftigen Dosen, die relative wie absolute Menge der ausgeat-

<sup>1)</sup> Vgl. in der Originalarbeit S. 689.

<sup>2)</sup> Zeile 3 v. u. muss es statt 100 Theilen 100 Volumprocenten heissen.

<sup>3)</sup> Vgl. Lehmann, Physiol. Chemie. 1853. Bd. 3. S. 317.

meten Kohlensäure „in sehr bedeutendem Grade“ <sup>1)</sup>). Die ausführlichen Versuche von W. A. Hammond hatten das gleiche Ergebniss <sup>2)</sup>). Ausser für den Harnstoff weisen sie auch für die Harnsäure und andere Excrete eine Verminderung nach. In neuerer Zeit hat Berg in Dorpat auf Vogel's Veranlassung dieselbe Frage bearbeitet. Nach ihm wird bei Alkoholgenuss in der Zeiteinheit, falls die Tiefe und Frequenz der Athemzüge dem Athembedürfniss überlassen bleibt, weniger an relativer  $\text{CO}_2$  durch die Lungen ausgeschieden, als wenn kein Alkohol genossen wurde. Die absolute  $\text{CO}_2$ -Menge steigt zwar zuerst, fällt dann und steigt später wiederum. Das erste Steigen aber, vielleicht nur eine Folge der vorübergehend erhöhten Pulsfrequenz, geht rasch vorüber, das Stadium des absoluten Sinkens hält mehrere Stunden an, und das Wiederansteigen ist einfach der Effect des nach Verbrennung des Alkohol wieder hergestellten Normalzustandes <sup>3)</sup>.

Vom Harnstoff, diesem verhältnismässig so sauerstoffreichen Körper, gilt dasselbe wie von der Kohlensäure. Seine Bildung wird durch Mischen des kreisenden Blutes mit mässigen, nicht vergiftenen Gaben Weingeist um ein Auffallendes vermindert, was schon Böcker und Hammond in den eben citirten Untersuchungen dargethan. Mit dieser Verminderung zweier Hauptprodukte der thierischen Verbrennung geht eine Verlangsamung des gesamten Stoffwechsels einher, deren Ausdruck das geringere Nahrungsbedürfniss und die stärkere Fettansammlung in den Geweben ist.

Weiter sehr geeignet, um uns über die Beziehungen des Alkohol zu den Umsetzungsprozessen im Organismus Anhaltspunkte darzubieten, ist sein Einfluss auf die Thätigkeit von Fermenten, durch welche eine Uebertragung und molekuläre Bindung des atmosphärischen Sauerstoffs zu Stande kommt oder dieser sonst in directer Weise sich betätigkt. Es liesse sich eine grosse Anzahl solcher Vorgänge heranziehen. Hier nur die Skizzirung einiger wenigen.

Der Gerbstoff zerlegt sich wie bekannt unter Aufnahme von 4 Mol. Wasser — der sauerstoffreichsten gesättigten Verbindung, die wir haben — in Gallussäure und Zucker. Nach den Untersuchungen von van Tieghem geschieht dies nur bei freiem Zutritt

<sup>1)</sup> Beiträge zur Heilkunde. Crefeld 1849. Bd. I. S. 240—255.

<sup>2)</sup> Ref. in Schmidt's Jahrbüchern Bd. 94. S. 281.

<sup>3)</sup> Archiv für klinische Medicin. Bd. 6. S. 375.

der Luft und der in ihr enthaltenen Sporen <sup>1)</sup>). Der ganze Prozess verläuft unter Bildung eines dichten Myceliums. Giesst man, wenn dies sich ordentlich entwickelt hat und die Flüssigkeit gleich vielen oxydirtten organischen Körpern braun geworden ist, nunmehr ab und versetzt damit etwas Leimlösung, so erhält man keine Fällung mehr, weil alle Gerbsäure verschwunden ist. Durch anfänglichen Zusatz jedoch einer kleinen Quantität Alkohol kann man die unter Mitwirkung des Sauerstoffs geschehende Zerlegung leicht hindern. Eine solche Tanninsolution hält sich unverändert schwachgelb und klar oder ändert sich, wenn der Zusatz gegenüber den anderen Agentien, wozu in erster Reihe auch die Temperatur gehört, zu unbedeutend war, dann doch viel später als ein Controlpräparat.

