II.

Ueber Chinin und Blut.

Von

Prof. C. Binz
in Bonn.

Als Ergänzung dessen, was ich früher über die Beziehungen des Chinin zu verschiedenen Factoren des thierischen Lebens veröffentlichte, sollen nachstehende Mittheilungen dienen. Die Abwesenheit jedes unmittelbar kenntlichen Einflusses des Chinin auf die rothen Blutkörperchen hatte mich anfänglich glauben lassen, dass es wohl keine ausgeprägten Beziehungen zwischen dem Alkaloid und jenen wichtigen Gebilden gebe. Diese Annahme erwies sich jedoch bald als unzutreffend. Junge Warmblüter (Katzen), denen ich eine starke, aber nicht tödtliche Dosis Chinin beigebracht hatte, zeigten seitens des frischgelassenen Blutes eine verminderte Oxydationskraft auf Guajak. *) Kerner wiederholte den Versuch an Kaninchen mit dem nämlichen Resultat. **) Die Versuche von Harley habe ich früher mitgetheilt; auch sie wurden von dem eben genannten Autor bestätigt. Neu sind die Resultate von Manassein ***) Er mass die Dimensionen der rothen Blutkörperchen und fand, dass dieselben bei den verschiedensten Thieren im Fieber sich nach Länge und Breite deutlich verkleinern. Brachte er nun die Thiere unter den Einfluss einer das Leben noch nicht gefährdenden Quantität antipyretischer Agentien — Chinin, Alkohol, Blausäure, Kälte —, so

*) Vgl. Virchow's Archiv, Bd. 46, S. 155.

**) Pflüger's Archiv, Bd. 3, S. 128.

***) Ueber die Dimensionen der rothen Blutkörperchen unter verschiedenen Verhältnissen. Berlin 1872.

sank die Körperwärme und es traten die früheren Dimensionen wieder ein. Die Ursache davon kann nach Manassein eine zweifache sein: entweder reagiren die rothen Körperchen erst auf die Herabsetzung der Fieberwärme, oder die Antipyretica hemmen in ihnen direct die gesteigerte Abgabe des Sauerstoffs an die Gewebe.

Pharmakologische Ergebnisse, welche mit dem bisher Gewonnenen harmonirten, schlossen sich den Arbeiten von Zuntz*) über die Bildung freier Säure im Blut an. Wir haben es hier höchst wahrscheinlich mit einem exquisiten Oxydationsvorgang zu thun, der auch im unversehrten Kreislauf angenommen werden darf. Dieser Process wird von neutral reagirendem salzsauren Chinin ebenfalls beeinflusst.

Da die Methode der Bluttitrirung in ihrer vollkommensten Form nur in Dissertationen bekannt gemacht ist, erlaube ich mir eine kurze Beschreibung derselben voranzuschicken.

Um die Farbe des Blutes auf Lackmuspapier prüfen zu können, muss der Blutfarbstoff vollkommen beseitigt werden; dies gelingt leicht, so lange man es mit normalem, nicht lackfarbenem Blute zu thun hat. Man befeuchtet das Lackmuspapier (feines Seidenpapier von grosser Empfindlichkeit) mit einer vollkommen neutralen Salzlösung, welche die Blutkörperchen nicht auflöst; Kochsalz und Natriumsulphat dienten in den Versuchen. Auf dies feuchte Papier wird dann ein Tropfen des Blutes gebracht, und nach etwa 5 Secunden durch Fliesspapier wieder abgewischt. Diese Zeit genügt vollkommen, damit sich die Reaction des Blutes auf dem Papiere bemerklich mache.

Die Titrirung geschieht in gewöhnlicher Weise durch Zutropfen einer verdünnten Phosphorsäure von bekanntem Säuregrade, in der so viel Kochsalz gelöst ist, dass sie nicht mehr zerstörend auf die rothen Blutkörperchen einwirkt.**)

Da das Blut beim Titriren nicht erhitzt werden darf, macht die CO_2 einen unvermeidlichen Fehler. Die Resultate sind demnach nur relativ, und nur dann vergleichbar, wenn die betreffenden Blutportionen in Bezug auf Temperatur, Schütteln und Dauer der Titrirung gleichmässig behandelt werden.

*) Beiträge zur Physiologie des Blutes. Dissertation. Bonn 1868.

**) Zur Erläuterung habe ich (nach Zuntz) hier mitzuthemen, dass nach seinen Erfahrungen die Angabe, H_3PO_4 löse die rothen Blutkörperchen auf, nicht richtig ist. Eine verdünnte Form dieser Säure wirkt kaum mehr auf die Blutkörperchen ein, als Wasser allein, und die lösende Wirkung kann durch Zusatz eines Neutralsalzes vollkommen aufgehoben werden.

