III. Ueber Chininvergiftung.

Klinischer Vortrag.

Von Prof. Augusto Murri in Bologna.

Der Fall, den ich Ihnen heute vorführe, vermag Ihnen in deutlichster Form den Beweis zu erbringen, dass — was manche Praktiker noch immer leugnen oder nicht wissen — das Chinin zu den Giften gezählt werden muss.

Unsere Patientin, eine 19jährige Feldarbeiterin, acquirirte vor zwei Jahren Malaria. Man verabreichte ihr Chinin, worauf die Patientin der Heilung entgegenzugehen schien; aber das Fieber recidivirte zu wiederholten Malen, so dass das Mädchen im Januar 1894 noch nicht davon befreit war. Die Anfälle stellten sich ohne regelmässige Zeitabschnitte ein, und so fuhr die Patientin fort, von Zeit zu Zeit Chinin einzunehmen. So nahm sie im Januar 1894 zwei der gewöhnlichen Chinindosen, nachdem sie durch zehn Tage hindurch keinen Anfall mehr gehabt hatte. Der Anfall kehrte jedoch gerade kurz nach dem Verbranch der beiden Gaben wieder. Dabei bemerkte die Patientin einige Unterschiede im Anfall selbst; der Schüttelfrost war heftiger, es gesellte sich auch Erbrechen dazu, der Harn zeigte eine ungewöhnlich dunkelbraune Färbung, und am Tage darauf war ihre Haut gelb gefärbt. Durch weitere fünfzehn Tage ging alles sehr gut; aber das Fieber trat neuerdings auf, und es zeigten sich fünf neue Anfälle mit den üblichen Merkmalen; da wurde das Chinin, auf welches man eine Zeit lang verzichtet hatte, von neuem gegeben, es verging jedoch kaum eine halbe Stunde nach dessen Darreichung, als ein neuer Anfall mit den angegebenen Varianten, jedoch mit grösserer Intensität und von viel längerer Dauer sich einstellte. Die Wirkung des Chinins auf die gewöhnlichen Anfälle fiel indess darum nicht weg, indem die Patientin, nach dem Aufhören der schweren Störungen, die unmittelbar nach dem Gebrauch des Arzneimittels auftraten, für weitere fünfzehn Tage frei von dem gewöhnlichen Fieber war. Dann kehrte aber dieses von neuem wieder, so dass die Kräfte des jungen Mädchens mehr und mehr nachliessen. In diesem Stadium angelangt, liess sie sich im April ins Spital zu Ravenna aufnehmen. Dasselbst constatirte mein Freund und College Chiusoli zwei- oder dreimal die Chininintoxication infolge der Verabreichung von nur 50 cg Chinin, so dass er sich gezwungen sah, dieses Medicament gänzlich aufzugeben, wogegen er die bereits hochgradig anämische Patientin den hypodermatischen Injectionen von Eisen und Arsenik unterzog.

Auf Anrathen Dr. Chiusoli's trat Patientin den 11. Juni 1894 in unsere Klinik ein. Bei der Untersuchung constatirten wir Alterationen nur in der Milz, die vergrössert und hart war. Die Kranke wurde im Bette gelassen, man nahm jedoch keine Behandlung vor, und in den Tagen

vom 11. bis 14. Juni bot sie keine Störung dar. Am Abend des 15. Juni trat bei ihr ohne scheinbaren Grund ein Schüttelfrost auf, der anderthalb Stunden dauerte; zwei Stunden nach Beginn desselben trank sie Wasser, sie erbrach dabei die zum Abendessen genossenen Speisen; nach einer weiteren Stunde zeigte der Harn eine rothbraune Färbung; am nächsten Morgen waren Sclera und Hautdecken icterisch gefärbt. Die Körpertemperatur, die stets normal gewesen war, stieg in Kürze auf 39,9°, am Morgen darauf aber sank sie zur physiologischen Norm zurück. Während der Nacht stellte sich jedesmal beim Trinken Erbrechen ein, und spontan traten mässige Schmerzen an den Hypochondrien, besonders am rechten auf. Der Druck auf die betreffende Gegend steigerte diesen Schmerz sowohl über der Leber als auch über der Milz; die Leber erschien objectiv nicht verändert, während die Milz sich consistenter und grösser als am Tage vorher zeigte. Der Harn, welcher vor dem 15. Juni stets eine normale Beschaffenheit hatte, erfuhr beträchtliche Veränderungen mit dem Auftreten des Fiebers; er enthielt Pepton, Seroalbumin (9 pro mille), Globulin, Hämoglobulin, Urobilin; keine Gallenpigmente. Bei der Untersuchung des Sedimentes fand man einige hyaline Cylinder, einige Nierenepithelzellen, einige Leukocyten; rothe Blutkörperchen waren nicht sichtbar. Derartige Alterationen des Harnes dauerten noch einige Stunden fort, nachdem die Patientin in ihren gewöhnlichen subjectiven Zustand und die Temperatur zur Norm zurückgekehrt war; die Urobilinurie währte sogar mehrere Tage; unter anderen Körpern verschwanden zuletzt das Seroalbumin und das Pepton; das Pepton wurde jedoch auch noch nachgewiesen, nachdem das Serumalbumin verschwunden war.