Noch klarer liegen die Beziehungen bei der Essiggährung vor. Lässt man sie unter dem Einfluss des Mycoderma aceti vor sich gehen, so geschieht das bekanntlich dadurch — was auch von Liebig zugegeben wird <sup>2)</sup> —, dass der Pilz die Uebertragung des Sauerstoffs der Luft auf den diluirten Weingeist vermittelt. Es entsteht eine einfache Oxydation des Alkohol, deren Resultat die Säure ist. Diese Oxydation aber ist nur möglich, wenn die Menge des Wassers ganz bedeutend überwiegt. Zusatz von weiterem Alkohol hindert die bereits begonnene Verbrennung sofort.

Gewissen Vorgängen aus der Pathologie des thierischen Körpers am nächstlen steht die Fäulnissgährung. Sie ist unter den gewöhnlichen Umständen stets ein Oxydationsvorgang. Der Sauerstoff der Luft nimmt an ihr einen ganz bestimmten bedingenden Anteil. Betrachten wir die Fäulniss einer bekannten thierischen Flüssigkeit, des Harns. Frischer Harn in einem ganz damit angefüllten reinen Glasgefäß kann monatelang sich unzersetzt erhalten. Ist das Glas jedoch zum Theil mit Luft gefüllt, so wird der Sauerstoff absorbirt und eine entsprechende Menge Harnstoff in Ammoniak und Kohlensäure umgewandelt. Die weitere Zersetzung hat damit eine Grenze und beginnt erst mit der Erneuerung des Sauerstoffs wieder. Mit der Zersetzung des Harnstoffs geht die Oxydation der gefärbten Harnbestandtheile parallel, und es bildet sich eine kleine Menge Essigsäure <sup>3)</sup>). Es bedarf nur einer geringen Quantität Alkohol, um

<sup>1)</sup> Comptes rendus de l'Acad. des scienc. 23. Dec. 1867.

<sup>2)</sup> Annalen der Chemie und Pharmacie. Bd. 153. S. 145.

<sup>3)</sup> Ebendaselbst Bd. 153. S. 147.

auch diese Vorgänge auf das Deutlichste zu hemmen oder ganz zu verhindern. Die Verbrennung der organischen Harnbestandtheile geht dann nur erschwert oder gar nicht vor sich, selbst wenn das Gefäss überwiegend mit Luft gefüllt ist und man es täglich mit derselben schüttelt.

Die putride Verbrennung der gewöhnlichen Proteinkörper wird durch den Alkohol ebenso behindert, wie die des Harnstoffs. Es ist das eine altbekannte Thatsache. Nur wird es schwer, den Grund dafür gelten zu lassen, welchen man noch heutzutag in manchem Lehrbuch vertreten findet. Es soll die Wasserentziehung sein, denn ausgetrocknete Körper faulen nicht. Man braucht sich jedoch nur die Präparate unserer anatomischen Museen anzusehen, um die Un- genauigkeit dieser noch vielfach acceptirten Ansicht zu begreifen. Sie sind — besonders die nicht compacten unter ihnen — bei dem oft nur etwa 35prozentigen Alkohol, worin sie aufbewahrt werden, wasserhaltig genug, um faulen zu können. Ebensowenig wird man bei dem in einem gewöhnlichen Urin mit dem Zusatz von etwas Alkohol aufgelösten Harnstoff daran denken wollen, er faule nun nicht, weil ihm das Wasser entzogen sei. Der eigentliche Grund ist jedes- mal ein vollkommen anderer. Wie das Chinin verhindert der Alko- hol die faulige Verbrennung, also die langsame Absorption des Sauerstoffs der Atmosphäre und die Bildung von Kohlensäure, Ammoniak und putriden Stoffen, weil er die Entwicklung der dazu nöthigen Fermente nicht aufkommen lässt. Die mikrochemische Beobachtung gibt darüber ohne besondere Schwierigkeit sicheren Aufschluss.