Mit Hilfe dieser Methode nun hatte Zuntz die Alkaleszenz des Blutes in zweifacher Weise variabel gefunden:

1) Durch die rasche prämortale Säurebildung, welche in die Zeit vom Ausfluss aus der Ader bis zur vollendeten Gerinnung fällt.

2) Durch die langsame postmortale, die im defibrinirten Blute sich als eine ganz allmählig fortschreitende Abnahme der Alkaleszenz bis zum Eintritt der Fäulniss geltend macht und die an Intensität wächst mit der Zunahme der Temperatur, bei welcher das Blut aufbewahrt wurde.

Der Einfluss des Chinin auf diese beiden Arten von Oxydationsprocessen (als solche dürfen wir wohl die Säurebildung bezeichnen, da ein gleichzeitig stattfindender Verbrauch von Sauerstoff durch Pflüger und A. Schmidt nachgewiesen ist) sollte nun geprüft werden.*) Leicht war dies bei der langsamen postmortalen Säurebildung. Es wurden eine Anzahl gleich grosser Portionen defibrinirten Blutes, so frisch wie man es vom Schlächter beziehen kann, abgemessen. In einer Portion wurde die Alkaleszenz sofort bestimmt, die andern wurden verschieden lange Zeit auf Körpertemperatur erwärmt oder auch bei der gerade herrschenden Zimmerwärme aufbewahrt, theils ohne Zusatz, theils mit Chinin, resp. einigen andern in das Bereich der Untersuchung gezogenen antifermentativen Substanzen versetzt. Besondere Controlversuche dienten dazu, den Einfluss einer der Chininlösung gleichen Menge von Wasser, resp. indifferenten Salzlösung, zu constatiren.

Ebenso wurde durch Controlversuche festgestellt, dass der geringe Chininzusatz keinen merklichen Einfluss auf die Reaction des Blutes übe, was deshalb nöthig war, weil, wie an einem andern Orte mitgetheilt wurde, eine Säurelösung, mit einer durchaus neutralen Lösung von salzsaurem Chinin vermischt, weniger sauer reagirt.***) Die umstehende Tabelle giebt eine Uebersicht der hierhergehörigen Versuchsergebnisse, die Nummern derselben sind die der Versuchsprotokolle in A. Schulte's Dissertation, in der die genauen Details der Versuche angegeben sind.

Bei Betrachtung der Tabelle fällt auf, dass das Chininblut regelmässig mehr Säure braucht, als das eben so lange ohne Zusatz digerirte, einige Male sogar mehr als das gleich Anfangs titrirte Normalblut. Dies Letztere erscheint auf den ersten Blick paradox,

*) Die betreffenden Versuche wurden von Zuntz vorgeschlagen und von ihm in meinem Laboratorium geleitet. Vgl. die Dissertation von A. Schulte: Ueber den Einfluss des Chinin auf einen Oxydationsvorgang im Blut. Bonn 1871.

**) Vgl. Berliner klin. Wochenschrift Nr. 47 und 48, 1871.

man könnte daraus schliessen wollen, dass der Zusatz des Chinin zum Blute nicht nur die Säurebildung hemmt, sondern auch zur Entstehung alkalisch reagirender Substanzen Veranlassung giebt. Dies ist jedoch nicht der Fall, vielmehr erklärt sich das paradoxe Ergebniss sehr einfach aus dem, was wir vorher über den störenden Einfluss der Blutkohlensäure auf das Resultat der Titrirung auseinandergesetzt haben.

Das Digeriren des Blutes geschah in offenen oder wenigstens nicht luftdicht verschlossenen Gefässen; dabei entweicht natürlich ein Theil der Blutkohlensäure, und wenn sonst keine Veränderung des Blutes einträte, müsste dasselbe alkalischer erscheinen; so erklärt es sich, warum in den Fällen, wo das Chinin die Säurebildung fast vollkommen verhindert hatte, mehr Flüssigkeit zum Neutralisiren erforderlich war, als im nicht digerirten und dadurch kohlensäure-reicheren Normalblute. Diese Betrachtung zeigt auch, dass die mitgetheilten Werthe für die langsame postmortale Säurebildung stets zu klein sind, die Resultate also *a fortiori* gelten.