Es erscheint überflüssig, zu betonen, dass das Blut stets untersucht wurde, aber, ausgenommen eine kleine Verminderung der rothen Körperchen, fand man nichts, das der Erwähnung werth wäre. Speziell die Untersuchung auf die Malaria-Parasiten fiel stets negativ aus. Vergeblich waren auch unsere Bemühungen, die veranlassende Ursache des Anfalles festzustellen: die Patientin hatte sich vom Bette nicht gerührt; die Verhältnisse waren die gleichen der vorhergehenden Tage.

Mit der Rückkehr der Temperatur zum normalen Grade gingen nicht alle Symptome zurück: die Appetitlosigkeit, der Vomitus dauerte bis zum 16. Juni Nachmittags fort, und dazu kam noch der Kopfschmerz. Am Morgen des 16. Juni wurde ein Aderlass vorgenommen (160 g), und man constatirte im Blute der Patientin die Anwesenheit von Bilirubin und Urobilin in deutlichen Mengen. Am Abend desselben Tages war die Temperatur für kurze Zeit 38,3°, keines der Symptome des vorhergehenden Abends trat wieder auf.

Dagegen zeigten sich zwei sehr ähnliche, klinisch sogar identische Anfälle am 17. und 20. Juni. Die Kranke war im Bett geblieben, und man hatte ihr kein Arzneimittel verabreicht, um nicht den spontanen Verlauf der Erscheinungen zu stören. Die Versuche, sowohl eine Veranlassung des Anfalles als auch die Gegenwart von Parasiten im Blute aufzudecken, waren immer fruchtlos. Es wurde nur wahrgenommen, dass der Anfall eintrat, nachdem die Patientin Speisen genossen hatte und die Darmfunctionen ziemlich gestört waren; die Fäces waren weich, die Entleerung war eine häufigere, und es gingen ihr Bauchschmerzen voraus. Diese Störung war jedoch von mässiger Intensität.

Mit der Erneuerung der Anfälle trat der Icterus deutlicher hervor, und nicht allein die Milz, sondern auch die Leber hatten an Volumen zugenommen. Dies alles verschwand jedoch allmählich, und die Patientin hatte keine anderen Beschwerden ausser jenen, die mit der abnormen Darmthätigkeit zusammenhingen. Gegen Ende Juni verordneten wir kleine Dosen von Ferrum carbonicum, das gut vertragen wurde. Der Zustand der Patientin besserte sich mit jedem Tage.

Es verging so der ganze Monat Juli, ohne dass neue Erscheinungen aufgetreten wären.

Am 3. August stellten wir den ersten Versuch an. Um 9 Uhr 15 Minuten Vormittag nahm die Patientin 0,50 salzsaures Chinin, worauf sie 500 g salzsaure Limonade trank; nach kaum einer Stunde stellten sich die Beschwerden ein: Druck- und Schmerzgefühl am Epigastrium, Kältegefühl an der Hautoberfläche, Röthung des Gesichts, Hyperämie der Conjunctiven, Cephalalgie.

Um 10 Uhr 30 Minuten zeigte das Thermometer 38,5°, Puls 98. Die Kälteempfindung, die allmählich sich verlor, dauerte bis 11 Uhr 45 Minuten. Um 12¼ zählte man 133 Pulsschläge, der Puls klein und arhythmisch, Respiration 60, Temperatur 39,7°.