Endlich seien als Stütze meiner Auffassung noch die interessanten Untersuchungen von Schmiedeberg hier erwähnt. Für Alkohol und ein anderes die Temperatur der Warmblüter erniedrigendes Arzneimittel, das Chloroform hat er durch spectralanalytische Untersuchung Folgendes nachgewiesen: Blut mit einem der genannten Stoffe versetzt, gibt unter sonst gleichen Bedingungen bei Gegenwart eines reducirenden Körpers seinen Sauerstoff viel schwerer ab, als das nehmliche Blut in unvermischtem Zustand. Da die Rolle des Hämoglobin im lebenden Organismus hauptsächlich darin besteht, den in den Lungen aufgenommenen Sauerstoff im grossen Kreislauf an oxydierbare Blut- oder Gewebsbestandtheile abzugeben, so kann

eine in der eben erwähnten Richtung stattfindende Wirkung für die im lebenden Organismus ablaufenden Prozesse nicht ohne Bedeutung sein. Eine direct chemische Thätigkeit des Weingeistes, ohne Zuthun des Herzens oder Nervensystems, wird damit auch von einer anderen Thatsache aus näher gelegt, vorausgesetzt, dass die Gesetze, wonach der Weingeist auf das Blut ausserhalb des Organismus einwirkt, wesentlich keine anderen sind, als innerhalb derselben <sup>1</sup>).

Manassein hat gefunden, dass unter dem Einfluss kräftiger Gaben Alkohol bei Kaninchen das künstliche putride Fieber nicht aufkam. Das nehmliche Resultat gaben Chinin und Kochsalz. Für ersteres war dies durch mich und Fickert ebenfalls gezeigt worden. Gehen wir von der durch Billroth und O. Weber vertretenen Ansicht aus, dass die künstliche Septicämie ein fermentativer Vorgang sei, so dürfte es ungezwungen erscheinen, wenn wir die Beziehungen der antiseptischen Stoffe zu den Fäulnisserregern einerseits und zu der genannten Bluterkrankung andererseits in directen Einklang bringen <sup>2</sup>).

Aber auch grosse Gaben (0,12 Grm.) salzaures Morphin haben einen gleichen Effect. Bei dem ausgesprochenen Charakter dieses Alkaloides als eines ächten Nervinum, liegt der Gedanke sehr nah, dass jene Verhinderung des putriden Fiebers dennoch vom Nervensystem aus zu Stande komme, und soweit sich aus der kurzen Darstellung Manassein's schliessen lässt, scheint er selbst dieser Ansicht zu sein.

Gegen diese Auffassung wäre eine andere bisher übersehene, nicht unwichtige Thatsache einzuwenden. Das Morphin nehmlich hat, wie die meisten übrigen officinellen Alkaloiide, ebenfalls antiseptische Eigenschaften. Bei den kleinen Quantitäten, worauf das Nervensystem des Menschen mit tiefer Narcose reagirt, kommen sie natürlicherweise nicht in Betracht. Anders verhält sich das beim Kaninchen. Es verträgt ungefährdet, wie Manassein bestätigt, die für sein Körergewicht enorme Gabe von 2 Gran. In diesem Verhältniss ist das Morphin ebenso wie das in nicht viel grösserer Gabe beigebrachte Chinin wohl geeignet, antiseptisch einzuwirken.

Um das Verhalten seiner desfallsigen Eigenschaft gegenüber

<sup>1</sup>) St. Petersburger medic. Zeitschrift. 1868. Bd. 14. S. 92—97.