Nr.	Zum Neutralisiren von 100 Cm. Blut verbrauchte Säuremenge in Cm. ausgedrückt			Chininzusatz in Procent des Blutvolums ausgedrückt.	Bemerkungen.
	sofort titirt.	digerirt: ohne Zusatz mit Chinin			
1	84	72	88	1,0 o/o	Das Blut m. 0,150/o Natriumcarbonat versetzt *). Mit 0,3 o/o Natrcarb. vers. *)
2	40	36	44	0,5 o/o	
3	62	54	70	0,5 o/o	
4	—	54	66	0,5 o/o	
5	160	142	158	0,25 o/o	
6	128	104	a) 120	0,16 o/o	
			b) 122	0,32 o/o	
7	168	114	a) 162	0,32 o/o	
			b) 168	0,64 o/o	
8	110	92	104	0,48 o/o	

An diese Versuche schloss sich, wie schon erwähnt, die Prüfung einiger Mittel von verwandter Wirkung an. Das schwefelsaure Bebirin**) hemmte unter diesen fast eben so stark als Chinin die Säurebildung, noch näher kam demselben das pikrinsaure Natron,

*) Je alkalischer das Blut reagirt, desto intensiver ist im Allgemeinen nach den Erfahrungen von Zuntz die Säurebildung, darum wurde Alkali zugesetzt.

**) Vgl. Virchow's Archiv, Bd. 46, S. 129.

während Cinchonin überraschender Weise sich in zwei Versuchen als nur wenig wirksam erwies. *)

Wir kommen zum zweiten Theil der gestellten Aufgabe, zur Prüfung der Wirkung des Chinin auf die prämortale Säurebildung.

Um diese prämortale Säurebildung zu constatiren, verfuhr bekanntlich Zuntz in der Weise, dass er direct aus der Ader des lebenden Thieres durch eine Canüle, welche in einen zweiarmligen Schlauch sich fortsetzte, das Blut in zwei Glaskolben fließen liess, von welchen der eine eine abgemessene Portion eiskalter Lösung von Natriumsulphat enthielt, während der andere leer war und im Wasserbade auf Körpertemperatur erhalten wurde. Analog wurde der Versuch in unserm Falle arrangirt, nur musste der Blutstrom, statt in zwei, in drei Arme getheilt werden. Die drei Kölbchen, welche zum Auffangen des Blutes dienten, fassten bis zu einer Marke am Halse 100 Ccm. In eins derselben brachte man vor dem Versuch 30 Ccm. Natriumsulphatlösung und stellte es in eine Kältemischung, die beiden andern Kölbchen enthielten das eine 6 C.-C. einer 2 proc. Chininlösung, das andere ebenso viel einer gleichconcentrirten Natriumsulphatlösung. Sie befanden sich während des Versuchs in demselben auf 40° C. erwärmten Wasserbade. Nun liess man gleichzeitig das Blut sich in alle Kölbchen ergiessen. Die beiden, bei Körpertemperatur aufgefangenen Blutportionen blieben noch zwei Stunden im Wasserbade und wurden dann in Eis gestellt und bei 0° titirt. Das in Eis aufgefangene Normalblut wurde natürlich sofort titirt. Das Titiren geschah für alle 3 Blutportionen in einer flachen Schale, nachdem vorher das Blutvolum bestimmt war. Diese Bestimmung wurde sehr einfach dadurch erreicht, dass man aus einer Bürette das Kölbchen mit Natriumsulphatlösung bis zur Marke füllte. Wenn hierzu a C.-C. erforderlich waren und vor dem Versuch bereits b C.-C. sich im Fläschchen befanden, so war die Blutmenge $x = 100 - a - b$.

Die zur Neutralisirung erforderliche Säuremenge betrug nun auf 100 C.-C. Blut berechnet

bei dem in Eis aufgefangenen Blute = 201 C.-C.

bei dem ohne Zusatz digerirten = 106 „

bei dem mit Chinin digerirten = 197 „

Die Säurebildung war demnach durch das Chinin fast vollkommen verhindert worden und das Mittel hat auch hier seine, die Umsetzung organischer Moleküle direct hemmende Kraft so entschieden wie kaum bei einer andern Gelegenheit bewährt.

*) Vgl. Virchow's Archiv, Bd. 46, S. 132.

Im Anschluss an alles das lag die Frage nah, ob die von A. Schmidt beschriebenen sogenannten Ozonreactionen durch das antipyretische Alkaloid verändert würden. Bringt man Blut oder Hämoglobin mit Chinin zusammen auf frisches Guajakpapier, so tritt keine Abschwächung des bekannten blauen Ringes ein, eher gewahrt man das Gegentheil. Es scheint, dass die grössere Flächenausdehnung, welche der Blutstropfen bei Gegenwart von Chinin erfährt, dem atmosphärischen Sauerstoff die Oxydirung bedeutend erleichtert. Vielleicht liegen noch andere Gründe vor. Jedenfalls lässt sich nicht behaupten, dass die Spaltung des Sauerstoffmoleküls durch den Blutfarbstoff, wie er auf Guajakpapier am Rande des Tropfens in der bekannten Weise sich manifestirt, vom Chinin gehemmt werde. Beim frischen Pflanzenprotoplasma und auch beim Eiter gelingt der Nachweis hierfür leicht. *)