Die Untersuchung der Unterleibsorgane, die bis dahin negativ ausgefallen war, ergab, dass um 12¼ Uhr der Druck Schmerzen im Epigastrium verursachte und dass die Milzgrenzen um 2 cm im verticalen Durchmesser erweitert waren: die Leber war schmerzhaft, zeigte sich aber in ihrem Volumen nicht vergrössert. Die Kranke klagte über lebhafte Kopfschmerzen, über Durst und Ekelgefühl: später schwitzte sie in leichtem Grade und neigte zum Schläfe. Gegen 3 Uhr Nachmittags hatte die Schmerzhaftigkeit am Epigastrium nachgelassen, die Leber jedoch an Grösse zugenommen; um 5 Uhr Nachmittags wurden die ersten Andeutungen icterischer Färbung bemerkt; um 8 Uhr hörten das Fieber und die Schmerzhaftigkeit am Abdomen gänzlich auf; es dauerten aber noch fort der Durst, die Cephalalgie, die Milz- und Lebervergrösserung und die nicht starke Schweissabsonderung; ja diese selben Symptome wurden noch am darauf folgenden Morgen beobachtet. Die Milzvergrösserung konnte noch am 6. August nachgewiesen werden, und die Skleren zeigten sich leicht gelb gefärbt bis zum 9. August. Ausser einem mittleren Grade von Blässe und Schwäche wurde jedoch nach dem Anfall keine andere schädliche Folgeerscheinung wahrgenommen.

Bezüglich des Harns wurde zu Beginn des Anfalls eine einfache Hydrurie beobachtet; dann constatirte man eine Aenderung der Reaction, die alkalisch wurde, dann die Gegenwart von Seroalbumin, Hämoglobin und spärlichen morphologischen Nierenelementen. Um 11 Uhr wurde aus der Vena basilica eine geringe Menge Blut entnommen, aus welchem

ein vollkommen farbloses Serum sich ausschied; bei der spectrokopischen Untersuchung fand man keinen Absorptionsstreifen. Um 5 Uhr extrahirte man wieder eine kleine Menge Blut, welches ein röthliches Serum ausschied und die charakteristischen Hämoglobinstreifen darbot. Die Analyse des Blutes ergab die folgenden Ziffern:

T a g , an welchem die Analyse vorgenommen wurde	Rothe Blutkörperchen (Hayem)	Weisse Blut- zellen	Hämoglobin (Fleischl)
3. August, 9 Uhr Vorm.	5 072 000	—	85
3. August, 3 Uhr Nachm.	4 981 700	22 320	75
3. August, 6 Uhr Nachm.	4 643 800	25 420	70
4. August	4 380 300	26 040	70
6. August	3 856 400	20 460	65
7. August	4 095 100	24 180	65—70
8. August	4 144 700	21 080	65—70
10. August	4 364 800	19 220	70—75
14. August	4 116 800	8 680	70—75
17. August	4 154 800	12 400	70—75

Bei den Versuchen, die man in der Folge anstellte, war die Verminderung der rothen Blutkörperchen keine so bemerkenswerthe, obwohl sie niemals fehlte.

Die Kranke verblieb in der Klinik bis zur Mitte April 1895; hier war ihr Gesundheitszustand ein durchweg befriedigender, wie er, bevor die Malaria sie heimsuchte, war: während ihres Verbleibens auf der Klinik stellten sich die Menses regelmässig ein, die früher nicht vorhanden waren.

Es lag jedoch stets in unserer Macht, diesen Zustand vollkommenen Wohlbefindens in den vorher beschriebenen abnormen Zustand umzuwandeln. Es genügte, unserer Patientin nur wenig Chinin zu verabreichen, etwa nur 10 cg, und wir konnten bald darauf die ganze Reihe der angeführten Störungen beobachten. Man kann sich nicht einen präciseren und sicherern Laboratoriumversuch als den unserigen vorstellen: er misslang niemals. Freilich, wir durften unsere Macht nicht missbrauchen, und wir missbrauchten sie auch nicht: aber am 21. August, 15. September, 19. October, 15. November 1894, dann am 13. Januar, 22. Februar und endlich am 6. April 1895 stellten wir den Versuch mit Chinin wieder an, und jedesmal traten die Intoxicationsercheinungen mit bewundernswerther Präcision von neuem auf. (Schluss folgt.)