

XVII.

Zur Salicylsäure- und Chininwirkung.

Von

C. Binz.

Sieben magere Jahre hindurch hat H. Köhler in Halle unausgesetzt theoretische Angriffe auf meine Arbeiten gerichtet, so dass ich endlich wider meinen Willen zur Vertheidigung schritt.¹⁾ Es scheinen nunmehr die sieben fetten Jahre der experimentellen Prüfung nachzukommen. Die Hoffnung, welche ich am Schlusse meiner zweiten Abwehr äusserte²⁾, ist nicht in Erfüllung gegangen.

Zu bedauern bleibt, dass mein Censor nicht den umgekehrten Weg einschlug, wie ihm das schon 1870 anempfohlen wurde. Ich hatte nachgewiesen, dass und warum Chinin fäulniswidrig sei. H. Köhler war nicht zufrieden damit und referirte unter mehrfachen „?? und !!“. Dawider wurde ihm von anderer Seite bemerkt³⁾, die Versuche, welche über meine angeblichen „Hypothesen“ Aufschluss ertheilten, brauchten kaum mehr Zeit, als des Referenten Ausspruch von subjectiven Ansichten über sie. Wäre dieser Hinweis befolgt worden, so würde selbst bei abweichendem Urtheil die Debatte wahrscheinlich ebenso sachlich verlaufen sein, wie das bei den Einsprachen von Geltowski, Kämmerer, Schaer, Jerusalemski u. A. gegen Arbeiten von mir der Fall war. Und nicht wider die unausgesetzten Bemängelungen meiner Arbeiten durch Köhler habe ich mich gewehrt, sondern wider die Dinge, welche drum und dran waren.

Drei von meinen Publicationen hat K. bis jetzt in wenigen Monaten nachuntersucht: Die Zerlegung des salicylsauren Natrons durch

1) Virchow's Arch. LXIII. 282.

2) Dieses Arch. V. 394.

3) Pflüger's Arch. III. 112.

Kohlensäure — Die antitetanische Einwirkung officineller ätherischer Oele — und Die Lähmung der weissen Blutzellen durch Chinin.¹⁾

Bei der ersten hat er das Factum nicht nur bestätigen müssen, sondern er hat es auch — sogar unter Anwendung eines eigenen Gedankens — erweitert. Die Kohlensäure des Erstickungsblutes genügt, um die Salicylsäure freizumachen, wenn ein Körper, z. B. Aether, zugegen ist, der sie aufnimmt. Damit erhielt meine Behauptung eine weitere Stütze, dass man nämlich vor der Hand noch nicht berechtigt sei, mit dem Dogma abzuschliessen, die Salicylsäure könne frei als solche im menschlichen Körper niemals vorkommen. K. aber denkt anders hierüber. Er schreibt:

„Da nun Erstickungsblut unter physiologischen Bedingungen im Thierkörper nicht circulirt, so beweisen meine Versuche, dass in der Norm eine Zersetzung des in das Blut gelangenden salicylsauren Natrons in freie Salicylsäure und Natriumcarbonat durch die im Blut und in den Geweben enthaltene CO_2 im Status nascens nicht Platz greift, diese Säure also als Factor bei der Salicylsäurewirkung (NB. nach Einverleibung dieser Säure per os) ganz ruhig ausser Acht gelassen werden kann.“

Vorher geht der Nachweis, dass man aus dem Blut gesunder Kaninchen keine freie Salicylsäure auf dem nämlichen Wege isoliren könne. Das genügt für K., um zu Ungunsten meiner Auffassung seinen eigenen am pathologischen Thier erhaltenen Befund als unmaassgebend für die Vorgänge beim Menschen zu erklären.

Ich halte die K.'sche Beweisführung gegen mich für irrig, und zwar aus folgenden Gründen:

1. K. setzt ein gesundes Kaninchen gleich einem fiebernden Menschen. Weil das Blut und die Gewebe des ersteren das Natriumsalicylat nicht zu zerlegen scheinen, deshalb — so argumentirt er, von der „Salicylsäurewirkung“ ganz allgemein sprechend — können es auch die des letzteren nicht. Es ist das ein Trugschluss, der eine weitere Widerlegung nicht erfordert.²⁾

2. Der von K. unterstrichene Ausdruck „in der Norm“ hat hier nicht den mindesten Sinn, denn gesunden Menschen verabreicht man bekanntlich keine Salicylsäure.

3. Daraus dass K. die freie Salicylsäure in den Geweben nicht

1) Centralbl. f. d. med. W. 1876. S. 553. 1877 S. 130. — Deutsche Zeitschr. f. pr. Heilk. 1877. 5. Febr.

2) Auch R. Fleischer in seiner sonst verdienstlichen Arbeit begeht ihn nach Versuchen an gesunden Hunden. „Eine Entbindung der Salicylsäure durch die in den Geweben freiwerdende CO_2 findet nicht statt.“ Arch. f. klin. Med. XIX. 81. Von einer Reserve, dass die Sache beim Fiebernden ganz anders sein könne, findet sich keine Andeutung.

nachgewiesen hat oder nicht nachzuweisen vermochte, folgt noch keineswegs, dass sie darin nicht vorhanden ist.

4. Die Spannung der Kohlensäure in entzündeten Geweben kann die des Erstickungsblutes um mehr als die Hälfte übertreffen. A. Ewald sagt hierüber als Resultat eingehender Versuche (bei Reichert und Dubois, 1876. S. 446):

„Die Kohlensäurespannung entzündeten Gewebes (Blut oder fixe Zellen), in welchem Eiterproduction stattfindet, liegt zwischen 15 und 20 Volumprocenten und ist in ihrer Höhe von der Intensität der Entzündung abhängig.“

Und weiter S. 453:

„Die Kohlensäurespannung der Zellen entzündeter Gewebe liegt in jedem Fall über der des normalen Blutes. Sie beginnt mit Werthen, welche sich eng an die anschliessen, welche für die normale Gewebszelle ermittelt sind, und steigt so hoch an, dass sie dieselben um das Doppelte und Dreifache übertreffen kann. Diese Steigerung ist abhängig theils von der Dauer der Entzündung, theils und in grösserem Maasse von ihrer Intensität. Ist letztere auf ihrem mit der Bildung von Eiter verbundenen Höhepunkte angelangt, so sind damit auch die höchsten Spannungswerthe der Zellen verbunden.“

Hier die übersichtliche Zusammenstellung der betr. Verhältnisse im Durchschnitt:

Die CO₂-Spannung beträgt:¹⁾

1. In der expir. Luft eines gesunden Hundes . . . 3,6 pCt.
2. „ dem Blut eines gesunden Hundes . . . 4,1 „
3. „ der expir. Luft eines erstickten Hundes . . 12,6 „
4. „ den Geweben eines gesunden Hundes . . . 6,5 „
5. „ entzündeten Geweben des Menschen . . . 17,5 „

Die beiden Ziffern, auf die es hier besonders ankommt, sind die fettgedruckten. Was demnach das Erstickungsblut von Köhler's Pflanzenfresser²⁾ fertig brachte, das werden wohl auch die entzündeten Zellencomplexe eines Menschen vermögen. Ich will dabei von den übrigen freien Säuren, z. B. Milchsäure, die der gesunde und der kranke Organismus so reichlich produciren, ganz absehen. Gerade die Domäne der Salicylsäure, der acute Gelenkrheumatismus, ist reich an ihnen. Gibt man also die von mir zuerst erwiesene Prämisse zu — und K. hat sie ja selbst bestätigen müssen

1) 1 u. 3 nach Ludwig u. Holmgreen, Canstatt's Jahreshber. 1865. S. 152; 2 u. 4 nach Pflüger u. Strassburg, des Ersteren Archiv VI. S. 91; 5 nach Ewald, a. a. O. u. Tabelle I.

2) Aus einem der zahlreichen Aufsätze K.'s aus der letzten Zeit ersehe ich, dass es auch an der erstickten Katze gelingt.

—, dass Kohlensäure die Salicylsäure vom Natron zu lockern vermag, so folgt daraus abermals, was ich schloss:

„Wir sehen, dass es nicht zulässig ist, das salicylsaure Natron als chemisch wirkungslos im Organismus zu bezeichnen. Von einem Salz, das durch CO₂ zerlegt wird, kann *a priori* Niemand behaupten, es gehe unzerlegt durch den mit nascirender CO₂ überall durchsetzten, innerhalb 24 Stunden beim Erwachsenen mehrere hundert Gramm davon abdunstenden Organismus hindurch.

Weiter will ich meine Behauptungen heute nicht ausdehnen. Ich darf jedoch auf andere sie stützende Thatsachen und Betrachtungen hinweisen.“

Dies sind meine genauen Worte aus der von K. angegriffenen Publication.¹⁾ Es ist nun bedauerlich, zu sehen, dass K. auch hier das Entstellen nicht lassen kann.²⁾ Er macht aus dem, was ich soeben gesagt habe, ganz unverfroren:

„Für Hrn. Binz unterliegt es keinem Zweifel, dass salicylsaures Natron durch die im Blut und den Geweben enthaltene Kohlensäure beständig zerlegt wird und somit als Salicylsäure, analog dem Chinin, wirkt.“³⁾

Die Analogie mit dem Chinin habe ich allerdings herangezogen, aber nur als Wahrscheinlichkeit.⁴⁾ Mit keiner Silbe habe ich angedeutet, dass die Sache für mich zweifellos sei. Ich erklärte nur, es gehe gegenüber der von mir gefundenen Thatsache nicht an, jetzt schon das vorübergehende Auftreten freier Säure in den Geweben ein für allemal abzusprechen. Nicht weniger und nicht mehr. Herr Köhler folgt hier seiner alten Taktik gegen mich, die ich

1) Buchner's Repertorium XXV. 205.

2) Köhler setzt diese edle Beschäftigung unverdrossen fort. So lese ich bei Abschluss dieser Arbeit in No. 13 der Deutschen Zeitschr. f. pr. Med. 1877. S. 128 Folgendes aus seiner Feder:

„. . . . indem ich nachwies, wie nur von solchen, nach Einverleibung sehr grosser Dosen des Salicylats unter Convulsionen verstorbenen Thieren stammenden, nicht aber bei Luftabschluss unter Erhaltung der Temperatur von 37° gesammeltes Blut so viel freie Kohlensäure enthält, um aus Natriumsalicylat, wie Binz für alle Fälle behauptete, Salicylsäure frei zu machen.“

Ich fordere Hrn. Köhler hiermit auf, die Stelle zu citiren, wo ich das überhaupt und weiter „für alle Fälle“ behauptet habe.

3) Centralbl. f. d. med. W. 1876. S. 553.

4) Berlin. klin. Wochenschr. 1876. No. 27. „Wie somit der Einwand hinsichtlich der unterstellten Beständigkeit des salicylsauren Natrons im Organismus vor der Hand sicherlich unstatthaft ist, so dürfen wir andererseits vermuthen, dass die Wirkungsweise der Salicylsäure in den nämlichen Bahnen geht, die für das Chinin als theils gewiss, theils wahrscheinlich erwiesen wurden“, heisst es da am Schluss.

mit literarischen Citaten klarlegte und mit noch weiteren Citaten zu kennzeichnen leicht im Stande bin. Es ist das eine wohlfeile Methode, Recht zu bekommen, wenn man dem Anzugreifenden unbewiesene Schlüsse in den Mund legt und nun zu ihrer Bekämpfung das grosse Wort führt.

Und noch zu einem anderen gänzlich unprovocirten Ausfall hat die Discussion über Salicylsäure Hrn. K. Gelegenheit gegeben. Im Centralblatt 1876. S. 199 schreibt er:

„Der mit so vieler Emphase verkündigte Satz, dass antipyretische und antiseptische Wirkung identisch sei, ist eben am salicylsauren Natron, welches beim Typhus auf 24 Stunden und länger die Temperatur herabzusetzen, der Janchevergiftung dagegen nicht vorzubeugen vermag, zu Schanden geworden.“

An diesem Ausspruch ist so zu sagen jedes Wort unwahr. Ich habe nie behauptet, dass antipyretische und antiseptische Wirkung identisch sei. Ich begann meine Untersuchungen über Antipyrese allerdings mit der enorm fäulnisswidrigen Kraft des Chinins, habe aber sehr bald den Satz aufgestellt und bewiesen, dass die Herabsetzung der Oxydationsfähigkeit der Zellen neben dem directen Bekämpfen gewisser infectiöser Gifte eine Action des Chinins ausmache. Das Vorhandensein auch anderer Wege zur Entfieberung habe ich selbstverständlich nie geleugnet; in den verschiedenen Auflagen meines Lehrbuches sind sie bei der Digitalis u. s. w. besprochen. Und ob ich jenen Satz mit „Emphase verkündigte“, darüber mögen meine bisherigen Leser urtheilen. Das Schreiben mit unzähligen „!“ wie es gewöhnlich Anfänger charakterisirt, ist mir fremd; und ich habe noch keine „vorläufige Mittheilung“ von 8 Seiten über eine gut schülermässige Giftuntersuchung geliefert, um dann auch noch „die Details in extenso“ anzukünden.¹⁾

Es ist nach alle Dem verfrüht, ein Triumphgeschrei zu erheben und in üblich gewählter ²⁾ Redeweise auszurufen, die (meines Wissens zuerst von mir experimentell begründete) Theorie der directen Antipyrese durch interne Einschränkung des Gewebeerfalls sei „zu Schanden geworden“.

1) Vgl. H. Köhler, Ueber Cumarin, im Centralbl. 1875. S. 867 ff.

2) H. Köhler hat sich in der Amylnitritfrage über eine Redewendung von R. Pick (Arch. f. klin. Med. XVII. S. 129) bitter beklagt, die beiläufig gesagt, nur eine Wiederholung seiner eigenen Worte darstellte. Wer gegen Andere so gern, so andauernd und im Ausdruck so kräftig aggressiv ist, wird gut thun, sich die eigene Reflexerregbarkeit etwas abzuschwächen. *Quis tulerit Gracchos de seditione querentes?*

Die Versuche von Dragendorff und Bucholtz, wonach salicylsaures Natron auf gewisse Bakterien stärker einwirkt als selbst Carbolsäure, sind bekannt.¹⁾ Auch an anderem Protoplasma lässt sich die chemisch eingreifende Wirkung des Salzes demonstrieren, wie folgende einfache Versuche zeigen. Sie sollen nur das Princip darthun, ohne dass ich ihnen irgend eine praktische Consequenz zuschreiben möchte. Hr. Köhler wird ihnen zwar „vorwerfen“, sie seien „extra corpus“ angestellt. Die weitere Entwicklung der vorliegenden Frage aber wird zu entscheiden haben, ob wir für das Verständniss der therapeutischen Leistungen der Salicylsäure mehr aus solchen Elementaruntersuchungen lernen oder mehr aus der Art und Weise, wie ein Hund oder Kaninchen nach einer giftigen Dosis an der ganz gewöhnlichen Respirationslähmung verendet (Köhler). Meiner Meinung nach ist vorläufig beides nothwendig. Was jedoch zur Förderung solcher Fragen ganz bestimmt nichts beiträgt, ist das ewige Bemängeln und Bekritteln der Arbeitsmethoden Anderer.

Natriumsalicylat zu Protoplasma.