<sup>2</sup>) Centralblatt 9. Oct. 1869.

anderen anerkannten Antisepticis zu prüfen, machte ich drei Lösungen von gleichmässig getrocknetem Chlornatrium, salzaurem Morphin und salzaurem Chinin, jede von 1:200. In jede wurde eine gleiche Quantität Eiweisswürfel eingelegt. Die Präparate standen in dem dunkeln Schrank eines bewohnten Zimmers. Vier Wochen später zeigten sie folgenden Befund: NCl ist trübe und undurchsichtig, die Ecken und Kanten der Eiweisswürfel sind abgestumpft, der Geruch ist intensiv faulig, die Flüssigkeit wimmelt von lebhaften Vibrionen. Beim Mo sind erst die Anfänge dieser Erscheinungen vorhanden, beim Ch ebenfalls, nur noch viel schwächer wie beim Morphin. Es kommen demnach, wie mir das bereits aus früheren gelegentlichen Versuchen bekannt war, diesem Alkaloid stärkere fäulnisswidrige Eigenschaften zu als dem Chlornatrium, einem anerkannten Antisepticum, geringere freilich als dem Chinin<sup>1</sup>). So lange demnach die nahliegende Möglichkeit einer solchen Einwirkung in den Versuchen Manassein's nicht ausgeschlossen ist, werden wir nicht berechtigt sein, die Verhinderung der Putrescenz bei den faulig vergifteten Kaninchen als einen vom Nervensystem aus geleisteten Effect anzusehen. Einfacher vielleicht zu entscheiden wäre die Frage, wenn es sich herausstellte, dass auch beim Menschen, wo zum Hervorbringen einer tiefen Narcose nur geringe Gaben Morphin nöthig sind, diese Narcose einen deutlichen Einfluss auf das Fieber darböte.

Für ein anderes Alkaloid, das Veratrin, wird die Theorie einer vom Nervensystem aus zu Stande kommenden Wirkung durch Kocher in seiner bekannten schönen Monographie vertreten<sup>2</sup>). Er nimmt an, dass es eine excitirende Wirkung auf das regulatorische Wärmecentrum ausübe. Bei der Kleinheit der zur Erreichung

<sup>1</sup>) Ich habe bei dieser Gelegenheit auch die Carbolsäure in derselben Weise geprüft und gefunden, was zu erwarten stand, dass sie das Chinin an fäulnisswidriger Kraft überragt. Nach diesen und früheren Versuchen von mir wäre demnach eine aufsteigende Reihe der Werthigkeit folgende, wobei natürlich eine ganze Menge Zwischenglieder fehlen: Kochsalz, Eisenvitriol, arsenige Säure, chlorwasserstoffsaures Chinin, Carbolsäure, Quecksilberchlorid. Dass unter den letzten fünf das Chinin sonst für den thierischen Organismus die mildeste Wirkung besitzt und in den bei weitem am grössten Dosen gegeben werden kann, unterliegt wohl keinem Zweifel.

<sup>2</sup>) Behandlung der croupösen Pneumonie mit Veratrum-Präparaten. 1866. S. 79.

des Fieberabfalls nöthigen Gaben lässt sich der Analogie mit andern Stoffen nach an eine direct chemische Beziehung zwischen Veratrin und Organismus weniger leicht denken; im Uebrigen würde eine Entscheidung darüber im Sinne der Experimente mit Durchtrennung des Rückenmarks gegenwärtig wohl möglich sein.

Dass die antipyretische Wirkung vom Chinin und vom Alkohol nicht abhängig ist von dem Wärmeregulationsszentrum, ist durch unsere Versuche erwiesen; dass sie zusammenhängt mit chemischen Beziehungen beider Körper zum Stoffwechsel, wurde theils durch die innere Verbindung gewisser Thatsachen, theils durch von mir früher veröffentlichte Versuche nahe gelegt. Es bleibt noch ein wichtiger Factor zu betrachten: der Einfluss auf Druck und Geschwindigkeit des capillären Kreislaufs.

Was man über diesen Gegenstand bis jetzt weiß, ist nicht genügend, eine annähernde Antwort zu ertheilen; aus dem einfachen Grunde, weil eine experimentelle Beantwortung der Vorfrage fehlt. Gewöhnlich wird es als selbstredend vorausgesetzt, dass einer erhöhten Propulsivkraft des Herzens eine erhöhte Wärmebildung entsprechen müsse; man kann sich aber eben so ungezwungen vorstellen, dass die beschleunigte Geschwindigkeit und der erhöhte Druck in Haut und Lungen auch eine beschleunigte Wärmeabgabe zur Folge hat, dass demnach die gesteigerte Action des Herzens bereits Ausgleichbedingungen in sich trägt, wie der Organismus dies so vielfach darbietet. Ebenso würde sich umgekehrt eine noch innerhalb der Grenzen der Nichtvergiftung befindliche Depression des Herzens verhalten können. Directe mit dem Thermometer und den neueren Hülfsmitteln der Untersuchung des Kreislaufs zugleich gewonnene Beobachtungen existiren aber meines Wissens noch nicht, und so ist jene Voraussetzung zu weiteren Schlüssen noch nicht verwerthbar.