Mit der Uebertragung des activen Sauerstoffs durch das Blut gelang er mir ebenfalls. Die Grundlage des Versuches ist bekanntlich folgende: Bringt man ozonisiertes Terpentinöl zu einer Lösung von Guajakharz in Alkohol, so tritt keine Bläuung der Tinctur, d. i. Oxydation derselben, ein; sie zeigt sich fast augenblicklich, sobald man einen Tropfen Blut zusetzt. Diese sogenannte Uebertragung erfolgt aber nicht oder doch deutlich verlangsamt, wenn man ein neutrales Chininsalz mit dem Blut zusammen hinzufügt. Noch bei einem Verhältniss des Alkaloids zu der ganzen Flüssigkeit von 1:20,000 konnte ich den hemmenden Einfluss constatiren. Das Nähere hierüber findet sich in der Dissertation eines meiner Schüler niedergelegt.**) Eine weitere Prüfung der ersten Publication und Ausdehnung derselben auf die Oxydation des Indigo und die Verwendung des krystallinischen Hämoglobin statt des ganzen Blutes folgte in einer zweiten Arbeit.***)

Wenn ich hier auf den Inhalt der beiden Schriften authentisch eingehe, aber nur die Versuche mit Indigo näher bespreche, so geschieht Letzteres aus doppeltem Grunde: einmal weil sich bei der Verwendung des Guajakharzes und gleichzeitigen hohen Verdünnungen des Chinin oft ein bis jetzt nicht aufgeklärtes paradoxes Verhalten

*) Vgl. Virchow's Archiv, Bd. 46, S. 145. — Meine Auffassung über das Fundament dieser Versuche habe ich in einem Vortrage über die Bedeutung der Ozonreactionen vor der medic. Section der Niederrheinischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde niedergelegt, der in der Berliner klinischen Wochenschrift 1872, Nr. 30, abgedruckt ist.

**) Ransoné, Ueber einige Beziehungen des Chinin zum Blut. Bonn 1871.

***), M. Müller, Ueber Hämoglobin und Chinin. Bonn 1872.

— anfängliche Beschleunigung der Oxydation — kundgiebt, was mir beim Indigo nie vorkam; und dann, weil man dessen Oxydationsproduct, das Isatin, chemisch genau kennt, nicht aber den blauen Körper, welcher sich durch Sauerstoffzutritt aus dem Guajakharz bildet.

Aus der langen Reihe des vielfach variirten Versuches hebe ich die Anordnung hervor, welche ich selbst zur eigenen Prüfung getroffen.

Schwefelsaure Indigolösung wird soweit mit Wasser verdünnt, dass sie in einem Reagensglas ganz durchsichtig, aber noch dunkelblau erscheint. Nunmehr Zusatz von kohlensaurem Natron bis zur kräftig basischen Reaction, ferner von unmittelbar dem Finger entnommenem Blut, etwa ein Tropfen auf je 10 C.-C. der Indigolösung. Von ihr werden jetzt 9 C.-C. einem C.-C. wässriger Chininlösung von 1% zugesetzt, sodann gegen 10 Tropfen ozonisirtes Terpentinöl; das Ganze wird gut geschüttelt und mit einer Controle, die dem ersten Präparat bis auf den Centigramm Chinin ganz gleich ist, in Wasser von 40° gestellt.

Gleich beim Mischen der Indigo- und Blutlösung mit dem Alkaloid nimmt der blaue Farbstoff einen Stich in's Grüne an, der sich durch Schütteln mit Luft nicht ändert. Nach einigen Minuten Verweilens im Wasserbad fängt die Controle an, dunkelgrün zu werden und macht dann alle Nüancen durch bis zum klaren Gelb des Isatin. Das Präparat mit dem Chinin (1:1000 der ganzen Mischung) folgt viel langsamer; oft erst eine Stunde später als in der Controle ist alles Blau verschwunden.

Man stelle nun den Versuch in der Weise an, dass das Chinin 1:5000 oder 1:10,000 der ganzen Lösung beträgt. Der Erfolg ist beidemale noch sehr deutlich, selbstredend jedoch nicht in dem Maasse wie bei 1:1000.