I. Zu einem Tropfen frischen menschlichen Blutes wird ein Tropfen einer einprocentigen Lösung von chemisch reinem salicylsaurem Natron gesetzt, zu einer Controle ein Tropfen Kochsalzlösung von 0,7 pCt. Beide Präparate liegen etwa 15 Minuten in einer feuchten Kammer und werden dann auf dem heizbaren Objecttisch untersucht.

Das Kochsalzpräparat zeigt schon bei 20° C. lebhafte Bewegungen der weissen Zellen, die mit der Erwärmung in bekannter Weise zunehmen; das mit dem salicylsauren Salz imprägnirte bietet dieselben erst dar, als bis über 25° erwärmt wird. Bei dieser Temperatur sind sie aber noch so träge, dass ein deutliches Bild nicht zu Stande kommt, und erst bei 35—38° kann man die Streckungen ohne besondere Aufmerksamkeit verfolgen. Alle Zellen sind gedunkelt, einige grob granulirt, mit gut sichtbarem Kern.

II. Ein frischer Heuaufguss zeigt eine Menge lebhafter Paramecien und Colpoden. Bringt man zu einem Tropfen davon mit der Präparirnadel einige Körnchen reines salicylsaures Natron und bedeckt mit dem Deckgläschen, so werden sämtliche Protozoen fast augenblicklich leblos, schwarz, und zerfallen binnen kurzer Zeit zu Detritus. Dass das Salz als solches durch Aenderung der Concentration nicht die Ursache davon ist, geht aus einem Vergleich mit der nämlichen Menge Chlornatrium hervor; erst nach und nach und im Ganzen viel später macht sich da eine Abnahme der lebhaften Bewegungen geltend. Man kann es auch dadurch zeigen, dass das Salicylat in wässriger Lösung 1:100 zugesetzt wird.

1) Dieses Archiv IV. S. 32 u. 80.

Nach etwa 10 Minuten sind die meisten Protozoën regungslos geworden, einige kreisrund, andere geplatzt. Ein kleiner Rest kann sich jedoch noch ziemlich lange munter halten, ehe auch er zu Grunde geht.

Nach einiger Zeit verschwinden die grösseren Gebilde aus dem Aufguss und haben einer Menge langer Stäbchen und kleiner Spirillen Platz gemacht, die sich, erstere langsam, letztere rasch, selbständig durch das Gesichtsfeld hindurch bewegen. Setzt man zu einem Tropfen der so beschaffenen Jauche einen Tropfen einprocentiger Natriumsalicylatlösung unter gleichzeitiger Anfertigung eines Controlpräparates mit Kochsalz, reponirt beide in einer feuchten Kammer und untersucht sie nach einer halben Stunde, so sind die Eigenbewegungen dort verschwunden, hier dauern sie ungeschwächt weiter. Nur einzelne Spirillen halten sich auch in dem salicylsauren Natron am Leben, ihre Motion ist aber nicht mehr gradlinig sondern mehr kreisend in kleinem Umfang.

III. Das Protoplasma eines mit Wasser frisch zerriebenen Pflanzentheiles, z. B. eines Blattstückchens von *Leontodon*, nimmt begierig Sauerstoff aus der Atmosphäre auf, und die Mischung bietet sodann die Reaction des activen Gases auf das empfindlichste dar.¹⁾ Nimmt man statt des Wassers eine einprocentige Lösung von salicylsaurem Natron und zerreibt damit, so wird die Sauerstoffreaction sichtlich abgeschwächt. Statt des schönen Blau, welches sonst aus dem Zusatz von Guajak resultirt, erhält man nur ein schmutziges Blaugrün. Wegen der Intensität der Reaction darf der Pflanzentheil, welcher zu beiden Präparaten verwendet wird, nicht mehr als etwa einen Quadratcentimeter betragen; Wasser bez. Natriumsalicylatlösung setze man etwa 20 C.-Ctm. zu.

In keinem dieser drei Versuche kann die hemmende Thätigkeit des Salicylsalzes sich mit der des Chinins messen, während die von Bucholtz benutzten Bakterien sich dagegen umgekehrt verhielten. Wie das Eiweiss oder die Substanz der einzelnen Theile des Nervensystems auf einzelne Gifte auch der Quantität nach so ganz verschieden reagirt, ähnlich verhält sich die von dem Nervensystem unabhängige lebende Zellsubstanz. Für meinen früheren Schluss bildet diese quantitative Differenz kein Hinderniss.

Je mehr wir über die Salicylsäure erfahren, um so mehr drängt sich uns die Vorstellung von der Mannigfaltigkeit ihrer Wirkungsweise auf. Ebensowenig wie beim Chinin wird diese sich darum in einer Formel umgrenzen lassen. Dass die Salicylsäure aber gegen Fieber nur in grossen Gaben etwas leistet; dass sie zum Theil unzersetzt den Körper wieder verlässt; dass sie Malariavergiftung zu coupiren vermag (Senator, Buss u. A.), wenn auch weniger sicher als Chinin, zu einer Zeit, wo Puls und Athmung

1) Vgl. hierüber Virchow's Arch. Bd. 46. S. 145—155 und Berl. klin. Wochenschr. 1872. No. 30.

intact sind; dass sie ebenso wie andere Antipyretica: Chinin, Alkohol¹⁾, Kresotinsäure, ein kräftiges Antizymoticum ist; dass sie endlich sogar in der Form des neutralen Natronsalzes gegen gewisse Bakterien sich feindlicher verhält als Chinin und Carbolsäure, — alles dies rechtfertigt den ersten Gedanken Kolbe's in weitem Umfang; es wird bei der weiteren Erforschung ihrer internen Thätigkeit in Anschlag zu bringen sein und lässt sich durch ein paar Kraftausdrücke wie „zu Schanden geworden“ u. dgl. nicht zur Seite schieben.

„Ueber die Verhinderung der Auswanderung der weissen Blutkörperchen durch Chinin“ ist die Ueberschrift der dritten Nachuntersuchung, welche H. Köhler innerhalb weniger Monate meinen Arbeiten angedeihen lässt. Sie steht im 49. Bande, S. 105 der Zeitschr. f. d. ges. Naturw. f. Sachsen auf 17 Seiten 8^o, wurde im December v. J. zu Halle in der dortigen naturforschenden Gesellschaft vorgetragen, erschien in langer protokollarischer Mittheilung aus K.'s Feder in der Deutschen Zeitschr. f. prakt. Medic. 1877. 5. Febr., ferner als Separat-Abzug im Buchhandel, und wird demnächst auch in den Schmidt'schen Jahrb. zu lesen sein.

Ich citire diese fünf Localitäten nur, damit K. nicht wieder über der Kritik eines Anderen den Maassstab für den eigenen Geschäftsbetrieb verliere.

Gleich die ersten Zeilen enthalten literarische Unrichtigkeiten. Es heisst darin, mein Schüler und Freund Scharrenbroich habe die Beobachtungen über den Einfluss des Chinins auf die Bewegung der weissen Blutzellen angestellt. Die erste und zwar ganz eingehende Schilderung dieses Einflusses steht aber in dem Archiv von Max Schultze, Bd. 3. S. 383—389. Diese Arbeit scheint meinem Kritiker niemals vor die Augen gekommen zu sein. Ein Vierteljahr später kam dann die erste Publication von Scharrenbroich (Centralbl. 1867. S. 817), welche, wie dieser ausdrücklich erklärt, aus gemeinschaftlicher Thätigkeit mit mir hervorging.

Nun heisst es bei Köhler weiter:

„Die Hemmung der Auswanderung der weissen Zellen durch Chinin ist ausser von Binz's Schülern in jüngster Zeit von N. Jerusalemsky bestätigt worden.“

Dieser Satz hat nur den Sinn, die beiden gründlichen Bestäti-

1) Von Werth für diese Auffassung ist Traube's Arbeit über den Einfluss des Alkohols auf septische Hefen, in den Berichten d. D. chem. Ges. IX. S. 1239 (1876).

gungen von Martin und Winther¹⁾ und die von Kerner²⁾ zu escamotiren. Weil Köhler bei seinem Leser die Vorstellung erweckt, die drei Genannten seien Schüler von mir gewesen, glaubt er sich der Nothwendigkeit enthoben, auf ihre Arbeiten einzugehen. Aber weder Professor Winther noch Dr. Martin hatte ich je zu sehen Gelegenheit, und dass Dr. Kerner kein Schüler von mir ist, hat dieser Hrn. Köhler doch vor 2 Jahren³⁾ sehr deutlich gemacht. Freilich, die Kerner'schen Arbeiten kamen ihm seiner Zeit unbequem, denn er hatte damals schon meinen Versuchen vielerlei „vorgeworfen“, und darum suchte er No. 2 und 3 todzuschweigen, nachdem er beim Referat von No. 1⁴⁾ der Bestätigung meiner Resultate durch Kerner nur ganz indirect Erwähnung gethan.

Nicht ein einziger meiner Schüler hat meine und Scharrenbroich's Arbeiten über das entzündete Froschmesenterium und Chinin nachuntersucht und bestätigt. Die erwähnten und von Köhler auch heute verschwiegenen Bestätigungen aber entstanden unabhängig von mir; die Giessener lernte ich sogar erst aus dem Referate kennen und erhielt dann durch Leuckart's Freundlichkeit das Original.

Ich constatiere demnach nochmals die Thatsache, dass Köhler hier eine Taktik benutzt, die ganz in den Rahmen der von mir gegen ihn bereits zweimal formulirten Anklage⁵⁾ hineingehört.

Köhler hat nun bei seinen Nachuntersuchungen des betreffenden Gegenstandes meine Resultate nicht bestätigt gefunden. Er behauptet, dass der hemmende Einfluss des Chinins auf die weissen Zellen nur dann zu Stande komme, wenn die Circulation nicht mehr intact sei.

„Ein einziger mit allen Cautelen angestellter, positiv ausgefallener Versuch (wo trotz intensiver Chininvergiftung massenhafte Auswanderung erfolgte) genügt, die gewonnenen negativen Resultate der oben genannten Beobachter insofern umzustossen, als aus ersterem mit Evidenz⁶⁾ hervorgeht, dass nicht das Chinin an sich sondern die durch dieses Alkaloid hervorgerufene Circulationsstörung an der Sistirung des Auswanderungsprocesses aus den Gefässen des freigelegten Froschmesenteriums die Schuld trägt.“

1) Giessener Dissertation von 1868. Ref. im Centralbl. 1868. S. 687.

2) Pflüger's Archiv. III. 93. V. 27. VII. 122.

3) Dieses Arch. IV. 253.

4) Schmidt's Jahrb. 1870. Bd. 147. S. 145.

5) Virchow's Arch. LXIII. 282. — Dieses Arch. V. 394.

6) K. hat Beides nicht unterstrichen. Ich that es zum Hervorheben des Vergleichs, wie an mehreren Stellen dieses und der übrigen citirten Autoren.

Also Köhler auf S. 112. Ehe ich zur Besprechung der experimentellen Einzelheiten übergehe, muss ich zuerst diese merkwürdige Versuchslogik an seinem eigenen Leibe probiren.

Köhler hat bekanntlich die Erfahrungen von Audant, Le-theby u. A. über die antidotarische Kraft des mit activem Sauerstoff beladenen Terpenthinöls gegen Phosphorvergiftung therapeutisch verwerthet, die Thierversuche von Personne (1869) wiederholt und ferner eine Salbe beschrieben — von ihm terpenthinphosphorige Säure genannt —, deren Bildung im Organismus das bedingende Moment sei (andere Forscher halten, beiläufig gesagt, das Zustandekommen dieser Salbe für entbehrlich, sondern meinen, es genüge, dass der Phosphor durch Aufnahme des disponiblen Sauerstoffs vom Terpenthinöl aufhöre, Phosphor zu sein). K. machte aus dem Ganzen ein Buch ¹⁾ und vertrat seither mit Entschiedenheit die Ansicht, oxydirtes Terpenthinöl sei ein vortreffliches Gegengift gegen Phosphor.

Ein einziger mit allen Cautelen angestellter Versuch aber, wo trotz intensiver Terpenthinölanwendung dennoch der Tod durch Phosphor erfolgte, muss nun die Resultate Köhler's umstossen, als aus ersterem mit Evidenz hervorgeht, dass nicht der Sauerstoff des Terpenthinöls an sich sondern irgend etwas anderes an der Rettung seiner Versuchsthiere die Schuld trägt.

Wie man sieht, brauche ich in K.'s Urtheil (s. vorige Seite) nur statt Chinin zu setzen Terpenthinöl, statt Auswanderung Phosphorintoxication, und der auf mich eingelegte Spiess wendet sich gegen ihn. Und dass jener „einzige mit allen Cautelen angestellte Versuch“ leibhaftig existirt, haben ihm v. Bamberger ²⁾ und v. Schroff jun. ³⁾ gezeigt. Ersterer führt sogar an, dass bei Terpenthinbehandlung schon kleine Dosen Phosphor den Kaninchen letal werden und Letzterer konnte, obschon „er genau nach den Angaben K.'s, was Dosis und Präparat anbelangt, vorging, nichts destoweniger keine vollkommen befriedigende Resultate“ erlangen.

Ich habe keine eigenen Beobachtungen zur Sache und kann deshalb nicht gegen oder für Köhler Partei ergreifen. So viel aber steht erfahrungsgemäss fest: ein einziger vermeintlich mit allen Cautelen angestellter Versuch beweist gar nichts; und wenn eine ganze Reihe von Versuchen mehrerer Forscher ein übereinstimmendes Resultat gegeben hat, so beweist das Nichtgelingen der nämlichen Sache seitens eines noch obendrein durch seine früheren

1) Halle, bei Pfeffer. 1872.

2) Ref. Centralbl. 1872. S. 188.

3) Medic. Jahrb. Wien. IV. 1872. Sep.-Abz. S. 78.

Schreibtischangriffe stark engagirten Autors nicht viel mehr als nichts.

Ein Vergleich der Arbeiten hüben und drüben möge dem Leser ein Urtheil bilden helfen.

Die Grundlage der von K. angegriffenen Resultate ist seit lange von Niemandem negirt, von mancher Seite bestätigt worden. Es ist der Nachweis, dass schwach basisches oder neutrales Chinin die meisten weissen Blutzellen noch in bedeutender Verdünnung lähmt; der Nachweis ferner, dass diese und andere Protoplasmakörper durch Zusatz von ganz wenig Chinin in der Fähigkeit behindert werden, Sauerstoff aufzunehmen.

Schon *a priori* ist zu glauben, da Chinin im Kreislauf nicht zerlegt wird oder doch nur wenig in das von Kerner entdeckte Dihydroxylechinin übergeht, es komme jene Lähmung und Behinderung wenn auch natürlich in schwächerem Maasse ebenfalls innerhalb der Säfte und Gewebe zur Geltung. Einen Beitrag dafür brachte Zahn.¹⁾ Er arbeitete mit gesunden und mit kranken, d. h. durch Mikrokokkenflüssigkeit inficirten Fröschen. Uns gehen nur die ersteren hier an, da ich und Scharrenbroich mit keinen anderen zu thun hatten, beziehentlich als wir merkten, dass unser Material durch die Gefangenschaft von einigen Tagen abnorm geworden war, sofort zu ganz frischem übergingen (vgl. Dissertation S. 27).