Sollte sie sich als zutreffend erweisen, so wäre ihre pharmakodynamische Anwendung ziemlich einfach. Durch die ausführlichen Untersuchungen von Briquet und Poiseuille weiß man, dass nach Einführung schon mässiger jedoch nicht zu geringer Dosen Chinin sowohl die Zahl der Pulse als die Druckkraft des linken Ventrikels abnimmt<sup>1)</sup>). Dasselbe hat H. Zimmerberg unter

<sup>1)</sup> a. a. O. S. 45—86.

Schmiedeberg's Leitung für den Alkohol dargethan, und wenn auch hier betreffs der Einwirkung auf die Pulszahl die Angaben mit anderweitigen Beobachtungen nicht ganz congruent sind — wahrscheinlich weil dieser Effect unter verschiedenen Umständen an und für sich ungewöhnlich variabel ist, — so scheinen die Resultate hinsichtlich des Druckverhältnisses doch ganz regelmässig zu sein<sup>1</sup>).

In den vorher von mir mitgetheilten Experimenten tritt eine Einwirkung beider Arzneikörper auf den Puls (und ebenso wenig auf die Respiration) nirgendwo charakteristisch hervor; und dem entsprechend weisen klinische Beobachtungen für das Chinin nach, dass die Frequenz des Pulses sehr oft noch nicht alterirt erscheint, wenn die temperaturerniedrigende Wirkung deutlichst schon eingetreten ist<sup>2</sup>). Beides verbindet freilich nicht, dass dort beim Thier hier beim Menschen eine Abnahme der Spannung im arteriellen Gefässystem vorlag, die man nur deshalb nicht gewahrte, weil man sie mit den geeigneten Mitteln nicht aufsuchte.

Bei einer experimentellen Bearbeitung der Frage wird es zuerst nöthig sein, den rein physiologischen Theil in's Auge zu fassen. In Betreff des zweiten Punktes, der Einwirkung von Chinin und Alkohol auf den linken Ventrikel gesunder Thiere könnte man sich vorläufig den Angaben der genannten Forscher anschliessen. Der dritte Theil jedoch, die Uebertragung auf pyretische Zustände, wäre nur am fiebrnden Thier hämodynamometrisch zu erledigen. Da es feststeht, dass die Antipyretica in mässigen Fieberzuständen einen Temperaturabfall viel leichter zuwege bringen, als wenn kein Fieber vorhanden ist, so würde man hier vorzüglich mit relativ kleinen Gaben arbeiten müssen. Es bleibt immerhin möglich, dass solche mit den klinischen Resultaten parallel einen Abfall der Temperatur bewirken, ohne dass, wie bei grossen Gaben constant, das Hämodynamometer einen Abfall seinerseits schon aufweist. Würden sich, die Feststellung des oben erwähnten ersten Punktes vorausgesetzt, die Dinge jedoch so gestalten, dass der Abfall der Temperatur stets mit einem Herabgehen der Quecksilbersäule zusammenfiele, so wäre wohl jeder Zweifel über die unmittelbare Beziehung zwischen der Wirkung auf das Herz und der auf die Temperatur damit ausgeschlossen.

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

<sup>2</sup>) Liebermeister a. a. O. S. 61.

Ueber eine neue und wie es scheint höchst wichtige Thatsache, betreffend den Einfluss des Chinin auf eine Thätigkeit sensibler Nerven, berichtete Heidenhain in neuester Zeit<sup>1)</sup>). Vielleicht liessen sich seine Resultate in Verbindung mit den von mir und Bouvier angestellten Versuchen, wo das sensible Nervensystem des ganzen Körpers mit Ausnahme von Kopf und Vorderextremitäten gelähmt war, hier näher besprechen, wenn mehr als der einfache Protocollauszug vorläge.