Ausdrücklich hebe ich hervor, da dieser Punkt betreffs einer frühern Arbeit zu einem absprechenden, ganz und gar unbegründeten Urtheil Veranlassung gab*), dass die Reaction des Chininsalzes für das Endresultat hier gleichgültig ist. Man kann sich eines schwach basisch reagirenden Salzes, der genau neutralisirten Lösung desselben oder des officinellen stark sauren Bisulfat's bedienen — die Verzögerung des Farbenwechsels tritt jedesmal ein. Da jedoch Indigo in saurer Lösung rascher oxydirt wird als in alkalischer**), so ist

*) Vgl. Pflüger's Archiv, Bd. 5, S. 27.

**) Diakonow brachte verschiedenen Warmblütern indigoschwefelsaures Natron ins Blut und gewährte fast die ganze Quantität in den Excreten wieder

es natürlich nicht gerade empfehlenswerth, durch Anwendung eines sauren Salzes den Chinineinfluss theilweise zu compensiren und sich so das Resultat unnöthig abzuschwächen.

Die Indigolösung nimmt man, wie vorher angegeben, kräftig alkalisch, weil sich dann das ganze Blut gleichmässig darin vertheilt und weil in ihr dann die freien Säuren des oxydirten Terpentinöls (besonders Ameisensäure) neutralisirt werden. Der Versuch gelingt zwar auch, wenn die Lösung in Folge der freien Schwefelsäure sauer reagirt, er verläuft jedoch anschaulicher bei Ueberschuss von Alkali.

Zum Vergleich habe ich einige andere Salze herangezogen. Es ergab sich Folgendes:

Ohne erkennbaren Einfluss auf den zeitlichen Verlauf der Isatinbildung in der angegebenen Verdünnung waren Chlornatrium, Chlorcalcium, schwefelsaures Atropin, ein wenig das Strychnin; ungefähr gleich stark wie das Chinin zeigte sich das salzsaure Morphin; übertroffen wurde das Chinin von schwach basisch reagirendem salzsauren Cinchonin. Letzteres Ergebniss war mir um so merkwürdiger, als sich in einer experimentellen Dorpater Arbeit die Angabe findet, das Cinchonin stehe in seiner Fähigkeit, die Temperatur herabzusetzen, dem Chinin nicht nach und übertreffe es in der Verminderung des ausgeschiedenen Harnstoffs.*) Sollte vielleicht das in den Malariakrankheiten specifisch inferiore Cinchonin gegen den sonstigen Symptomencomplex „Fieber“ dem Chinin sich gleich oder überlegen erweisen? Bei der grossen Preisdifferenz beider Medicamente wären erneute klinische Untersuchungen hierüber wohl der Mühe werth.

Die an das Chinin gebundene Säure scheint beim Hemmen der Isatinbildung ohne Einfluss zu sein; ich konnte wenigstens keinen wesentlichen Unterschied in der Wirkung des salzsauren, schwefelsauren und kohlensauren Präparates wahrnehmen, vorausgesetzt natürlich, dass sie in einer Menge und Form zur Anwendung kamen, wobei die alkalische Reaction der Indigolösung nicht auffallend alterirt wurde. Da nach Kerner jedes Chininsalz im Kreislauf sich zum Carbonat umwandelt, so ist bei der etwaigen Beziehung meiner (bei Hoppe-Seyler 1867, S. 245). Der Grund davon kann ausser in der Alkalescentz der Körpersäfte nur in der Anwesenheit des Eiweisses und ähnlicher Stoffe gelegen sein. Schon Schönbein hat nachgewiesen, dass sie eher als der Indigo und das Guajak von dem activen Sauerstoff ergriffen werden und dass diese beiden Reagentien dann unberührt bleiben trotz der bestimmtesten Anwesenheit von Ozon.

**) Johannson, Beiträge zur Kenntniss der Cinchoninresorption. Inaug.-Diss. Dorpat. 1870. S. 55.

Resultate zum Leben die sehr präzise Einwirkung auch dieses Salzes von besonderem Interesse.

Durch diesen Versuch, der, mit Sorgfalt angestellt, sich als ganz schlagend präsentirt, wird dargethan, dass einige Alkaloide, speciell also das uns hier zunächst interessirende Chinin, schon bei hoher Verdünnung eine Oxydation aufhalten, welche durch die Gegenwart von Blut vollzogen wird. Es harmonirt das mit der Hemmung, welche die rasche freiwillige Oxydation von Protoplasma durch das Alkaloid erfährt. Ueber diesen Gegenstand liegt eine neue Bestätigung von Rossbach vor. *)

Es entsteht die Frage, welcher Theil des Blutes hier vom Chinin getroffen wird. Da man weiss, dass dem Hämoglobin und auch seinem Spaltungsproduct, dem Hämatin, die Eigenschaft zukommt, die sogenannte Sauerstoffübertragung zu veranlassen, so ist die Antwort einfach. Um ganz sicher zu gehen, habe ich den Versuch an Guajak und Indigo mit krystallisirtem Hämoglobin anstellen lassen und selbst wiederholt angestellt. Das Hämoglobin hatte ich aus Pferdeblut bereitet. Es bestand die bekannte Probe mit Sublimat, Bleiessig und Silbersalpeter, und für einige Versuche war es durch Umkrystallisiren auch von der immer noch anhängenden Phosphorverbindung befreit. Das Resultat war genau das nämliche wie mit frischem Blut.