Zahn sagt S. 45, die Stromverlangsamung sei bei Anwendung von schwachen Dosen (0,005 Grm.) so unbedeutend, dass man überhaupt an die Möglichkeit einer Auswanderung denken könne. Finde eine solche statt, so geschehe dies „nur sehr spät“ und nehme „nie beträchtliche Dimensionen“ an.

Nun folgt ein Doppelversuch mit einem gesunden und einem faulig inficirten Frosch. Ich gebe den ersteren davon in seinem Verlauf hier wörtlich.

Chinin. muriatic. 0,004 unter die Haut des rechten Schenkels injicirt, später 0,01 Curarelösung von 1:1000. Eröffnen der Bauchhöhle 3 1/2 Stunden nach der Chininjection.

„2 Uhr. Aeusserst klares Bild. Venen und Capillaren sehr dilatirt. Strom äusserst langsam, Arterien eng, Pulsation fast nicht bemerkbar.

2 h 30 m Keine Veränderung.

3 h — m Strom scheinbar etwas rascher.

3 h 30 m Strom etwas beschleunigter, regelmässig.

Ebenso von 5 h — m bis 6 h 30 m.

1) Zur Lehre von der Entzündung und Eiterung. Heidelberg 1872. (Unter Leitung von Klebs bearbeitet.)

- 8 h — m früh am folgenden Tage: Ueber Nacht ist keine Veränderung eingetreten, der Strom ist immer noch regelmässig, aber etwas rascher.
- 9 h — m Ebenso. 10 h Strom etwas beschleunigter. 11 h Hier und da etwas Axialstrom.
- 12 h — m In der Randzone stellen sich viele weisse Blutkörperchen ein, von denen auch manche haften. Sonst gleich.
- 2 h — m Aus manchen Venenendungen beginnt die Auswanderung.
- 3 h — m An einigen Stellen hat Auswanderung aus den Venen stattgefunden; die ausgewanderten Zellen bewegen sich.
- 4 h — m Die Auswanderung nimmt etwas zu, ist aber immer noch sehr spärlich. Strom sehr regelmässig. 5 h wie vorhin. Strom etwas rascher, Auswanderung etwas stärker.
- 6 h — m Das Thier hatte sich am anderen Tage erholt und blieb am Leben.“

Resultat dieses Versuches von Zahn am gesunden Frosch:

Unter dem Einfluss von 4 Milligrm. Chinin beginnt die Emigration 24 Stunden nach Freilegung des Mesenteriums, ist nach 26 Stunden „immer noch sehr spärlich“ und wird erst in der 27. „etwas stärker.“ Und das alles bei guter Circulation.

Es heisst dann wörtlich weiter:

„Versuch 2 wurde ebenso angestellt wie Versuch 1 und ergab dieselben Resultate.“

Das sind die einzigen Versuche Zahn's mit einer mässigen internen Dosis Chinin. Es folgen nun Versuch 3 und 4 mit 0,01, Versuch 5 und 6 mit 0,02 Chinin auf einmal¹⁾, und da macht sich dann die Herzlähmung jedesmal geltend und trübt dadurch natürlich, wie ich das von Anfang an ja auch hervorgehoben hatte, den ganzen Versuch.

„Es wurden noch verschiedene Versuche mit grösseren Dosen angestellt, die aber durch die Intensität der Chininwirkung den Tod der Thiere herbeiführten.“

Es folgt nun S. 50 eine Stelle, welche den Einfluss des Chinins auf die weissen Zellen innerhalb des Kreislaufs so klar constatirt, wie ich selbst mich nie bestimmter geäussert habe:

„Die meisten weissen Blutkörperchen zeigen schon in den Gefässen das schwarzkörnige Aussehen und die runde Form, wie dies erwähntermasssen bei der Chininbehandlung immer der Fall zu sein pflegt. Die auswandernden blassen Zellen verlieren ausserhalb der Gefässe unter den Erscheinungen beginnender Granulirung ihr Contractilitätsvermögen.“

1) Zahn gibt das Gewicht seiner Frösche nicht an.

Ganz so, wie ich es in der Schrift von 1868, Tafel, Fig. II abbildete. „Das Gefäss enthält nur wenige farblose Zellen und diese sind rund und grobgranulirt“, lautet die beigegebene Erklärung von mir.

Wie man solche Ergebnisse gegen mich kehren will¹⁾, mögen Andere begreifen. Hier zur Nachhülfe nochmals eine Zusammenstellung der Zahn'schen Resultate, soweit sie unser Thema angehen:

1. Bei der Chininbehandlung sehen die weissen Blutkörperchen innerhalb der Gefässe immer verändert aus (S. 45 u. 50).

2. Die zwei gesunden Thiere mit mässiger Anwendung von Chinin ergaben erst sehr späte und spärliche Auswanderung (S. 46).

3. Die verzeichneten für das Chinin ungünstigen Resultate (No. 9 auf S. 52) beziehen sich lediglich auf zu starke Dosen und auf inficirte Frösche (S. 46—49).

Für die Anwendung beim Thier und beim Menschen hatte ich in Bezug auf die weissen Blutzellen stets die Meinung, welche Dr. Buchanan Baxter auf Grund seiner genauen Nachuntersuchungen meiner Angaben über unser Thema niederschrieb²⁾:

„The above experiments seem to show that the four cinchona alkaloids are able speedily to arrest the migratory movement of the colourless corpuscles of newt's blood, in the proportion of 1 in 1500. That the quantitative differences between them are not well marked; quinia appearing to stand first in order of power. That the proportion of the alkaloid necessary to arrest the movement of the waxy protuberances, is much larger than that which arrests migration and putting forth of filamentous processes. And this would lead us to expect that it may be possible to check the migratory prosensities of the colourless corpuscles while in the body, without impairing, or permanently abolishing, their vitality — that they may be narcotised, so to speak, without being killed.“

Nirgendwo habe ich behauptet oder hat Scharrenbroich das gethan, das Chinin tödte die weissen Zellen im lebenden Organismus, oder es könne unter seinem Einfluss niemals und gar keine Auswanderung stattfinden.³⁾

Ich komme nun zu den von Köhler verschwiegenen Giessener Untersuchungen und gebe hier, da diese Arbeit sonst nirgends veröffentlicht wurde, wörtlich folgende Versuche:

I. Am 30. Juni werden um 10 Uhr Morgens zwei gleich starke

1) Vgl. Zeitschr. f. prakt. Medicin 1877. No. 5.

2) Practitioner 1873. XI. 349.

3) Man vgl. hierüber Pflüger's Arch. VII. S. 123—125.

Frösche mit Curare gelähmt. Nach 1½ Stunden ist die gewünschte Wirkung des Giftes eingetreten. Das Mesenterium wird um 12 Uhr blossgelegt. Um 2 Uhr kommen beide zur Beobachtung. Dem einen wurden 0,0025 Grm. Chinin gleich anfangs am rechten Schenkel injicirt. Um 3 Uhr sind starke Randschichten in dem Präparate ohne Chinin vorhanden und der Beginn der Auswanderung lässt nicht lange auf sich warten. In dem Chininfalle haben sich zwar auch weisse Zellen angelagert, sie liegen aber doch mehr zerstreut der Wand des Gefässes an und wandern nicht aus. Um 5 Uhr beginnen in dem chininfreien Falle die Austretungen lebhafter zu werden; in dem Chininpräparate sind noch keine Austretungen zu bemerken, jedoch sieht man die Zahl der weissen Zellen zunehmen, die Randschichten werden stärker. Um 6 Uhr hatte bei dem Frosche ohne Chinin die Wirkung des Curare aufgehört. Derselbe wurde von Neuem curaresirt. Es machte das Thier lebhaftere Versuche sich aus seiner Lage zu befreien.

Die zweite Einspritzung von Curare wirkte schon nach einer Viertelstunde. Es wurde der Frosch wohl befeuchtet gehalten, sowie der Darm. Die Circulation ist ziemlich langsam. Um 8 Uhr 30 Minuten Abends wird das Präparat in ein anderes Local gebracht und dort wieder zur Beobachtung aufgestellt.

Die Austretungen sind vollständig im Gange und sehr lebhaft. Das Mesenterium ist schon zum Theil mit weissen Blutkörperchen durchsetzt und schwimmen eine grössere Anzahl auf der Oberfläche herum. Auch sieht man einige rothe Blutkörperchen, welche aber durch eine Verletzung dahin gelangt zu sein scheinen. In den Gefässen des Chininfrosches sind um 6 Uhr die Randschichten stark geworden, hier und dort sieht man in der Wandung ein einzelnes weisses Blutkörperchen liegen und bemerkt auch einzelne Ausbuchtungen der Gefässwand. Die Circulation ist noch vollständig im Gange, die Athmung gut. Um 7 Uhr bemerkt man hier die ersten Austretungen.

Auch dieses Präparat wird in ein anderes Local gebracht. Bei dem Transport dorthin wird dieses Thier ebenfalls munter und strebt sich loszumachen. Es wird demselben ebenfalls eine neue Curareinjection gemacht, zu gleicher Zeit aber auch wegen des beginnenden Durchtrittes eine neue Chinininjection. Die Austretungen dauern noch fort bis 9 Uhr, wo die Randschichten wieder heller zu werden beginnen. Die weissen angelagerten Zellen werden von dem Blutstrom wieder fortgerissen. Die Austretungen lassen nach. Beide Versuche wurden bis 11 Uhr erhalten und Herr Professor Winther versicherte mir, da ich nicht mehr zugegen war, dass das Verhältniss der Austretungen in dem Präparate mit Chinin dasselbe geblieben sei, während in dem Falle ohne Chinin das Mesenterialgewebe von eingewanderten farblosen Blutkörperchen sehr dicht angefüllt war. Am 21. Juni Vormittags 8 Uhr fand ich den Frosch, an welchem der reine Entzündungsversuch angestellt worden war, todt, während der andere noch vollständig munter, bei vorliegender Darmschlinge sich im Gefäss herumtrieb. Ich untersuchte von Neuem und fand die Austretungen bedeutender wie sie Abends vorher waren, jedoch in keinem Vergleich mit einem reinen Entzündungsversuche. Das Thier starb nach einer neuen Chinininjection.

II. Am 18. Juni Nachmittags 2 Uhr 15 Min. werden zwei Frösche mit Curare behandelt, beiden das Mesenterium blossgelegt und dem einen Individuum von vornherein 0,0025 Grm. Chinin injicirt. Der Unterschied tritt sehr bald deutlich hervor. Der Blutstrom des Frosches ohne Chinin wird sehr langsam. Es lagern sich die weissen Zellen sehr rasch und in grosser Menge an. Am Chininfrosch bleibt das Gekröse vollkommen klar; hier und da liegt ein einzelnes weisses Körperchen an der Gefässwand an. 5 Uhr Nachmittags. Der Blutstrom in dem chininfreien Gekröse geht immer noch langsam, vielleicht etwas rascher als im Beginne des Versuches. Die Randschichten sind in diesem Falle sehr stark; die Gefässe stark erweitert, die Bewegungen der Zellen sichtbar; sie fangen an die Wand zu durchsetzen. Man sieht schon Ausbuchtungen der Gefässwand und an einzelnen Stellen sieht man schon Zellen, welche die Wand des Gefässes zur Hälfte verlassen haben. In den Mesenterialgefässen des Chininfrosches sind die Anlagerungen der weissen Zellen allerdings stärker geworden, allein doch noch sehr unbedeutend im Verhältniss zu dem Controlversuch. Um 6 Uhr sind die Austretungen in dem Versuche ohne Chinin ziemlich lebhaft, in dem Chininversuche hat sich der Austritt nicht vermehrt.

III. Am 24. Juni wurden Morgens um 10 Uhr zwei gleich starke Frösche mit Curare gelähmt. Die Wirkung desselben trat ungefähr eine Stunde später ein. Um 11 Uhr 15 Min. kamen beide zur Beobachtung. In beiden Fällen bemerkt man Langsamerwerden des Blutstromes. Beide hatten ziemlich viel Blut bei der Blosslegung des Gekröses verloren. Es bilden sich bereits Randschichten aus. Jetzt wird dem einen 0,0025 Grm. Chinin am rechten Schenkel injicirt. 12 Uhr 30 Min. bemerkt man schon in dem Versuche mit Chininjection eine Abnahme in der Zahl der weissen angelagerten Zellen. Die Circulation hat sich in beiden Fällen wieder vollständig erholt. Entspannung der Präparate. Fortsetzung der Beobachtung um 4 Uhr Nachmittags. In dem Falle ohne Chinin sind die Austretungen schon lebhaft im Gange, während in dem Chininpräparate die Gefässe ganz hell sind, mit Ausnahme weniger Stellen, wo man 3 und 4 Zellen nebeneinander liegen sieht. 6 Uhr werden die Austretungen in dem Fall ohne Chinin immer lebhafter. Das Mesenterium trübt sich auffallend. In dem Chininversuche nimmt die Zahl der weissen Blutzellen zu, es passiren mehr wie vorher das Gesichtsfeld; die Randschichten werden stärker.

Die Dinge, worauf es in vorstehenden Protokollen hier ankommt, habe ich unterstrichen. Alle übrigen 9 Versuche stimmen im Resultat damit überein. Der Verfasser fährt dann S. 20 folgendermaassen fort:

„Meine ganze Aufmerksamkeit und Thätigkeit während der letzten vier Wochen war nun fast ausschliesslich auf die Untersuchung gerichtet, ob das Chinin auch den Entzündungsprocess in parenchymatösen Organen zu unterdrücken im Stande sei. Ich wählte zu dem Zwecke die Leber, welche bequemer zu erreichen war, und einmal hervorgezogen den Platz behauptete, den man ihr angewiesen und sich nicht wie die Lunge in

den Körper zurückzieht. Ich hatte mir wohl vorgestellt, dass die Untersuchung nicht so leicht, nicht so klar sein würde, wie die Untersuchung am Mesenterium des Frosches, allein ich fand die Untersuchung in Wirklichkeit noch viel schwieriger als ich sie mir gedacht hatte, ich meine in mikroskopischer Beziehung, in makroskopischer Hinsicht bietet die Untersuchung gar keine Schwierigkeiten. Ich legte, um eine Entzündung der Leber zu erzeugen, einen Theil derselben durch einen Einschnitt in der rechten Bauchseite des Frosches, dicht unterhalb der rechten vorderen Extremität bloss, setzte das Individuum unter günstige Lebensbedingungen, wechselte das Wasser mehreremale des Tages und bemerkte mir die normale Farbe der Leber. Ich strebte danach eine möglichst geringe Blutung bei der Blosslegung des Organs zu veranlassen, welches mir auch in den meisten Fällen gelang. Die so behandelten Frösche wurden dann mit blossgelegtem Leberlappen in den Behälter gesetzt und konnten auf diese Weise drei Tage lang und länger erhalten werden. Die Farbe der normalen Leber ist eine braune, nicht sehr dunkle, überhaupt variirt die Farbe der Leber ein wenig. Ich habe versucht, die normale Leberfarbe in der Zeichnung No. 3 wiederzugeben. Die normale Leber fühlt sich äusserst zart an. Eine entzündete Leber dagegen fühlt sich anfangs etwas derb an, sie ist resistenter als vorher. Hat man einen Theil der Leber der Luft ausgesetzt, so bemerkt man schon nach zwei Stunden eine dunklere Färbung dieses Theiles, die im Laufe mehrerer Stunden in eine rothe und endlich in eine dunkelrothbraune Farbe übergeht, wie sie gleichfalls in der Zeichnung No. 3 wiedergegeben ist; ausser dieser dunkelrothbraunen Färbung bemerkt man ein Anschwellen des freiliegenden Theiles; bei der geringsten Verletzung findet eine bedeutende Blutung statt. Bis hierher bietet die Beobachtung gar keine Schwierigkeiten. Um die entzündete Leber mikroskopisch zu untersuchen, wurden die Präparate immer getrocknet, weil man so bequemer feinere Schnitte führen kann. Es kam mir darauf an, die entzündliche Einwanderung der farblosen Zellen in das Lebergewebe zu bestimmen und hierzu die Leberzellen des Frosches, welche den weissen Blutkörperchen des Thieres ähnlich sind, scharf von diesen zu unterscheiden. Man findet die Leber des Frosches zusammengesetzt aus einer Masse von blassen, schwach contourirten, in ihrem Inneren 3 oder 4 oder mehr bläschenförmige Gebilde enthaltenden Zellen, welche dicht aneinander liegen. Von dazwischen liegendem Gewebe sieht man nichts oder nur Andeutungen. Der Bau der normalen Leber ist in Fig. 5 wiederzugeben versucht. Nachdem ich den Bau der normalen Leber hinlänglich kannte, suchte ich den charakteristischen Unterschied zwischen den Leberzellen und den weissen Blutzellen aufzufinden. Zu diesem Zwecke wurde ein Blutpräparat neben einem normalen Leberpräparat bei derselben Vergrösserung aufgestellt. Der Unterschied dieser beiden besteht nun factisch darin, dass die Leberzellen etwa die dreifache Grösse der weissen Blutzellen haben; dass die Contouren der Leberzellen viel weniger scharf hervortreten. Ausserdem sind die Leberzellen viel dunkler als die Blutzellen und zeigen eben im Inneren die bläschenartigen Gebilde (Fett), welche man in den Blutzellen nicht findet, während das Protoplasma der farblosen Blutkörperchen eine feinkörnige Beschaffenheit hat.