Die directe, vom Nervensystem unabhängige Wirkung des Chinin hat sich kaum irgendwo so deutlich gezeigt, als bei einer Krankheit, die bisher immer noch für eine Neurose gehalten wurde. Im Anschluss an die Beobachtung, welche wir Helmholtz verdanken<sup>2)</sup>), lege ich hier eine zweite mir durch die Güte des Herrn Hofraths Frickhöffer in Bad Schwalbach zugegangene vor. Sie lautet:

„Capitain R. aus England, ein sehr kräftiger und gesunder Mann von 30 Jahren, dessen Frau ich im Lauf des Sommers 1869 hier behandelte, klagte mir eines Tages, dass er schon seit mehreren Jahren am Heufieber leide. Es stelle sich regelmässig Ende Mai bei ihm ein. Während seines Aufenthaltes dahier (es war im Juni) litt er wieder daran, jedoch in nicht heftigem Grade. Die Haupterscheinungen waren starkes, sich täglich wiederholendes Niesen mit verstärkter flüssiger Absonderung der Nasenschleimhaut und Thränen der etwas injicirten Augen. Diese Anfälle stellten sich meist des Morgens ein und repetirten sich drei- bis viermal. Sie hinterliessen ein geringes Eingenommensein des Kopfes und eine gewisse Reizbarkeit der Augen. Eigentliches Fieber und die Gruppe der Respirationserscheinungen (nach Phöbus) fehlten.

Eingedenk der Helmholtz'schen Erfahrungen verordnete ich dem Patienten eine tägliche Einspritzung von Chinin (Gr. vj auf Unc. j). Vom dritten Tage an

<sup>1)</sup> Tageblatt der Naturforscher-Versammlung in Innsbruck 1869. S. 203.

<sup>2)</sup> Dieses Archiv Bd. XLVI. S. 100. — In einer freundlichen Besprechung meiner Untersuchungen sagt Polli (Annali di chimica etc. Genuajo 1870): „Almeno il dott. Binz avesse imitato nelle sue richerche microscopiche intorno all' azione di chinino il sagece dott. Balestra di Roma, che facendo analoghe indagini etc.“ Die Schrift des genannten Römers (Del miasma palustre) erschien 1869 und wurde mir erst 1870 bekannt. Ich finde in ihr meine mikroskopischen Untersuchungen von 1867 mit meinem Namen bereits citirt. In einem Referat über meine Arbeit in den Schmidt'schen Jahrbüchern (1869) sagt H. Köhler gelegentlich des Helmholtz'schen Beitrags: „B. schliesst aus dieser einen Beobachtung, dass Chinin u. s. w. . . . Wer sich die Mühe gibt, die oben citirte Stelle nachzusehen, wird finden, dass ich überhaupt gar nichts schliesse. Selbst von einem offensären Tendenzreferat darf man doch verlangen, dass es sich nicht von den Thatsachen entfernt.“

hörten die heftigen Niesanfälle gänzlich auf und stellten sich auch in den vierzehn Tagen, während deren ich den Kranken noch sah, nicht wieder ein.

In Folge unerwarteter Abreise desselben konnte meine Beobachtung sich nicht auf einen grösseren Zeitraum erstrecken. Immerhin aber ist die schnelle günstige Wirkung der Chinininjectionen auch in diesem Fall eine bemerkenswerthe That-sache. Die mikroskopische Untersuchung des Nasensecretes hat leider nicht stattgefunden, da mir um die genannte Zeit die Musse dazu fehlte.“