Hoppe-Seyler's Angabe, dass nur unter Null gehaltenes Hämoglobin chemisch rein sei, lässt sich gegen meine Versuche nicht verwerthen. Ich habe dieselben mit absolut frischem Blut, das oft nicht einmal die Luft berührte, weil es aus dem Finger in der alkalischen Indigolösung ausgedrückt wurde, ausgeführt. Die Verwendung des Hämoglobin diente mir lediglich zur Controle. Dass ich die Lösung der Krystalle nur da verwandte, wo eine concentrirte Schicht mir nur die beiden charakteristischen Streifen des Oxyhämoglobin und sonst nicht die geringste Absorption darbot, ist selbstverständlich.

Die weitere Ursache der Hemmung, welche der beschriebene Oxydationsvorgang erfährt, wird man zunächst in irgend einer zersetzenden Einwirkung des Chinin auf das Hämoglobin suchen wollen. Ein solcher ist jedoch für die hier erforderliche Zeit nicht nachzuweisen. Nach Hoppe-Seyler „bringt jede Veränderung dieses Körpers eine Veränderung seiner Spectraleigenschaften mit sich“. **)

*) Die rhythmischen Bewegungserscheinungen der einfachsten Organismen. Verh. d. Würzburger phys.-med. Ges. N. F. Bd. 2. 1872.

**) Medic.-chem. Untersuchungen 1866, S. 134.

Wie man aber mikroskopisch beim Zusatz von Chinin in Serum gelöst keinen alterirenden Einfluss auf die rothen Blutkörperchen gewahrt, so ergibt auch das Spektroskop, dass anfängliche ganz schwache Oxyhämoglobinstreifen viele Stunden später noch ungeschwächt vorhanden sind, nachdem ein basisches Chininsalz in starker wässriger Lösung hinzugefügt worden war. Es lässt sich sogar leicht nachweisen, dass Hämoglobin mit einem Zusatz von 1:100 bis 1000 des Ganzen an Chinin sich zu Anfang länger intact hält als die Controle, dass dort also das Methämoglobinband viel später erscheint. Auffallend und mir bis jetzt unerklärlich ist dabei die wiederholt constatirte Thatsache, dass ganz schwacher Chininzusatz, also etwa eins zu einigen Tausenden, nicht schützend einwirkt, sondern im Gegentheil die Zersetzung deutlich fördert. Es handelt sich aber hier bei gewöhnlicher Temperatur stets um Tage. Innerhalb der Zeit, in welcher der geschilderte Versuch abläuft, ist von einer zersetzenden Einwirkung, wie sie nach der obigen These von Hoppe-Seyler doch im Spectrum sich zeigen müsste, wenn das Chinin durch Zerlegung des Hämoglobin wirksam wäre, nicht das Geringste wahrzunehmen. Die Art der Einwirkung des Chinin auf den Blutfarbstoff bei Gegenwart reducirender Substanzen und activen Sauerstoffs bleibt also noch ebenso eine offene Frage wie das Zustandekommen der Oxydation selbst. *)

Andererseits lässt sich kaum verkennen, dass gerade das Hämoglobin der Angriffspunkt für das Chinin ist, und nicht der Indigo

*) Ich gehe hier nicht ein auf das rein chemische Verhalten des krystallinischen Hämoglobin gegenüber dem Chinin, sondern gedenke die bereits vorhandenen Dinge ein andermal und erweitert für sich allein zu bringen. — Hinsichtlich der Fähigkeit des Alkaloides, faulige Zersetzungen aufzuhalten, hat Plugge es mit der Carbonsäure verglichen und deren Superiorität dargethan (Pflüger's Archiv V. S. 538), dabei aber, während er sich auf meine Arbeiten bezieht, zu erwähnen vergessen, dass ich selbst genau das Nämliche bereits angegeben hatte (Virchow's Archiv LI. S. 173). Uebrigens ist die Carbonsäure ebensowenig wie das Chinin allmächtig (vgl. Steiner, Wiener med. Wochenschrift 1872, S. 711). Es kommt eben überall darauf an, dass die Antizymotica in genügender Quantität und passender Weise applicirt werden können und applicirt werden. Auch die von Nothnagel in seiner Arzneimittellehre S. 441 über das hypermangansaure Kali angezogenen Einsprüche erledigen sich von demselben Gesichtspunkt aus. Dieses Salz ist ein starkes Gift für die gewöhnlichen Fäulnisvibrien; wo aber trotz seiner Anwendung hiervon nur einige wenige übrig bleiben und weiterer Nährboden disponibel ist, da kann die Fäulnis ebenso wieder losgehen, als ob das zerstörende Salz gar nicht vorhanden gewesen wäre. Für die innere Medication gelten *ceteris paribus* dieselben Grundsätze. Deshalb ist es mir nicht recht verständlich, wie rationelle