Nachdem der Unterschied einmal festgestellt war, untersuchte ich die entzündete Leber von Neuem und konnte nun mit Sicherheit die weissen Blutzellen von den Leberzellen trennen. Ich fand so, dass auch hier, wie in das entzündete Mesenterium eine Masse weisser Blutzellen aus den Gefässen in das Gewebe getreten war. Man sieht unter diesen Umständen mehrere Leberzellen, dazwischen und darüber die weissen Blutzellen zu 4 und mehr nebeneinander liegen, hier zwischen die Blutzellen hineingeschoben, dorten die Leberzellen bedeckend. Ich setzte diese Reihe von Versuchen einige Tage lang fort, bis ich über die Mengenverhältnisse der Austretungen im Klaren war und begann dann die Prüfung der Chininwirkung in der parenchymatösen Leberentzündung und zwar immer neben einem gleichzeitigen Controlversuche einer Entzündung. So wurde etwa 14 Tage lang jeden Tag die Leber von je vier Fröschen zu derselben Zeit blossgelegt, zweien davon von vornherein 0,0025 Grm. Chinin injicirt, diese Menge in verschiedenen Zwischenräumen von 6 Stunden oder etwas länger zu wiederholten Malen applicirt und die Versuche überhaupt länger als 12 Stunden fortgesetzt, zu welcher Zeit die Entzündungserscheinungen im vollen Gange zu sein pflegen. Der blossgelegte Lebertheil nun eines Frosches, der mit Chinin behandelt worden, zeigt alsdann eine etwa der der normalen gleiche Farbe, oder sie ist etwas dunkler, oder sie ist blass, anämisch besonders gegen die Ränder hin; vgl. Fig. 7. Nachdem eine hinreichende Anzahl getrockneter zu mikroskopischen Zwecken geeigneter Präparate vorhanden war, wurde ein Verzeichniss in der folgenden Weise gefertigt. Es wurde ein mikroskopisches Präparat gemacht und numerirt; diese Nummer in das Verzeichniss eingetragen und dabei Datum des Falles und Beschaffenheit des Präparates bemerkt, als reines Entzündungspräparat, normales Leberpräparat oder Chininleberpräparat.

Nachdem ungefähr 20 solcher Präparate gefertigt waren, wurden dieselben unbekümmert um die Nummer untersucht, aufgezeichnet und mit dem gebuchten Verzeichnisse verglichen. So fand ich den Unterschied zwischen der reinen Entzündung und demjenigen entzündlichen Zustande, welcher sich entwickelt, wenn Chinin-injection stattgefunden. Die Resultate sprechen auch hier für die Wirkung des Chinins als Antiphlogisticum; denn die Austretungen von weissen Zellen in den Fällen mit Chinininjection sind viel geringer als in den Fällen reiner Entzündung.

Zu diesem Resultate gekommen, glaubte ich meine Untersuchungen abschliessen zu können.

Es wird ferner noch der Zählungsversuch am Hunde zweimal wiederholt, den ich an Katzen angestellt hatte. Eine genauere Prüfung wie bei mir findet statt, da beide Thiere abwechselnd, das eine nach dem anderen, als Control- beziehentlich als Chininthiere verwendet werden. Die Verfasser schliessen diesen Passus mit den Worten:

„Aus den vorhergehenden Versuchen, insbesondere aus diesen letzten

zwei geht mit Evidenz hervor, dass das Chinin die vitalen Eigenschaften der weissen Blutkörperchen untergräbt, resp. die Bildung derselben hindert“.

G. Kerner hat von dem ganzen Vorgang eine schön gezeichnete Abbildung gegeben.¹⁾ Die Schwierigkeit, den Einfluss des Chinins im Kreislauf zu demonstrieren, ohne diesen selbst zu schädigen, war ihm bekannt. Er nimmt deshalb darauf besondere Rücksicht, wie folgendes Protokoll²⁾ beweist:

„Ein Frosch von 35 Grm. erhält um 7 Uhr Morgens 0,0025 Curarin. Operation um 9 Uhr 10 Min.

10 Uhr: Starke innere Auskleidung der Venen mit weissen Zellen.

10 Uhr 30 Min.: Noch kein Durchtritt deutlich sichtbar, sonst alles wie vorher.

12 Uhr: Grosse Anzahl von Resultaten des Durchtritts.

1 Uhr 30 Min.: Innere Randschichten, Pflasterung und Durchtritt allenthalben stark. Kreislauf gut.

3 Uhr 10 Min.: Ueberall Eiter. Die meisten Zellen sind amöboid verändert.

3 Uhr 20 Min.: Injection von 0,0025 Chinin. muriatic. subcutan am Schenkel. Die nämliche Quantität um 4 Uhr 20 Min. und um 4 Uhr 30 Min.

6 Uhr: Abnahme sämtlicher Entzündungserscheinungen in deutlichster Weise. Circulation sehr gut. Neue Injection von 0,0025 Chinin.

7 Uhr: Ebenso, nur ist die Circulation minimal geworden, so dass nicht weiter beobachtet wurde.“

In dem Doppelversuch vorher heisst es vom chininisirten Frosch:

„10 Uhr (nach 3stündiger Dauer): Einzelne spärliche weisse Zellen an den inneren Gefässwänden, dasselbe in beiden Ebenen. Athmung und Circulation sehr gut.

11 Uhr: Im Allgemeinen der nämliche Zustand; nur ist die Zahl der weissen Zellen etwas grösser geworden. In einigen Capillaren mit sehr guter Circulation sind viele weisse Körperchen kleben geblieben, aber nur sehr wenige sind durchgetreten. Der Durchtritt der einzelnen erfolgt so langsam, dass es nirgends gelingt, ihn wie bei dem normalen Präparat in seinen einzelnen Stadien zu verfolgen.“

Und zu Ende des Versuches wird gesagt:

„Der Vergleich zwischen beiden Präparaten liess keinen Zweifel über die den Entzündungsvorgang hemmende Wirkung des Chinins zu. Vielleicht kann man einen Umstand als verstärkenden Grund für diese Auffassung ansehen. Die Operation beim Chininfrosch ging nämlich zufällig unter bedeutender Reizung und Zerrung aller Bauchorgane vor

1) Pflüger's Arch. III. Tafel 2. 2) Ebenda S. 134.

sich. Unter anderem musste die Leber mehrmals mit der Pincette reponirt werden. Obschon in alledem ein zur Entzündung prädisponirendes Moment zu erblicken ist, war dieselbe später dennoch im Vergleich zu dem Controlthier unbedeutend“.

Einige Jahre später wiederholt der nämliche Autor seine Versuche.¹⁾ Die ersten drei missglücken ihm, „weil die Chinindosen zu stark waren und neben der therapeutischen Alkaloidwirkung auch eine toxische (auf das Herz) herlief“. Zur Belehrung für Nachuntersucher werden ihre Details dennoch mitgetheilt. Es folgt dann eine 2. Reihe, aus der ich Versuch 5 und 6 hier fast wörtlich anführe.

Versuch.

Frosch von 42 Grm. 0,00035 Curar. sulfuric.

1 Stunde nach Beginn des Versuches: Ist träge.

2 Stunden: Lähmung complet.

2 Stunden 30 Min.: Operation.

3 Stunden 30 Min.: Circulation sehr gut. Einzelne weisse Zellen bleiben kleben.

4 Stunden 30 Min.: Starke Vermehrung der weissen Zellen, von denen mehrere hängen bleiben.

5 Stunden: Pflasterung der Innenwände mit weissen Zellen beginnt auf der ganzen Linie. Einzelne Durchtritte.

8 Stunden: Die Durchtritte kommen jetzt in Menge vor.

9 Stunden: Durchtritte auf der ganzen Linie. Das Mesenterium ist jetzt mit Zellen wie besät. Injection von 0,003 Chinin. muriatic.

10 Stunden: Die Zahl der ankommenden weissen Zellen in den Gefässen scheint sich zu mindern.

11 Stunden: Bei guter Circulation fortschreitende Lichtung der Randschichten. Mehrere Zellenhaufen an den Gabelecken gerathen in Bewegung und werden fortgetrieben. Durchtritte sind nicht direct zu sehen; es liegen aber einige wenige ausgewanderte Zellen nahe bei der Aussenwand.

12 Stunden: Herz und Lungen arbeiten gut. Es sind keine Auswanderungen zu sehen, und auch im Mesenterium tritt längs der Venenwände Lichtung ein. Injection von 0,003 Chinin. muriatic. Der Versuch war über Nacht ausgesetzt.

22 Stunden 30 Min.: Injection von 0,0002 Curarin. Weisse Randschichten haben sich wieder da und dort etablirt.

24 Stunden: Die Zahl der ankommenden Zellen ist etwas vermehrt und mehrfach sind einige Körperchen ausgetreten. Injection von 0,003 Chinin. muriatic.

25 Stunden: Das früher gut abgespülte Mesenterium ist hell geblieben und enthält nur sehr zerstreute Körperchen. Die Blutsäule ist so kräftig, wie zu Anfang des Versuches; es kleben keine neuen Zellen mehr an und selbst in den kleinen Venen stellt sich wieder ein regelmässiger Strom her.

1) Pflüger's Arch. 1873. VII. 128.

Das Thier losgebunden und vernäht bleibt noch vier Tage munter und am Leben und geht dann in seinem Behälter mit anderen nicht benutzten Genossen zu Grunde.

Versuch.

Frosch von 39,2 Grm., 0,00035 Curar. sulfuric.

6 Stunden nach der Operation. Axialstrom. Dicke Pflasterung, aber noch kein Durchtritt zu constatiren.

7 Stunden: Massenhafter Durchtritt. Das Mesenterium ist mit Zellen übersät. Injection mit Chinin. amorph. muriatic.

8 Stunden: Kreislauf intact.

8 Stunden 15 Min.: Die Zahl der ankommenden weissen Zellen scheint sich zu mindern.

9 Stunden: Die Wandpflasterung der Venen geräth an mehreren Stellen in Bewegung und die neu ankommenden Zellen rollen meist ungefochten zwischen Mittelstrom und Randschicht vorbei. Neue Durchtritte können nicht beobachtet werden.

9 Stunden 50 Min.: Das Bild hat sich wesentlich modificirt: längs der äusseren Venenwände ist eine schmale, gleichmässig lichte Zone entstanden; es sind seither keine Zellen mehr emigriert, wenigstens sieht man keine inner- oder ausserhalb der Wand liegen und sich bewegen. Die Circulation untadelhaft.

11 Stunden: Die weissen Zellen scheinen sich wieder etwas zu mehren, auch ein Durchtritt an einer Venenverzweigung, wo die Anhäufung stabil geblieben war, geht allmählich vor sich. Injection von 0,0025 Chin. amorph. muriatic.

11 Stunden 30 Min.: Auf's Neue tritt der Status ein, wie 10 Stunden nach Beginn des Versuches. Blutbewegung zuerst etwas verlangsamt, aber nach 10 Minuten erholt sie sich vollständig und nach weiteren 10 Minuten entsteht vermehrte Regsamkeit in den Randschichten. Versuch über Nacht unterbrochen.

22 Stunden: Der Frosch athmet nur in langen Intervallen, der Kreislauf ist etwas träge. Ueber Nacht hat sich die Pflasterung nicht hochgradiger ausbilden können und im Mesenterium sind längs der Gefässe schmale lichte Zonen. Auswanderungen sind nicht zu beobachten. Injection von Chin. amorph. muriatic. 0,003.

22 Stunden 30 Min.: Kreislauf lässt nichts zu wünschen übrig.

24 Stunden: Status wie vorher. Die Circulation ist etwas langsamer geworden. — Auswanderung bleibt aufgehoben. Das Thier, in der 25. Stunde abgesteckt und vernäht, hüpfte umher; nach weiteren 24 Stunden ist es noch am Leben.

Vorweg habe ich bereits zu erwähnen, dass nach ausdrücklicher Angabe von Kerner er nur *R. temporaria* (III. 132 u. VII. 128) und frisch eingefangene Exemplare benutzte. Die Angabe für letzteres fehlt in Bd. III. Aus directer Mittheilung aber weiss ich,

dass seine Thiere am letzten Nachmittag vorher aus der Freiheit kamen.

Auf die von W. Mees im Laboratorium von Huizinga gegebene Parallele meiner Versuche am Froschmesenterium nicht durch Chinin aber durch das therapeutisch verwandte Eucalyptol will ich eben nur hinweisen. Sie steht im Arch. f. klin. Medicin. 1874. XIII. 640. Was die Circulation angeht, so verlief dieselbe bei den behandelten Fröschen „ohne jede Störung“. Einige Beobachtungen an mehreren Controlfröschen zugleich dauerten 48 Stunden. Das Eucalyptol wirkte als verdampfender Tropfen von einer Kammer aus ein.

Da nächstens auch vielleicht Dr. Mees zu meinem von mir beeinflussten Schüler gestempelt werden könnte, so will ich doch bemerken, dass Mees ebensowenig je ein Schüler von mir war, wie Winther, Martin, Kerner, Zahn oder Baxter.

Die „vollkommen“ Bestätigung durch Jerusalimsky, der doch sonst an meinen Arbeiten vielerlei auszusetzen findet, habe ich in diesem Archiv V. 50 mit ihren Worten citirt.