Bei dieser Gelegenheit sei es gestattet, der Einwirkung des Chinin auf einen anderen specifischen Katarrh zu gedenken. Was ich früher über den günstigen Einfluss desselben bei Pertussis mitgetheilt habe <sup>1)</sup>), muss ich auf Grund weiterer Erfahrungen aufrecht halten. Ich habe dieselben zwar nicht in einem stationären Hospital gemacht, was wohl das sicherste Resultat geben würde, aber die Reihe von Fällen, die ich ambulatorisch zu Gesicht bekam, ist doch lang und der Erfolg bei ihnen constant genug, um das Urtheil zu begründen, dass Chinin im Keuchhusten eine bedeutende Besse-rung herbeiführt. Sie macht sich sehr bald und deutlich durch Abnahme der Zahl und Heftigkeit der Hustanfälle geltend und bringt unter günstigen Aussenverhältnissen dieselben in wenigen Wochen ganz zum Verschwinden. Freilich kommt es auf einige Punkte in der Methode der Arzneiverordnung ganz wesentlich an. Das Chinin muss in flüssiger Form gegeben werden; die Dosirung darf nicht zu niedrig sein (wenigstens 1:100, wovon kleinen Kindern 6—8 Mal in 24 Stunden einen Theelöffel, grösseren einen halben Esslöffel voll zu geben); die Lösung darf keine einhüllenden Stoffe wie Syrupe, Succus Liquiritiae und Gummi enthalten; und sie darf kein Erbrechen hervorrufen — was sie bei unüberwindlichem Wider-willen gegen den bitteren Geschmack oder in Folge zu kräftiger Einwirkung auf das Gehirn zuweilen thut —, weil die Würgbewe-gungen und der Mageninhalt das im Pharynx örtlich wirkende Mittel verdrängen und fortspülen. Unter Beobachtung dieser Punkte würde wahrscheinlich auch Henoch bessere Resultate erhalten haben <sup>2)</sup>). In wie entschiedener Weise eine nicht zu verdünnte Chininsolution auf die Schleimelemente zerlegend wirkt, zeigt der einfache mikro-chemische Versuch. Der Verlauf der Pertussisthera-pie durch Chinin ist im Grunde kein anderer, als wir ihn von den Reinigungsgasen der Gasfabriken; von den ätherischen Oelen, dem

<sup>1)</sup> Ebendaselbst S. 104.

<sup>2)</sup> Jahresbericht. Berlin 1869. Bd. 2. S. 654.

Tannin und Alaun und von sonstigen concentrirten Salzlösungen gewahren, vorausgesetzt, dass auch diese Dinge im zweckentsprechender Weise angewendet werden können. Vermöge der specifischen Giftigkeit des Chinin für die Schleimgebilde, welche man doch wohl als die Träger des Infectionstoffes anzusehen hat, ist der Einfluss desselben bei gleicher Gabe jedoch viel energischer. Für die Verdauungsorgane und den Gesammtorganismus ist es in der angegebenen Dosirung und in Form eines leicht löslichen Salzes unschädlich, und so ermöglicht der Schlingact, das örtlich wirkende Desinficiens wie beim Heufieber direct mit der inficirten Schleimhaut in Berührung zu bringen. Wo man, bei älteren Kindern, mit Inhalationen oder noch besser Bepinselungen von Tannin u. s. w. in concentrirter Form die Gegend der Epiglottis unmittelbar treffen kann, gelangt man natürlich noch sicherer zum Ziele. —

20. März 1870.

---

## X.

### Ueber Entzündung und Brand.

Von Dr. S. Samuel in Königsberg.

(Schluss von S. 99.)

---

#### Allgemeine Bemerkungen über den Entzündungsprozess.

Der Brand hat vor dem Entzündungsprozess den Vorzug grösster Einfachheit und Klarheit. Wie alle radicalen abgeschlossenen Veränderungen lässt er sich leichter in eine knappe Formel bringen. Brand besteht in der Aufhebung der Ernährung eines Theiles, wobei aber wohl zu berücksichtigen ist, dass die Ernährung aus den eigenen Gefässen und durch die Säfestörung auch aus entfernten Gefässen erfolgen kann. Wenn daher nicht die Blutcirculation in den Gefässen im weiteren Umfange erloschen ist, so wird ein intermediärer Säfestrom aus der Ferne her den Theil durchziehen können. Nur wenn das Parenchym selbst auch seinerseits undurchgängig für jeden Flüssigkeitsstrom geworden, wird die Ernährung ganz unmöglich sein.