und das Guajak oder das ätherische Oel. Bleibt das Hämoglobin ganz weg, so erhält man durch Chininzusatz jedesmal raschere Oxydation. Indigolösung mit schwach basisch reagirendem salzsauren oder schwefelsauren Chinin allein gemischt giebt an und für sich sofort einen Stich in's Grüne, der durch Schütteln mit Luft nicht wieder verschwindet. Setzt man das Präparat mit einer Controle in Wasser von 40° C., so entbläut sich durch den Sauerstoff der Luft jenes Präparat eher als dieses. Ferner, eine Mischung von alkalischer Indigolösung mit Terpentinöl und Chinin entfärbt sich beim Schütteln und darauf folgenden Erwärmen auf 40° ebenfalls rascher als die nämliche Mischung ohne Chinin, und bleibt farblos oder gelblich, wenn wieder auf's Neue mit Luft geschüttelt wird. Jedenfalls zeigt sich, wie man den Versuch auch anstellen mag, dass das Chinin seine hemmende Wirkung nur dann äussert, wenn Blutfarbstoff zugegen ist. Ohne ihn wirkt es eher beschleunigend.

Was die Verwerthung der Sauerstoffübertragung durch Hämoglobin für den thierischen Organismus angeht, so war ich selbst nie geneigt, diesen Vorgang und die von mir beschriebene pharmakologische Modification nun ohne Weiteres dem Leben zu appliciren. Noch viel weniger aber kann seine etwaige Bedeutung abgeschwächt werden durch die Bemerkung, dass auch Eisenvitriol, Platinmohr, Harnsäure und andere Dinge sauerstoffübertragend seien, denn wir führen sie eben gar nicht oder nur in verschwindender Dignität im Kreislauf. Thatsächlich steht fest: wir sehen unter dem Einfluss des Blutes einen Oxydationsvorgang an organischen Körpern sich vollziehen, und sehen ferner, dass es möglich ist, diese Oxydation durch Chinin schon in starker Verdünnung zu hemmen. Ich überlasse es dem Bedürfniss jedes Einzelnen, daraus für die Lehre von der Therapie des Fiebers sich so viel und so wenig zu entnehmen, als ihm zusagt.

Sollte das Chinin im Stande sein, wie auch Manasseïn auf

Aerzte z. B. in einer heftigen Pockenepidemie von der Darreichung einer einzigen Dosis Chinin von einem Grm. in 24 Stunden mehr als nur rasch vorübergehende Wirkung erwarten können (vgl. Lothar Meyer, Deutsche Klinik 1872, Nr. 29). Gerade die Variola bietet nach zahlreichen Berichten (vgl. zuletzt Schwenninger in der Berl. klin. Wochenschr. 1872, Nr. 48) für eine der Intensität des zu bekämpfenden Zustandes angemessene Darreichung des Chinin ein günstiges Terrain. Die von jener relativ kleinen Gabe verzeichnete „günstige Wirkung“ hätte doch wohl zur Wiederholung schon nach 6 oder 12 Stunden führen dürfen. Kam damit kein bleibendes Resultat heraus, so hatte das verneinende Endurtheil Beweiskraft, aber auch höchstens dann.

Grund seiner Versuche ebenso wie von der Kälte, dem Alkohol und der Blausäure annimmt, während des Lebens auf die rothen Körperchen in der Weise einzuwirken, dass die Sauerstoffabgabe erschwert wird, so würde das noch eine specielle Bedeutung haben für die von mir gezeigte Einwirkung auf die auswandernden weissen Körperchen. Bereits früher (Virchow's Archiv 1869, S. 143 Anm.) habe ich auf eine Thatsache hingewiesen, die dann von Heller und neuerdings von Zahn beschrieben wurde; es ist das Aufhören jeder Auswanderung, wenn keine rothen Körperchen vorhanden sind.