Sehen wir uns jetzt um nach dem Gewicht, das H. Köhler in die andere Waagschale hineinlegt.

Zahlreich können die Mängel und Unrichtigkeiten desselben sein, ohne dass es dem Leser, sei er speciell Sachverständiger oder nicht, ermöglicht wird, sie ans Licht zu ziehen. Es bleibt darum die alte Regel in Geltung: Negativ ausgefallene Versuche widerlegen nichts, wenn die positiv ausgefallenen eine richtige und allgemein anerkannte Grundlage haben; wenn diesen nirgends ein Fehler in Technik oder Schlussfolge nachgewiesen werden kann; und wenn andere Forscher unabhängig die positiven Resultate bestätigten.

Ging nun gar der neue experimentelle Widerspruch von einem Autor aus, dessen Motiv offenbar nur das Durchfechten einer von ihm begonnenen und einseitig unterhaltenen persönlichen Fehde ist, so hat man sich über ein besonders reichliches Fliessen der Fehlerquellen nicht zu wundern.

Drei Missgriffe liegen in H. Köhler's Versuchen so auf der Oberfläche, dass man nicht erst nach ihnen zu suchen braucht. Mein Opponent hat gearbeitet

I. mit krankhaftem Material.

Auf S. 41 meiner kleinen Schrift von 1868 weise ich darauf hin, dass einige unserer 22 Versuche ungenügend verliefen, weil wir Thiere mit herabgesetzter Lebensenergie dazu verwandten. Die folgenden 5 Versuche wurden mit frisch eingefangenen Sommerfröschen angestellt. Ich gebe hier das bisher nur in Scharrenbroich's Dissertation veröffentlichte Protokoll des 2. daraus, um den Unterschied zwischen meiner und K.'s Art zu arbeiten klar zu machen.

Sehr starker Frosch, frisch aus dem Tümpel. 7 $\frac{1}{2}$ Uhr Morgens 0,005 Grm. Chinin. Zum Aufstecken einige Tropfen Aether vorgehalten.

8 $\frac{1}{4}$ Uhr: Circulation ist anfangs ziemlich träge; weisse Zellen sind sehr wenige vorhanden; sie sind rund und leicht zu zählen. Circulation wird nach und nach lebhafter. In einzelnen Gefässen findet man etwas mehr weisse Zellen, als in anderen; in den langsamer fliessenden Gefässen folgen sie ganz hübsch dem Strome der rothen, ohne kleben zu bleiben. Bis 9 $\frac{1}{4}$ Uhr hat sich noch nirgends eine Randschicht gebildet. Erst 10 $\frac{1}{4}$ Uhr gelingt es mehreren, sich an der Gefässwand zu halten, wodurch Andeutung einer Randschicht entsteht. Aber von einer förmlichen Anhäufung der weissen am Rande, wie sie bei den Cohnheim'schen Versuchen fast immer und überall einzutreten pflegt, ist nirgends etwas zu sehen. Ausser der vollkommenen Randschicht dürften sonst wohl alle Bedingungen zum Antritt vorhanden sein. Man sieht aber weder Durchtritt, noch auch Resultate des Durchtrittes ausserhalb der Gefässe. Die meisten der weissen bleiben in steten Undulationen begriffen, kommen nicht zur Ruhe, nicht zu amöboiden Bewegungen, nicht zum Durchtritt. — 12 $\frac{1}{2}$ Uhr ist die Circulation meist sehr lebhaft. Die Anzahl der weissen dürfte vielleicht etwas grösser sein, wenigstens in den grösseren Venen. In den Capillaren und kleineren Venen sind sie noch sehr schwach vertreten. Kein Durchtritt bis jetzt gesehen, wiewohl etwas mehr weisse kleben zu bleiben scheinen. Durchtrittsresultate sind auch noch nicht vorhanden. — Die oben angeführte Vermehrung der weissen Zellen findet sich in bemerkenswerther Weise nur bei einer grossen Vene. Bei den anderen Gefässen ist eine Vermehrung der weissen nicht mit Sicherheit zu constatiren. — 3 $\frac{1}{4}$ Uhr Nachmittags ist das Präparat noch sehr hübsch; Frosch athmet noch sehr schön; Circulation sehr gut. Weisse Blutkörperchen verhalten sich noch wie vorhin; sie sind fast alle schön rund, hier und da ist eines etwas in die Länge gezogen; amöboide Bewegungen werden nicht beobachtet. Noch keine Durchritte, auch keine Resultate. — 4 $\frac{1}{4}$ Uhr: Es scheint die Chininwirkung etwas nachgelassen zu haben. Es finden sich jetzt überall mehr weisse Zellen, wenn auch ihre Anzahl noch lange nicht der bei reinen Cohnheim'schen Versuchen erscheinenden nahe kommt. Circulation ist vollständig normal und es finden jetzt wieder deutlich amöboide Bewegungen statt. Es scheint

auch, dass in der letzten Stunde bedeutendere Gefässerweiterung stattgefunden hat. — 7 1/2 Uhr ist die Circulation in den sehr erweiterten Venen noch ziemlich lebhaft, wenn auch unregelmässig; die Capillaren meist still. In ersteren eine mässige Anzahl weisser Zellen, hier und da amöboide Bewegungen. — Durchtritt nirgends mit Sicherheit zu constatiren; die ihn darzubieten scheinen sind jedenfalls in sehr spärlicher Anzahl vorhanden. Hier und da sieht man einzelne Zellen im Mesenterium, die durchgetreten sein dürften. Directer Durchtritt war, wie gesagt, nicht mit Sicherheit gesehen worden.

Jenes „frisch aus dem Tümpel“ hat sich der eine spätere Forscher, Dr. Kerner, wohl gemerkt, denn bei den Untersuchungen, die er mit einem neuen Chininpräparate anstellt, schreibt er (bei Pflüger VII. 128) dieses:

„Die Salze des amorphen Chinins haben nach dem Verhalten im Graham'schen Apparat zu schliessen, andere endosmotische Eigenschaften, als das gewöhnliche Chinin, und unterscheiden sich auch, wie s. Z. mitgetheilt, von dem letzteren durch eine sehr intensive, toxischere Wirkung, die namentlich beim Kaninchen deutlich hervortritt. Es war daher geboten, die Versuche mit der *Rana temporaria* unter Anwendung sehr vorsichtiger Gaben anzustellen, bei welcher Gelegenheit ich mit beiden Formen des Alkaloides die Hemmung der Zellenauswanderung wieder bei vollkommen intacter Herzthätigkeit wahrnehmen konnte. Meiner Erfahrung gemäss ist der Vorgang am besten bei Thieren zu beobachten, an denen man nach schwacher Curarisirung und Aufstechung die Eiterung sich einstellen lässt und erst dann mit der Injection der Base in refracten Dosen vorgeht. Frösche, die von vorneherein durch die angreifende Operation schlaff und hinfällig geworden sind, benutzt man besser gar nicht, da dieselben nach Chinineinführung früher in Collaps gerathen können, als sich die günstige Wirkung zu etabliren vermag, während bei kräftigen und frisch eingefangenen Exemplaren das Alkaloid in kleinen Dosen eher eine Aufbesserung der Herzthätigkeit, als eine Kreislaufstörung zu Stande bringt. Durch Anwendung einer passenden Befeuchtungsvorrichtung gelingt es, die Thiere tagelang am Leben zu erhalten.“

H. Köhler dagegen benutzt gegen Ende März ganz harmlos Thiere, die ein halbes Jahr vorher gefangen worden waren, die zum Theil dem Einfluss der heftigsten Kälte ausgesetzt gewesen, die so abständig und ungleichmässig sind, dass er unter allen 60 Stück nur 9 findet, welche eine bestimmte Quantität Chinin ertragen, ohne zu verenden.¹⁾

Von der einen der beiden Froschsendungen heisst es S. 115:

1) D. Zeitschr. f. pr. Med. 1877. S. 44.

„Auf das Brennen (der Zunge) folgte bei den Fröschen der ersten, allerdings während der kalten Tage der Neujahrswoche auf der Eisenbahn transportirten Collection, gar keine, oder nur unbedeutende Reaction.“

Aber weiter auf S. 120 erfahren wir bei Gelegenheit der Cornea-experimente (Brennen oder Aetzen):

„Von den während der kältesten Zeit vorigen Jahres per Bahn transportirten Fröschen wurde kein einziges Präparat, wiewohl in jedem Auswanderung zu constatiren war, eingelackt.“

Die Buntscheckigkeit des Köhler'schen Versuchsmaterials (man vgl. auch unten S. 301) wird nur von dessen Decrepidität übertroffen. Nichts ist bekanntlich leichter als die Froschzunge in Entzündung zu versetzen, hier aber gelingt es nicht trotz aller Miss-handlung mit Feuer und Chlorzink. Köhler vermuthet Armuth an weissen Zellen. Möglich, dass dies der Grund war, aber ebensogut konnte es auch irgend ein anderer sein; denn dabei ist noch immer unklar, warum die Zellen nicht in der Zunge wohl aber in der Cornea sich sehen lassen. Einmal also gar keine Reaction, dann jedesmal Reaction, bei den nämlichen Thieren und bei der nämlichen Methode. Ich kann mir das nur so reimen, dass an einem so unzuverlässigen Versuchsmaterial die Dinge überhaupt nicht anders als confus hergehen können. Und um das Maass der Confusion voll zu machen, steht der ersten Serie, welcher man ganz beliebig an der Zunge umherbrennen kann, eine zweite gegenüber, die, wie wir sehen werden, an krankhafter Verwundbarkeit alles übertrifft, was bisher am blossgelegten Mesenterium noch beobachtet wurde.

„Fünf Versuche gelangen tadellos“ — wo bleiben die vielen nicht gelungenen, d. h. zum Theil also wohl in meinem Sinn ausgefallenen? — von diesen 5 werden 2 mitgetheilt. Hier ein solcher Musterversuch vom 23. März. Der zweite datirt vom 25. desselben Monats. Ich übergehe die für uns unwesentliche Beschreibung der Einleitung des Versuches.

„Bei der um 11 h. 10 m. ausgeführten, wohl gelungenen Freilegung des Mesenteriums und Ausspannung auf Thoma's Objectträger bestätigte die weitere Besichtigung der Mesenterialgefässe das an denen der Schwimmhaut Wahrgenommene vollständig; d. h. die Circulation war völlig intact und der Verlauf der Blutzellen in den Gefässen ein rapider. Schon nach wenigen Minuten (11 h. 10 m.) begann der Auswanderungsprocess; eine deutliche Randschicht unter Vermehrung der farblosen Zellen innerhalb der Gefässe wurde sichtbar; die genannten Zellen wurden zahlreicher, machten amöboide Bewegungen, traten in die

Stomata, waren kurze Zeit darin festsitzend und ihre Gestalt verändernd sichtbar, schlüpfen durch die Stomata und wanderten in der von Cohnheim erörterten Weise in das Stroma des Mesenteriums weiter.“

„11 h. 30 m. Die Auswanderung fand in der rapidesten Weise weiter statt. Circulation tadellos.“ 11 h. 50 m. Eine weitere Injection. 12 h. 15 m. „Massenhafte Auswanderung“ u. s. w.

Also eine Esculenta entwickelt unter Köhler's Händen binnen wenigen (!) Minuten den gesammten Exodus. Hören wir, was Cohnheim über diese Froschspecies und über die Zeit in der nämlichen Sache sagt ¹⁾:

„Es sei mir gestattet, darauf aufmerksam zu machen, dass, wie mich eine vielfältige Vergleichung lehrte, die Peritonitis mit allen Phasen zwar in ganz gleichartigem Modus, aber um vieles rascher und energischer bei der R. temporaria abläuft, als bei der Esculenta.“

„An dem freiliegenden Darm und Gekröse sieht man ziemlich rasch eine Hyperämie sich entwickeln, die Gefässe zeigen eine allmählich immer mehr zunehmende, strotzende Füllung, die sich an dem Darm selbst als eine dichte, gleichmässige Röthung kundgibt; weiterhin, nach Verlauf etlicher Stunden, lagert sich über dem Ganzen ein anfangs leichter, allmählich immer dichter, trüber Hauch, so dass die einzelnen Gefässe nur noch verwaschen und undeutlich zu erkennen sind. Endlich nach 15—18, auch wohl erst 24, selbst 36 Stunden ist das Mesenterium ganz überzogen“ u. s. w.

Und weiter auf S. 40 heisst es, dass bei einzelnen Individuen der R. temporaria das Hervortreten farbloser Körperchen am Rande der Venen bereits 3—4 Stunden nach der Blosslegung des Bauchfells beobachtet wurde, bei anderen dagegen 12—15 Stunden gebraucht.

Jene zweite Zeitangabe Köhler's von 11 h. 10 m. ist wohl ein Schreib- oder Druckfehler, nicht so die Angabe „weniger Minuten“. Stelle ich zusammen, was Cohnheim in Bezug auf Species und Zeit angibt, und was ich selbst gesehen und beschrieben habe, so muss ich sagen: entweder hat H. Köhler die aus der frischen grossen Bauchwunde über das Mesenterium fortgeschwemmten Zellen für selbständig ausgewanderte gehalten, oder seine Esculentae waren ganz abnorme, vielleicht im Sinne von Klebs und Zahn inficirte Thiere, oder auch es trifft beides zusammen. Ein Viertes gibt es nicht.

Damit aber allein schon verlieren seine Gegenversuche alle und jede Beweiskraft.

Es kann nichts an diesem Urtheil ändern, dass S. 110 gesagt

1) Virchow's Arch. XL. 27 u. 29.

wird, nur Thiere mit widerstandsfähigem Herzen seien zu dem Chininversuch benutzt worden. Frösche können tief krank sein bei ganz unversehrter Circulation, und selbst der bestgehaltene Winterfrosch ist ein abnormes Thier, das nur mit Vorsicht und Einschränkung verworthen werden darf. Für einen Versuch worin so viele Factoren mitsprechen, ist er einfach unbrauchbar.

Aber nehmen wir an, K.'s auf die Auswanderung sehnstüchtig gerichtete Augen hätten ihn nicht getäuscht, und seine Frösche seien keine Invaliden gewesen, weiss er dann nicht auch aus anderer Quelle, dass für pharmakologische Versuche die *Rana esculenta* nicht an Stelle der *Rana temporaria* so ohne weiteres gesetzt werden darf? Ist das die „Frucht langjähriger Literaturstudien“, deren er sich rühmt, wenn solche elementare Dinge in einem pharmakologischen Laboratorium übersehen werden? Hr. Köhler arbeitete also auch

II. mit falschem Material.

Schmiedeberg schreibt über die Verschiedenheit der Wirkung eines anderen Alkaloides, des Coffein, an *R. temporaria* und *R. esculenta* (dieses Archiv II. 62):

„Dieses abweichende Verhalten der beiden Froscharten lässt sich, soweit die bisherigen Erfahrungen reichen, zu jeder Jahreszeit, im Sommer sowohl wie im Winter stets in derselben Weise beobachten. Zur Erklärung desselben muss nothwendig eine Verschiedenheit der Muskelsubstanz beider Arten angenommen werden, die allerdings nur quantitativer Natur zu sein scheint, aber in ihren Folgen für die Coffeinvergiftung von so grosser Bedeutung ist, dass oft Mengen dieser Substanz, die an der *R. temporaria* nach und nach die meisten Muskeln des Körpers völlig starr und steif machen, an der anderen Art keine unmittelbar wahrnehmbaren, directen Veränderungen in diesen Organen hervorbringen, wovon man sich am besten an curarisirten Thieren überzeugen kann.“

Ich hatte nie Veranlassung, nachzusehen, wie sich die *Esculenta*, bez. die contractile Substanz ihrer Lymphorgane gegen Chinin verhält. Mir musste es genügen, an der *Temporaria* gezeigt zu haben, dass auch innerhalb des thierischen Organismus sein Einfluss wie auf dem Objecttisch geltend wird. Wiederholt aber habe ich auf Protoplasmaegebilde aufmerksam gemacht, die unerwartet resistent gegen Chinin sich verhielten.¹⁾ Und eine ähnliche toxikologische

1) Unter anderm bei Virchow XLVI. 130; ferner in der Schrift von 1875. S. 43.

Verschiedenheit constatirt Hr. K. ja selber auf S. 110 seiner gegen mich gerichteten Abhandlung:

„Es würde also drei Kategorien geben: Frösche, bei welchen selbst nach kräftigen Gaben Chinin Herzaction und Reflexthätigkeit erhalten bleiben (Meihuizen); ferner solche, bei welchen die Kreislaufsfuction keine Einbusse erleidet, die Reflexthätigkeit jedoch bald erlischt; und endlich die gewöhnliche Sorte, bei welcher Herz- und Reflexthätigkeit gleichzeitig vernichtet werden.“

Er constatirt nun diesen Unterschied nur gegenüber Herz und Nervensystem, ohne, wozu doch das Coffein einen Fingerzeig gibt, auch an die zarte contractile Substanz zu denken und sich deshalb genau an das Material zu halten, welches vor ihm mit Absicht und ausschliesslich zu den angefochtenen Experimenten gedient hatte.

Die Hinweise auf den für das Laboratorium principiellen Unterschied zwischen Sommerfrosch und Winterfrosch, zwischen *R. temporaria* und *R. esculenta* sind übrigens zahlreich. Ich erwähne hier nur noch die Abhandlung von Bidder betreffs des Curare¹⁾, die von Moleschott und Schelske betreffs der Kohlensäureausscheidung bei den beiden Species²⁾ und die von v. Wittich und Liedtke betreffs des Brucins.³⁾

Wo alles das existirt, wird wohl auch noch manches andere anders sein. Ein ruhiger und sachkundiger Forscher nimmt gebührend Rücksicht darauf. Wer aber leichtfertig, ohne diese Rücksicht losfeuert, nur weil er glaubt, diesmal eine sichere Garantie für seinen Treffer zu haben und gleichzeitig ein unfehlbares Recept in der Tasche wider jede Antwort des Angegriffenen —, der darf sich nicht wundern, wenn seine Streitlust ihm keine Lorbeern sondern eine verdiente Zurückweisung einbringt.

Ausser dem krankhaften und unrichtigen Versuchsmaterial benutzt nun K. zum Theil

III. eine unrichtige Methode.

„Brennen mit einer weissglühend gemachten Zerpupfungsnadel oder circumscripites Kauterisiren mit möglichst concentrirter Silber-salpeterlösung oder Chlorzink, Eindringen mittelst einer sehr spitz und scharf ausgezogenen Pipette“, welche das Aetzmittel in concentrirtestem Zustand „Syrupconsistenz“ enthält, — das sind die Mittel,

1) Reich. u. Dub. Arch. 1868. S. 615—623.

2) Untersuchungen. I. 1857. S. 4.

3) Des Letzteren Inaug.-Diss. Königsberg 1876. S. 3.

womit K. Zunge oder Cornea seiner defecten Frösche bearbeitet. Und nun versucht er, ob der gesetzte Reiz durch innerlich beigebrachtes Chinin sich neutralisiren lasse.

Das gelingt natürlich nicht und kann auch nicht gelingen, schon aus einem Grunde, den ich vor längerer Zeit, neuerdings wieder und auch sonst mehrfach hervorhob.¹⁾

K. glaubt ja noch immer an die Wirkung des Ol. Terebinthinae oxydatum gegen vergiftenden Phosphor. Was würde er aber dazu sagen, wenn ein Nachuntersucher z. B. seines ersten Experimentes (a. a. O. S. 28) dem Thier vom nämlichen Gewicht statt der dort gegebenen 12 Milligramm 12 Decigramm des Giftes geben und dann den Fachgenossen verkünden wollte, H. Köhler's Terpenthinöl habe nichts gefruchtet, die ganze Sache sei falsch?

K. könnte ihm antworten, dass jeder antitoxische oder therapeutische Versuch eine gewisse Grenze seiner Anordnung haben müsse, welche durch das Maass der Schädlichkeit bedingt wird. Wer diese Grenze nicht berücksichtige, experimentire eben ins Blaue hinein, und seine Schlüsse hätten nicht mehr Geltung als wenn er sagte: Wasser löscht kein Feuer, denn ganze Städte brennen zuweilen ab trotz aller Wassermassen, welche man in die Flammen wirft.

Nun ist das Blosslegen des Mesenteriums beim Frosch gewiss ein starker Eingriff, aber ich halte ihn für viel weniger stark, als die directe Zerstörung empfindlicher Gewebe mit Feuer und Aetzmitteln und nachheriger Aussetzung der zerstörten Stelle an die Luft.

Zahn und Klebs kamen in ihren Untersuchungen (a. a. O.) zu dem Schluss, dass reine, d. h. durch Baumwolle oder verdünnte Carbolsäure filtrirte Luft nicht eiterungserregend wirkt, sondern dass es die Fremdkörper der Luft sind, welche die Auswanderung aus dem aufgespannten Froschmesenterium durch ihren Reiz veranlassen. Der Frosch ist demnach gegen diese Verwundung an sich ziemlich torpide. Das beobachtete Gewebe selber leidet bei geschickter Präparation nur geringe Insulte, und sie können nicht verglichen werden mit dem Umherbohren mittelst einer weissglühenden Nadel im Auge oder dem Anätzen der Zunge mit Chlorzink, wo zu dem Herausziehen, Aufstechen und Exponiren noch der heftige Entzündungsreiz der chemischen Gewebedestruction hinzukommt.

1) Virchow's Arch. XLVI. 143 und Grundzüge der Arzneimittellehre. 1877. S. 188.

Ich und Andere unabhängig von mir haben nachgewiesen, dass es möglich ist, durch Chinin in nicht herzlähmender Dosis bei gesunden Sommerfröschen die Eiterbildung an dem sorgfältig blossgelegten Mesenterium einzuschränken. Sollte das aus dem einen oder anderen Grunde an diesem und anderen mit der Weissglühhitze malträtirten Geweben gesunder oder kranker Frösche nicht gelingen, weil hier der Entzündungsreiz die Parese der weissen Zellen überbietet, so wird die Thatsache damit nicht widerlegt.

Köhler hätte ebenso gut dem Frosch Chinin einspritzen, dann einen Schmiedehammer nehmen, draufhauen und nun sagen können: Man sieht, das Chinin schützt nicht vor den Folgen der Verwundung; die Resultate von Binz sind „erschüttert“.

Doch genug der defensiven Kritik. Ich habe nur die Hauptdinge herausgenommen, manches blieb in Reserve für eine — wenn es dann durchaus sein muss — spätere Gelegenheit. H. Köhler hat meine Arbeiten zuerst recensirend behandelt. Als ich gegen den Grundton dieser Recensionen endlich Protest erhob, hat er sie geschmäht; und als ich auch dagegen protestirte, hat er angefangen, sie nachzuuntersuchen.

Diese verschiedenen schwachen Leistungen lassen glücklicherweise eine Steigerung zu, es ist die experimentelle Prüfung der eigenen Nachuntersuchung. Geht es meinem Wunsche gemäss, so werden diese Zeilen noch innerhalb der Zeit gedruckt, wo gesunde, frisch gefangene *Ranae temporariae* für Hrn. K. zu haben sind. Damit wäre die eine Bedingung gegeben, meine Versuche für immer „umzustossen“, wie Hr. Köhler zu sagen beliebt.

Es wird sich dann weiter um ein sorgfältiges und reinliches Ausführen des keineswegs einfachen Experimentes handeln; und wenn beides erfüllt, so darf man wohl die Frage aufwerfen, ob bei dem Gegner nach solchen Debatten noch klarer Blick genug übrig geblieben, das nun doch zu sehen und zu constatiren, was er mit anscheinend so grossem Aufwand von Zeit und Kraft zu discrediren unternommen hatte.

Ich erwarte deshalb auch von einer ferneren Prüfung meiner Resultate seitens Köhler's nur ein verneinendes Urtheil, und selbst die Nichtbestätigung von anderer Seite her würde nach dem, was ich experimentell und literarisch gegeben habe, ohne Beweiskraft sein. Nicht überall werden sich die so vielfach möglichen Ursachen

des Nichtgelingens so leicht demonstrieren lassen wie bei H. Köhler, aber überall werden sie in accidentellen Dingen liegen und darum das zu wiederholten Malen Beobachtete — dass Chinin auch innerhalb des Kreislaufes die weissen Blutzellen paretisch machen und vermindern kann — nicht widerlegen.

Zum Schluss seiner Abhandlung sagt Köhler dies:

Vorläufig die Mittheilung, dass die Auswanderung der weissen Körperchen sofort sistirt wird, wenn Herzparalyse (durch Saponin und Digitalin) herbeigeführt worden ist.“

Ich kann mich mit dieser Angabe ganz zufrieden erklären, ohne betreffs der Chininwirkung die Interpretation meiner Resultate zu verlassen. Im Gegentheil, die von mir auf Grund eigener und fremder Beobachtungen aufgestellte Theorie über den Antheil des Sauerstoffs an der Eiterbildung¹⁾ erhält eine Stütze durch Köhler's Versuche, welche nebenbei aber nichts Neues sagen; denn dass mit dem Stillstand des Herzens auch andere Theile der Maschine in Stillstand gerathen, war ja eben der Grund, weshalb von mir und meinen Nachfolgern die Lähmung des Herzens durch Chinin sorgfältig vermieden wurde.

Ohne Sauerstoff gibt es keine Contractilität, keine Streckung und also auch keine „Auswanderung“ der weissen Zellen durch die alterirte Gefässwand hindurch. Das Protoplasma ohne den Stimulus des Sauerstoffs ist starr und scheintodt, hier auf den möglichst kleinen Umfang d. i. kugelförmig zusammengezogen. Kugelförmige Körperchen aber wandern nicht aus, obschon sie wegen der kleinsten Masse anscheinend dazu am besten befähigt wären.

„Ueberall, wo ein einigermassen anhaltender, sei es vollständiger, sei es partieller Stillstand sich etablirt hat, da beginnen auch in kurzer Zeit neue Zustände sich zu entwickeln. Das Erste, was man an solchen Stellen beobachtet, ist, dass die bisher kugligen farblosen Blutkörperchen Formveränderungen zeigen, die mehr oder weniger rasch und ausgiebig sein können, immer aber den bekannten Charakter der amöboiden Bewegungen zeigen. Von da ab währt es nicht lange, dass man an einer Stelle, wo innen in der Capillare ein weisses Körperchen liegt, aussen am Gefässecontur eine kleine buckelförmige Erhebung oder auch wohl einen feinen stachelartigen Auswuchs sieht, der allmählich grösser und grösser wird und schliesslich in ein farbloses Blutkörperchen sich verwandelt, das nur noch mittelst eines langausgezogenen Stieles mit der Capillarwand zusammenhängt, um im weiteren Verlauf sich völlig davon abzulösen.“

1) Virchow's Arch. 1873. LIX. 293.

Also schildert der Entdecker den Vorgang der Eiterbildung¹⁾ und habe ich ihn nach eigener Beobachtung naturgetreu, nicht schematisch gezeichnet.²⁾ Und diese Art der Eiterbildung kommt nicht mehr zu Stande, wenn die Blutsäule eine Zeit lang in den Gefässen stagnirt.

Schon beim Durchströmen durch die Capillaren verliert das Blut innerhalb 1—2 Secunden mehr wie ein Drittel seines Sauerstoffs. Dieser Verlust wächst ganz bedeutend in Folge der reducirenden Kraft der Gewebe, wenn das Blut festgehalten wird (Hoppe-Seyler), oder wenn man mit ihm künstlich ohne Ventilation einen Strom durch einzelne Organe unterhält (A. Schmidt). Wie das gewöhnliche Erstickungsblut hat solches Blut allen auspumpbaren Sauerstoff abgegeben und sich mit Kohlensäure beladen, und diese ist ein tetanisirendes Gift für contractiles Protoplasma.³⁾

Abwesenheit also der disponiblen Lebensluft, Anwesenheit eines giftigen Gases in grösserer Menge als bei der Norm, das sind die nothwendigen Folgen des Blutstillstandes für die herangeschwemmten und zum activen Auswandern bereit liegenden Körperchen, gleichgiltig, was diesen Stillstand bewirkt hat.

Haben Chinin, Saponin oder andere Gifte der contractilen Substanz den Herzstillstand veranlasst, so kann ihre direct auch die weissen Zellen lähmende Wirkung sich summiren mit der Wegführung des lockeren Sauerstoffs durch die Gefässwand und die Gewebe. Was beim einfach mechanischen Stillstand der Blutsäule nur allmählich geschieht — das Aufhören der Durchtritte —, das erscheint „sofort“ wenn zwei Ursachen dafür zusammen wirken.

Die Untersuchungen der Blutgase unter den pathologischen Verhältnissen rühren allerdings meist vom Warmblüter her, beim Frosch kann aber nur eine quantitative Verschiedenheit herrschen. Beobachtet man in einer Vene des Froschmesenteriums die stagnirende, der Wandung roth anliegende Blutsäule während des Entzündungs-

1) Virchow's Arch. XL. S. 44.

2) Meine Schrift. 1868. Tafel. Fig. I.

3) Das hat zuletzt Darwin gezeigt in seinem Werk: *Insectivorous Plants*. London. 1875. p. 221.

In Erinnerung an allerdings verschollene Angriffe auch auf diesen Theil meiner Arbeiten war es mir eine besondere Freude, von Darwin unter Bezugnahme auf meine Angaben das Wesentliche bestätigt zu sehen, was ich im Allgemeinen über den Einfluss des Chinins auf contractiles Protoplasma gesagt hatte (cfr. l. c. p. 201—203).

versuches, so ist eine gewisse Dunkelung ebenso wenig zu verkennen, als in einer Oxyhämoglobinlösung etwa, in welche man einen frischen Muskel oder ein Stück frischen Fibrins einlegt. Dort wie hier wird der Blutfarbstoff seines lose gebundenen Sauerstoffs beraubt, und damit hört dort — unter Anwachsen der Kohlensäure — eine Hauptbedingung dieser Art der Eiterbildung bald oder allmählich auf.

Einige Tage nach Absenden vorstehender Arbeit an die Redaction las ich in Bd. VII. S. 138 und S. 145 die Erörterungen, welche Harnack über die Wirkungsweise des Chinins an seine Untersuchungen über das Ditaïn anknüpft.

Harnack bestätigt, dass es bei Fröschen gelingt, ein Stadium der Chininwirkung zu beobachten, in welchem die Reflexerregbarkeit aufgehoben ist, während gleichzeitig die Herzthätigkeit noch von Statten geht. Dieses Resultat stellt er dem von Heubach „gegenüber“.