Auf Grund einer langen Reihe von Beobachtungen am Mesenterium des Frosches kann ich die mehrfach versuchten Erklärungen des Cohnheim'schen Versuches, die an Druckverhältnisse und Reibung sich anlehnen und einen wesentlichen Punkt ganz übersehen, nicht theilen.

Die weissen Körperchen, welche beim Passiren enger Gefässe an der relaxirten Wand vermöge der eigenen Klebrigkeit haften bleiben, empfangen ihre Anregung, wie es mir scheint, von dem Sauerstoff der an ihnen fortwährend vorbeigleitenden rothen. Wo dieser fehlt, da erhält man Bilder wie Balogh sie ganz richtig wiedergab, nur durchaus unzutreffend erklärte.*) Als an eine Folie für die hier in Rede stehenden Verhältnisse erinnere ich an das, was Kühne über den Einfluss des Oxyhämoglobin auf das Protoplasma der Flimmerzellen und die Bewegungen der Flimmerhaare geschrieben hat**) Letztere entnehmen nicht nur der Atmosphäre oder der in Wasser absorbirten Luft den Sauerstoff, dessen sie zur Entwicklung lebendiger Kraft bedürfen, sondern sie sind auch im Stande, ihn dem oxydirten Blutfarbstoff zu entziehen. Alle Bewegung steht still, wenn kein disponibler Sauerstoff mehr da ist. Die Uebereinstimmung zwischen dieser Beobachtung Kühne's und dem, was man im blossgelegten Froschesmesenterium gewahren kann, lässt nichts zu wünschen übrig. Ist jene Ladung durch den Sauerstoff die treibende Kraft für das contractile Protoplasma der weissen Zellen, so begreift sich das Andere mit grosser Wahrscheinlichkeit. Die Activität kann nur da zum Ausdruck kommen, wo das Protoplasma Ruhe hat, denn es ist bekannt, dass in kräftig strömenden Medien Alles im Kugelzustand beharrt. So sieht man auch meist, dass die weissen Körperchen langgestreckt an die Gefässwand sich anlagern; sie weichen dem Strom des Serums aus. Nie zeigen sie Fortsätze nach der Stromesachse hin, sondern nur dort, wo keine Bewegung der Flüssigkeitssäule sie hindert, also dicht an der Wand, woran sie kleben;

*) Virchow's Archiv, Bd. 45, Taf. 2, Fig. 1 und 4.

**) M. Schultze's Archiv, Bd. 2, S. 374.

und hier drücken sie sich vermöge des ihnen beigebrachten Sauerstoffimpulses durch das weiche nachgiebige Gewebe nach aussen.

Die Wirkung des Chinin auf den kranken Organismus ist eine vielgestaltige. Bei der Eiterbildung haben wir mit aller Sicherheit einen Factor vor uns: den lähmenden Einfluss auf die Bewegungsenergie der weissen Zellen. Kommt dazu, dass wir auch den zweiten begreiflich und vielleicht annehmbar finden: die Hemmung der O-Abgabe von den rothen Körperchen auf die weissen Zellen, — so brauchen beide Effecte relativ nur klein zu sein, um in gemeinsamer Quantität einen merkbaren Ausschlag zu geben. Local davon unabhängig, aber in der Sache gleich, würde sich ebenso die Verminderung der Gesamtoxydation gestalten, wie sie durch das Thermometer und durch die Abnahme des Stickstoffs im Harn (H. Ranke, Kerner, Jürgensen, v. Boeck) bisher gemessen wurde. Ueberall wo unter dem Einfluss protoplasmatischer Zellen Sauerstoff von den rothen Körperchen her übernommen und verarbeitet wird, muss die Lähmung in Betracht kommen, welche Verbindungen wie Chinin, Blausäure*) und Alkohol**) auf beide dabei betheiligten Gebilde ausüben. Womit aber nicht gesagt sein soll, es sei dies der einzige Weg, auf dem jene fieberwidrigen Agentien zur Wirksamkeit gelangen.***)

Bonn, 1. November 1872.

*) Vgl. Hoppe-Seyler, Untersuchungen 1866, S. 140.

**) Schmiedeberg, Virchow's Archiv, ref., Bd. 51. S. 171.

***) Die Einwände Riegel's gegen das Entstehen von Fieber nach Durchschneidung des Rückenmarks treffen keineswegs den pharmakologischen und in meiner Arbeit (Virchow's Archiv, Bd. 51) hauptsächlichsten Theil, dass nämlich die antipyretische Chininwirkung unabhängig ist von den Nervenbahnen, welche durch das Rückenmark verlaufen; abgesehen davon, dass jene Einwände mir nicht beweisend erscheinen.