Ich glaube, der Gegensatz rührt davon her, dass Heubach und ich einerseits und Harnack anderseits mit ganz ungleichem Material arbeiteten. In meiner Schrift von 1875 heisst es an der betreffenden Stelle S. 23 ausdrücklich „frisch gefangene R.“ und in der Abhandlung von Heubach¹⁾ wird das Nämliche hervorgehoben. Unsere sämtlichen Versuche fielen in den Sommer; aus den von Harnack verzeichneten Daten²⁾ muss ich schliessen, dass die seinigen sämtlich in den Winter fielen. Es ginge also aus diesen nur hervor, dass es gewisse in Gefangenschaft gehaltene Frösche gibt, an denen das Rückenmark stärker als das Herz vom Chinin afficirt wird. Köhler fand deren nur 9 unter 60.³⁾ Wir fanden unter frischen Exemplaren keinen einzigen. Aber bisher handelte es sich ja nur um Feststellung der regulären Elementarwirkung. Wie sich Frösche zum Chinin verhalten, die aus dem einen oder anderen Grunde abnorm sind, das ist eine Frage, welche von Fall zu Fall untersucht werden muss.

Schon oben (S. 301) habe ich von dem neuesten Zeugnis über solche grosse Unterschiede kurz geredet. In der unter v. Wittich's

1) Dieses Arch. Bd. V. S. 3.

2) 16. Dec. 1876 und März 1877.

3) D. Zeitschr. f. pr. Med. 1877. No. 5.

directer Leitung entstandenen Dissertation von E. Liedtke heisst es S. 3:

„Den von Bidder beobachteten Einfluss der Dauer der Gefangenschaft und Nahrungsentziehung sowie der verschiedenen Jahreszeiten auf das Verhalten der Frösche gegen Curare habe ich bei Vergiftungen mit Brucin sowie mit Strychnin in gleicher Weise constatiren können. Auch in meinen Versuchen widerstanden wohlgenährte kräftige Sommerfrösche viel weniger dem Gift als abgezehrte und längere Zeit im Winterschlaf befindliche, bei denen die Circulation in auffallend langsamer Weise vor sich ging. Am längsten widerstanden der Vergiftung solche, die eben aus dem Winterschlaf erwacht waren.“

Und etwas weiter heisst es dann wieder:

Sehr auffallend war der Unterschied zwischen Sommerfröschen und eben aus Winterschlaf erwachten. Während im Sommer bei verhältnissmässig wenigen Versuchsthieren eine — meist geringe — Steigerung der Reflexerregbarkeit beobachtet wurde, war fast bei allen Thieren, mit denen im Frühjahr experimentirt wurde, eine meistens erhebliche Steigerung der Reflexibilität nachzuweisen. Die Species schien auch von Einfluss auf letztere zu sein. Wenigstens traten bei gleich grossen Thieren nach Darreichung von gleichen Gaben die Contractionen bei *R. temporaria* sehr viel schneller und kräftiger auf, als bei *R. esculenta*.“

Es wird die Discussion solcher Gegenstände sehr vereinfachen, wenn auch die sachlich interessirten Nachuntersucher derartige Differenzen im Versuchsmaterial nicht übersehen wollen.

In seiner weiteren Betrachtung zieht Harnack die Thatsache heran, dass unter dem Einfluss des Chinins das weinsaure Zinn-oxydul-Natrium gleichzeitig vorhandenes Oxyhämoglobin rascher reducirt. Ich selbst habe beobachtet, dass Eisenoxydulsalze sich bei Anwesenheit von Chinin schneller an der Luft oxydiren als ohne dasselbe.¹⁾

Beide sich auf Metalle beziehende Vorkommnisse sind nicht geeignet, einen Anhaltspunkt zum Verständniss der Chininwirkung zu bilden, da ich für die gegentheilige Einwirkung am lebenden Eiweiss eine ganze Reihe von Belegen beibrachte, deren Uebereinstimmung das anscheinende Paradoxon an der todten Materie wohl genügend aufwiegt.

Speciell das Blut angehend, so berichtete Pflüger²⁾ und Zuntz in neuerer Zeit, dass dem Chinin die Fähigkeit eigen ist, die Blutgerinnung — bekanntlich ein Fermentvorgang — zu verzögern; andere positive Thatsachen entsprechender Art habe ich früher hier

1) Schrift von 1875. S. 49.

2) Dessen Archiv. X. S. 363.

veröffentlicht.¹⁾ Spätere, noch nicht veröffentlichte Untersuchungen von mir stimmen damit besser überein als mit dem Resultat am Zinnoxydul. Es sind:

Frisch isolirte Gefässstückchen u. dgl. noch warm in eine Oxyhämoglobinlösung gebracht dissociiren dieses in kurzer Zeit.²⁾ Ich nahm zwei Reagentgläser, bis oben gefüllt mit einer noch für das Spectroskop durchsichtigen Lösung defibrinirten Blutes vom Kaninchen oder vom Hund. Das eine Präparat enthielt von Anfang an ausserdem 1 pCt. Kochsalz, das andere ebensoviel oder auch nur 0,2 pCt. neutral reagirendes salzsaures Chinin, beide durch Erhitzen von der Luft befreit. Gleichgrosse Stückchen Aorta, Muskeln oder Leber wurden unmittelbar aus dem eben verblutenden Thiere hineingebracht und die Gläschen in Wasser von etwa 38° gesetzt.

Regelmässig war nach 2 Stunden das ganze Controlpräparat venös, das Chininpräparat arteriell wie zu Anfang.

Vielleicht lässt sich selbst gegen diese kurze Zeit einwenden, sie reiche aus zum Auftreten der Fäulniss. Es sei also keine Behinderung der Dissociation des Sauerstoffs vom Hämoglobin durch das Chinin geschaffen worden, sondern nur eine allgemein zugegebene Behinderung des Entstehens von Fäulnisshefen. Ich achtete deshalb in zwei eigens dazu angestellten Versuchen auf die Reduction bez. Dissociation, welche innerhalb 10—15 Minuten im nächsten Umfang der Gewebe vor sich geht. Einmal, bei 0,2 pCt. Chinin, konnte ich auch hier die Verzögerung deutlich wahrnehmen. Die bereits vorhandene violette Farbe am Boden des Gläschens verschwand in dem übrigen Hellroth beim Umstülpen und Niederfallenlassen der Gewebestückchen; im Controlgläschen behielt während der nämlichen Procedur das Violett die Oberhand, für das blosse Auge wie für das Spectroskop.

Im zweiten Versuche, bei 0,1 pCt. Chinin und einer grossen Quantität von Aortastückchen, bekam ich keinen Unterschied, aber demnach auch keine Beschleunigung auf Seite des Chinins, wie Bonwetsch beim Zinnoxydul, Chinin und Oxyhämoglobin; und das ist das Einzige, worauf ich in diesen sämtlichen Versuchen vorläufig Gewicht legen will.

Eine andere Eigenschaft des frisch entleerten Blutes dem Chinin gegenüber will ich hier erwähnen, weil sie leicht in demselben Sinn wie der Zinnoxydulversuch gedeutet werden könnte.

1) Dieses Archiv. I. S. 22.

2) Hoppe-Seyler, Untersuchungen. 1866. S. 136.

Blut unmittelbar aus der Arterie über Quecksilber aufgefangen, dunkelt bekanntlich in kurzer Zeit, die sich nach der Temperatur richtet. Da mit solchem Farbenwechsel eine Veränderung des Gasgehaltes verbunden ist (Pflüger), so möchte man versucht sein, ihn unter allen Umständen als Dissociation des Oxyhämoglobins aufzufassen.

Hat man nun vorher in die Röhren eingefüllt einige C.-Ctm. NaCl von 1 pCt. und ebenso von neutral reagirendem salzsaurem Chinin, lässt dann etwa eben so viel Blut einströmen, so gewahrt man dort schönes Hellrothbleiben, hier baldige Dunkelung. Aber dasselbe gewahrt man, wenn statt des Chinins eine Spur Schwefelsäure (1 Tropfen auf 100 C.-Ctm. Kochsalzlösung) hinzukam; und hellroth bleibt das Blut, wenn diese Lösung durch Soda schwach alkalisch gemacht worden war. Nun weiss man aus den Untersuchungen von Zuntz¹⁾, dass Zusatz von Alkali zum frischen Blut die bekannten Oxydationsvorgänge in ihm²⁾ stark fördert, und demgemäss können wir die Dunkelung in dem mit Chinin oder mit ein wenig freier Säure plus Wasser und NaCl gemischten jedenfalls nicht als beförderte Oxydationserscheinung auffassen. Untersucht man das Chininpräparat nach wenigen Tagen, so ist es braun geworden und zeigt im Spectrum ausser schwachem Oxyhämoglobin ein starkes Band rechts im Roth. Chinin wirkt also bei einiger Zeit auf das Oxyhämoglobin ähnlich einer freien Säure.

Gegen eine Beförderung der Dissociation durch das Chinin spricht aber noch eine Abänderung des Versuches in dieser Weise:

Die Röhren wurden nahezu ganz mit den Versuchsflüssigkeiten wie vorher angegeben gefüllt und nur so viel Blut aus der Arterie zugelassen, dass sie vor dem Spectroskop noch schön bestimmbar blieben. Im Chininpräparat entstand jedoch keine Spur des Stokes'schen Streifens.

Das Chinin setzt bei fiebernden Menschen und Thieren unzähligemal das Fieber, gemessen durch die Körperwärme und die Harnsecrete, herab. Das bedarf weiter keines Beweises mehr. Dem gegenüber hat es für die Theorie der therapeutischen Wirkung auch nichts Verwirrendes und nichts Bestimmendes, wenn einige Forscher an gesunden Thieren eine Steigerung der Temperatur sahen. Und unter welchen Verhältnissen sahen sie diese Steigerung? Die drei französischen Gewährsmänner, welche Harnack vorführt beide

1) Beiträge zur Physiologie des Blutes. Inaug.-Dissert. Bonn 1868. S. 23.

2) Dieses Arch. I. S. 19.

Male 13½ Stunden nach Einverleibung des Chinins, während anfänglich ein Absinken constatirt worden war.¹⁾ Bonwetsch berichtet Steigerungen von 0,4—1,2 in vier Fällen und Abfällen von 0,8 und 0,9 in zwei anderen.²⁾ Das ist alles; aber dabei fehlen die normalen Tagescurven der nämlichen Hunde; und wenn demnach beispielweise im Versuch IV — ich nehme den für Harnack's Ansicht günstigsten heraus — die „grosse“ Hündin um 10 Uhr 37,6 hat, um 11 h. 20 m. die relativ kleine Dosis 0,3 Chinin bekommt, und nun um 4 h. 30 m., also im Verlauf der 5 Nachmittagsstunden, 38,8 zeigt, so ist ein solches uncontrolirtes Resultat doch wohl nicht geeignet, als Eckstein für eine Theorie der Chininwirkung zu dienen. Noch weniger ist es Versuch I, wo unter „Unruhe und Erbrechen“ die Steigerung in fast 2 Stunden 1,0 beträgt; Versuch II, der von 10 h. 30 m. bis 1 h. nur 0,4 ergibt, und Versuch III mit ebenfalls 0,4 in zwei Nachmittagsstunden.

Fern liegt es mir, der 1869 publicirten, übrigens verdienstlichen Arbeit von Bonwetsch das zum Vorwurf anzurechnen. Es schien damals so einfach, Reihen von Temperaturmessungen zu unternehmen und daraus Schlüsse zu ziehen, während sich herausstellte, dass die Fehlerquellen dabei ungemein zahlreich sind. Das zeigte sich besonders in der ebenfalls verklungenen Opposition, welche mir und meinem Schüler C. Bouvier in der Alkoholfrage gemacht wurde. Ich veranlasste später Dr. Daub, sie gerade im Hinblick auf die Methodik des Messens wieder aufzunehmen, und glaube auch für alle anderen Agentien auf dessen entscheidende Arbeit hinweisen zu dürfen.³⁾ Sie gibt auch Aufschluss, warum der von Harnack herangezogene Fall von Gell und Ringer — Steigen um 0,6 in der Achselhöhle — absolut nichts beweist.⁴⁾

1) Gaz. méd. de Paris. 1852. p. 423.

2) Inaug.-Dissert. Dorpat 1869.

3) Dieses Arch. III. S. 260.

4) Hier die ganze Reihe (nach Bonwetsch p. 25, aus Lancet II. 18. Oct. 1868):

Am 6. 12. nach 0,48 Grm.:	0,2 Fallen	der Temperatur.
„ 7. „ „ 0,6 „	0,6 Steigen	„ „
„ 10. „ „ 0,72 „	Gleichbleiben	„ „
„ 11. „ „ 1,2 „	1,0 Fallen	„ „
„ 12. „ „ 1,2 „	0,4 Fallen	„ „

Eine solche Curve lässt sich doch heute als Beispiel nur dafür heranziehen, wie man so etwas nicht machen soll. Das Gegentheil hat uns auch Jürgensen, speciell für das Chinin, gezeigt (Leipzig 1873). Ein Vergleich schon allein der vorstehenden Messungen mit denen Jürgensen's wird zweifelsohne die ganze Aufklärung liefern, die Harnack (Anmerkung S. 146) noch vermisst.

Harnack findet die Uebereinstimmung zwischen dem Verstärktwerden der Zinnoxidation und jener Wärmesteigerung „berücksichtigungswerth“ beim Betrachten „der therapeutischen Wirkung gegen typische fieberhafte Zustände“, ohne dass er jedoch über die Hypothese scheint hinausgehen zu wollen. Mir dünkt, dass, wenn nicht ganz neue Beiträge im Sinne des Bonwetsch'schen Versuches und der Wärmesteigerung durch Chinin beigebracht werden, sich auf die alten nicht einmal der Schein einer Hypothese über das Zustandekommen der Chininwirkung im Fieber bauen lässt.

Weiter urgirt er dann, dass unsere volle Erkenntniss warten müsste, bis wir den dem Wechselfieber zu Grunde liegenden Process, das heisst also das Malariagift, kennen. Sollte auch diese Ansicht einen nothwendigen Gegensatz vertreten gegenüber den bisherigen Chininstudien, so darf ich darauf hinweisen, dass ich ganz das Gleiche bei den verschiedensten Gelegenheiten drucken liess, von 1867 an, wo ich meine erste Arbeit hierüber veröffentlichte.¹⁾

Der scheinbare Widerspruch zwischen dem Verhalten des Zinnoxiduls und der Gewebe bis zum belebten Protoplasma hinauf lässt sich nach Harnack „nur durch Blutgasanalysen und Bestimmungen über die Kohlensäureexhalation bei Chininisirten erledigen“. Ich meinerseits kann nach allem, was schon sonst vorliegt, dem abweichenden Verhalten jenes Metalloxyduls die Wichtigkeit nicht zuschreiben, dass gerade darin ein dringendes Moment für die Gasanalysen gegeben sei. Dass sie aber aus anderen Gründen nöthig sind, habe ich durch die Thatsache ihrer Inangriffnahme als meine Ueberzeugung bereits erwiesen.²⁾ Etwas später führten v. Boeck und Bauer ähnliche Untersuchungen aus³⁾, später dann Speck⁴⁾. Bei Strassburg war die Wirkung des Chinins auf die Quantität der exhalirten CO₂ an Kaninchen fast Null, die Münchener Autoren bekamen am Hunde ein Minus von 8—14 pCt., und Speck, der an sich selbst experimentirte, berichtet, dass im Verhältniss zu der erheblichen Wirkung des Mittels auf sein Gesamtbefinden die Wirkung auf den Athemprocess jedenfalls „geringfügig“ erscheine.

Damit ist die Sache natürlich nicht erledigt, und ich selbst bin seit einigen Monaten mit den Anfängen einer Revision und Fort-

1) Unter anderem: Centralbl. f. d. med. W. 1867. S. 308, am Schluss des Aufsatzes. — Virchow's Arch. LI. S. 10 (1870). — Meine Schrift von 1875. S. 73 und 74.

2) G. Strassburg, dieses Arch. II. S. 334.

3) Vgl. meine Schrift 1875. S. 55.

4) Centralbl. f. d. med. W. 1876. S. 295.

setzung dieser Gasanalysen beschäftigt. Wo aber von dem wie man sieht nicht ganz zutreffenden, von Harnack's Leser zu unterstellenden Mangel an solchen Analysen die Rede ist, da hätten doch wohl als relative Ausgleichung der Lücke all die Harnuntersuchungen nach Chininaufnahme erwähnt werden müssen, die uns darthun, dass dem Alkaloid die Kraft zukommt, den Eiweisszerfall im Organismus aufzuhalten.¹⁾ Sie liegen hart am Wege von Harnack's Betrachtungen, sind aber meiner Meinung nach allein schon im Stande, diesen das Weiterschreiten zu behindern. Alle Tage bestätigt die Erfahrung am Krankenbett jenes Herabsetzen der Consumption, welches das Chinin zu Stande bringt; und das an und für sich interessante Experiment mit dem Zinnoxidul sowie einige uncontrolirte Messungen an gesunden Thieren dürften doch dagegen nur sehr leicht ins Gewicht fallen.

Harnack sagt ferner, sich stützend, soviel ich ersehen kann, auf frühere fremde Angaben, das Chinin setze die Erregbarkeit der vasomotorischen Nerven herab. Diese scharfe Formulirung ist heute noch ungerechtfertigt. Ich selbst habe gewisse therapeutische Einflüsse des Chinins auf das Nervensystem stets betont²⁾; was aber speciell die Vasomotoren angeht, so sind mir für deren directe Depression durch das Alkaloid keine beweisenden Versuche bekannt geworden. Chirone, der bei Cl. Bernard arbeitete, verneint sie geradezu; wo sie aufträte, sei sie von dem durch das Chinin stark

1) Vgl. in meiner Schrift 1875. S. 53 und 76.

Ich hätte hier noch die Resultate erwähnen sollen, welche Dragendorff und Johansson (vgl. des Letzteren Dissertation. Dorpat 1870) mit dem Cinchonin bekamen. „Den Grund der temperaturherabsetzenden Wirkung des Cinchonins haben wir in dem verminderten Stoffwechsel zu suchen. Diese Verminderung (beim Menschen, Hunde und bei der Katze) zeigt sich in der weit geringeren Quantität des ausgeschiedenen Harnstoffs“ . . . heisst es S. 56. Eine Berechnung des Durchschnitts von 16 Versuchstagen (Tabelle I) ergab:

Abnahme des Harnstoffs um 24,8 pCt., der Harnsäure um 64,1 pCt. nach Aufnahme von je einmal 0,5, dann 1,0 und 1,5 Cinchoninsulphat bei einem gesunden Menschen von etwa 60 Kilo unter „möglichst gleichartiger“ Nahrung. — In Tabelle II springt der Unterschied bei der nämlichen Versuchsperson noch deutlicher in die Augen. Vier Tage lang je 0,5 Cinchonin. Harnstoff 29, 26, 28,5, 29 Grm. Die vier folgenden Tage ohne Alkaloid: 43,6, 37, 37, 40 Grm. Abnahme also gegen 28 pCt. — Tabelle III bezieht sich auf einen starken Hund. Auch er zeigt einen Unterschied; dieser ist jedoch viel geringer als in I und II, vielleicht weil das Cinchonin dem Thiere jedesmal zusammen mit dem Futter gegeben wurde.

Abnahme des Harnstoffs beim Hunde nach Chinin soll auch Rabuteau erhalten haben (Bullet. de therap. T. 70. p. 475).

2) Dieses Arch. V. S. 50.

afficirten Herzen abhängig. Schroff jun. sah sie, allein nur bei „fortdauernd verlangsamter Herzthätigkeit“ und bei directer Application grosser Gaben in die Gefässe hinein. Und Heubach, der unter meiner Mitwirkung die Frage eingehend prüfte, kommt zu dem Schluss, dass nichttödliche Gaben Chinin eine Herabsetzung der Erregbarkeit der vasomotorischen Nerven nicht erkennen lassen, und dass tödtliche Gaben unter verschiedenen anderen Dingen auch sie deprimiren.¹⁾

Die Parallele zwischen dem für das Herz in gewissen Dosen giftigen Chinin und dem für das Herz fast harmlosen Ditaïn ist somit für diesen Punkt mindestens sehr zweifelhaft.

Auch das Curare zieht Harnack heran, spricht (S. 147) von seiner „antifebrilen Eigenschaft“ wie von einer ausgemachten Sache und basirt darauf einen Theil seiner Deduction, geneigt, die Malariaheilung durch Chinin ganz auf das Gebiet des Nervensystems zu legen. Aber ich sehe nirgendwo, dass Curare wirklich die Sumpffieber heilte. Der citirte Schomburgk sagt allerdings, dass sein Bruder Curare dagegen genommen habe; aber dass es ihm geholfen, davon findet sich im Original (und auch in H.'s Citat) nicht die leiseste Andeutung. Und was die Ueberzeugung des zweiten Gewährsmannes von Harnack, des Paters Zea angeht, der nach Humboldt nur curarevergiftete Thiere essen wollte, als er an einer Tertianaria litt, so glauben Patres und Bevölkerung aller Länder an mancherlei, was nicht da ist; wir aber deduciren daraus noch keine besonderen „Eigenschaften“ der Dinge, welche im Bereich ihrer Legende liegen. Die Zahl der Mittel, welche mit angeblich gutem Erfolge gegen Sumpffieber angewandt wurde, ist Legion²⁾. Kaum eine Hand voll davon hat sich bewährt. Wollten wir jene Mittel miteinander vergleichen, um so die richtige Fährte zum Verständniss der Heilung zu finden, dann würde bald ein Labyrinth uns umschliessen. Vorläufig gibt, wie es scheint, die von mir vertretene und durch eine gute Anzahl von Thatsachen gestützte Hypothese über die Heilung der Malariaintoxication eine klare, mit den Ergebnissen der Aetiologie und Pathologie harmonisirende Vorstellung.³⁾ Vasomotoren und andere Nerven werden wohl ihren Antheil an der Heilung haben, — aber die directe Lahmlegung der

1) Ebenda, S. 16—24. Auch die Originalcitate von Schroff jun. und Chirone stehen hier abgedruckt.

2) Aus dem Jahre 1826 schon vgl. v. Bergen, Monographie der Chinarinde. S. 124—130.

3) Vgl. Schrift von 1875. S. 17—20.

wie ein putrides Ferment wirkenden Fieber- und Kachexieursache möchte ich noch mehr wie früher als Hauptding ansehen, seit dem Chinin sich die Salicylsäure zur Seite gestellt hat. Im Chinin wird man eines Tages, das ist mein Glaube, den Benzolkern in eigenartiger Gruppierung als das nachweisen, was ihm seinen Werth gibt bei der Behandlung der Sumpffieber und verwandter Krankheiten.

Ein neuester Beitrag zur Salicylsäureliteratur verdient unsere Aufmerksamkeit. Er heisst: „Salicylsäure als Heilmittel der Brutpest der Bienen. Von Dr. Cech. Heidelberg 1877.“

Ich lasse von dem Titel das Phenol und Thymol gleich weg, weil der Inhalt der Schrift besagt, dass diese beiden Desinficientien schon wegen ihres Geruches, der die Bienen vertrieb, nicht anzuwenden waren. Ausserdem starben sie bei innerer Anwendung des Thymols und magerten ab durch das Phenol.¹⁾

Die Brutpest der Bienen ist eine äusserst ansteckende Fäulnisskrankheit, die durch Mikrokokken veranlasst wird. Aussen und innen wuchern dieselben, und die mit inficirtem Nährstoff gefütterten Larven faulen von innen heraus. Unter Putrescenz veröden ganze Stöcke; die Bienenpfleger selbst werden von allgemeinem Unwohlsein befallen, so lange die Krankheit wüthet. Ein Heilmittel gegen sie gab es bisher nicht.

Ein Hr. Hilbert zeigte zuerst die Wirksamkeit der Salicylsäure, Dr. Cech bestätigte und erweiterte seine Erfahrungen. Dr. Pollmann dahier, Autorität in der wissenschaftlichen Bienenzucht, versichert mir, dass die Angaben beider Herren richtig seien.²⁾

1) Das von Liebreich und L. Lewin untersuchte Thymol hat mittlerweile seine antipyretischen Eigenschaften dargethan (vgl. Bälz, von Wunderlich's Klinik. Arch. f. Heilkunde. 1877. S. 349). Wir wissen demnach bis jetzt von folgenden antizymotischen Stoffen, dass sie bei kräftiger Dosirung antipyretisch wirken: Chinin, Weingeist, Kampfer, Salicylsäure, Kreosotinsäure, Thymol. Auch die Erfolge der directen Application der Carbolsäure in die Nähe entzündeter Gewebe (Hueter, Kunze, Senator) sind für die Theorie der directen Antipyrese von Belang. Vom Magen aus ist die Carbolsäure ein unsicheres Antipyreticum, weil sie in hierzu genügender Menge im Blute kreisend zu leicht ein Gift wird für das Athmungscentrum.

2) Es erging aber auch diesen Experimenten wie den allermeisten, die etwas Neues zu Tage fördern, dass unreinliche oder ungeschickte Wiederholung sie nicht bestätigte. Nichts Leichteres gibt es auf der Welt, als bewiesene Dinge nicht beweisen zu können.

Selbstverständlich ist in der Behandlung der Faulbrut die Desinfection der Stöcke mit der Salicylsäure auf mannigfache Art. Es heisst S. 19 weiter:

„Obzwar bereits eine derartige Anwendung der Salicylsäure befriedigende Resultate liefert, so geht der Heilungsprocess dennoch ziemlich langsam vor sich und erfordert derselbe ein ununterbrochenes Desinficiren während 30 — 40 Tagen. Ueberraschend schnell gelangt man jedoch zum Ziele, wenn man die äussere Desinfection mit der innerlichen Desinfection verbindet, d. h. wenn man die Einführung der Salicylsäure in den kranken Organismus der Bienen vornimmt.

Es wird zu diesem Behufe ein salicylsäurehaltiger Syrup durch Lösen von $\frac{1}{2}$ Kilo Fruchtzucker oder Honig, $\frac{1}{2}$ Kilo Rübenzucker und 3,3 Grm. Salicylsäure in 1 Liter Wasser kochend hergestellt und in Flaschen zum Gebrauche gefüllt. In Ermangelung guten Honigs genügt auch das doppelte Quantum des Rübenzuckers für sich allein.

Gibt man den faulbrütigen Bienen von diesem salicylsäurehaltigen Syrup während 14 Tagen täglich ca. $\frac{1}{12}$ Liter für ein Volk in sehr flachen Gefässen unterhalb des Wabenbaums eingeschoben zum Genusse, so bemerkt man alsbald, wie rasch die Bienen an dieser Nahrung ganz denselben Gefallen finden, als ob dieselbe mit Salicylsäure nicht präparirt wäre.

Die in dieser Weise von den Bienen genossene Salicylsäure beschleunigt den Heilungsprocess in überraschender Weise und sowohl die überaus rege Theilnahme an der Anlage von neuem Wabenbau und das sonstige normale Verhalten beweisen ebenso wie die neu angesetzte Brut selbst, dass das Bienenvolk allmählich vollkommen gesundete.

Faulbrütige, wenig inficirte Bienenvölker, denen man Brut und Waben beliebt, müssen ebenfalls mit Salicylsäure-Syrup gefüttert werden; mit Rücksicht auf die junge Brut darf jedoch der Syrup nur die Hälfte der gewöhnlich angewandten Menge der Salicylsäure enthalten, da sich herausstellte, dass concentrirtere Salicylsäurelösungen der Brut verderblich wurden.

Aus dem hier Mitgetheilten ergibt sich zur Genüge, die erfreuliche Thatsache, dass es gelang, ein so energisch wirkendes Heilmittel, wie es die Salicylsäure ist, ohne Gefahr für den Bienenstand in den Organismus der Bienen einzuführen, ja dieselben zu freiwilligem Genusse der desinficirenden Substanz zu vermögen.“

Ich denke nicht daran, diese Erfahrung ohne Weiteres auf den Menschen zu übertragen, aber es handelt sich für uns um Aufstellen von wegweisenden Thatsachen. Die vorliegende ist unter durchsichtigen Verhältnissen am lebenden Organismus gewonnen; sie zeigt uns an Arthrozoen die Richtigkeit des von mir 1869¹⁾ für das Chinin und 1875 von Kolbe für die Salicylsäure ausgesprochenen Grund-

1) Virchow's Arch. XLVI. S. 81; ferner LI. S. 7.

satzes, dass krankhafte Zersetzungs Vorgänge im Innern durch innerliche Antizymotica behindert werden können, wenn letztere 1) in genügender Dosis gegeben werden dürfen und 2) innerhalb der Säfte und Gewebe keine absolute Zerlegung oder Bindung erleiden. Weil aber die grossen Gesetze der Vitalität überall in der Thierreihe dieselben sind, so hat diese interne Antisepsis der Bienen meines Erachtens eine ähnliche Geltung, wie das, was wir für unsere Sache am Frosch und Kaninchen erforschen, nicht mehr und nicht weniger.

Gleich jeder anderen naturwissenschaftlichen Disciplin kann die Pharmakologie nur dadurch zur Erkenntniss der zusammengesetzten Vorgänge aufsteigen, dass sie von den elementaren ausgeht.¹⁾

1) Nach Schluss vorstehender Abhandlung lese ich in dem ausführlichen Werke von H. C. Wood, *A Treatise on Therapeutics, comprising Materia medica and Toxikology*. Philadelphia 1876 dieses auf p. 63: . . . „From these facts Prof. Binz deduces the conclusion that quinia acts destructively in the system upon the white blood-corpuscles, in the same way as when they are out of the body. Dr. Geo. R. Cutter (*Psychological and Medico-Legal Journal*. Febr. 1875) has experimentally confirmed the effect of quinia in preventing the extrusion of white blood-cells in the frogs mesentery.“

Man vgl. oben S. 283. Auch Dr. Cutter ist kein Schüler von mir. —

Einige von dem geehrten Verfasser des Buches begangene Missverständnisse in der Auffassung anderweitiger Punkte aus meinen Untersuchungen wolle derselbe nach meiner Schrift von 1875, die ihm wohl unbekannt gewesen sein dürfte, für sich ausgleichen.

Bonn, im Mai 1877.
