

II.

Literarische Notizen zu vorstehendem Thema.

Von
C. Binz.

Mehrfache äussere Ursachen verzögerten den einstweiligen Abschluss von Dr. Heubach's Versuchen, welche, wie die Notiz im Centralbl. f. d. med. Wissenschaften 1874. S. 673 zeigt, grossentheils schon im vorigen Jahr beendet waren.

Mittlerweile hat das Thema von der Wirkungsweise des Chinins, welches nicht nur an und für sich wichtig, sondern auch der Stamm ist, um den die andern Antipyretica sich gruppiren, neue Aeste getrieben. Einer der hervorragendsten davon ist die Schrift Jerusalemski's.¹⁾ Von ihm aus gedenkt er „die Nebel zu zerstreuen, welche das allgemeine Bild jener Wirkungsweise bisher noch umschleierten“; und man muss gestehen, an intensiver Arbeit dazu fehlt es nicht in dieser Schrift.

Wenn ich mir erlaube, dieselbe in einzelnen Punkten kurz zu besprechen, so kann ich nicht umhin, mit einer persönlichen Correctur anzufangen. Jerusalemski hat, statt zu zerstreuen, eine dicke Wolke dem Theil meiner Untersuchungen gerade vorgeschoben, welcher sich auf das Capitel von den Vasomotoren bezieht. Es heisst S. 29:

„In Betreff unserer speciellen Frage besitzen wir ebenfalls Untersuchungen von Naunyn, Quincke und Binz, die übrigens eine negative Bedeutung haben, denn ihren Versuchen zufolge soll Chinin im Stande sein, die Temperatur zu erniedrigen oder das Steigen derselben zu hemmen, auch bei der Continuitätsverletzung des Rückenmarks.

Wenn wir aber diese Arbeiten durchsehen, können wir auf Grund der von den Autoren selbst angeführten Thatsachen mit ihren Folgerungen

1) Ueber die physiologische Wirkung des Chinins. Berlin 1875. 89 Seiten.
(Aus dem Laboratorium von Prof. A. Sokolowski in Moskau.)

uns nicht in Uebereinstimmung erklären. Naunyn und Quincke führten bei ihren Versuchen mit Rückenmarksdurchschneidung zwischen dem 6. und 7. Halswirbel Chinin vor der Operation und nach derselben ein. Es entstand nur in einem einzigen Versuch (unter 5 Versuchen) eine Temperaturerniedrigung von $40,2^{\circ}$ bis $39,5^{\circ}$ C., in den übrigen vier Versuchen war entweder gar keine Abnahme zu bemerken, oder es entstand sogar bis kurz vor dem Tode eine directe Temperaturerhöhung. Was Binz anbetrifft, so unternahm er nur sehr wenige Beobachtungen, und deswegen besitzt seine Schlussfolgerung eine ungenügende factische Grundlage.“

Aus dem Schlussatz muss der Leser nothwendig folgern, dass ich in meinen Experimenten nicht einmal die Ziffer 5, welche Jerusalemski bei Naunyn und Quincke zur nähern Beleuchtung der Mühe werth findet, erreicht habe; vielleicht auch, die einzelnen Experimente seien zu kurz gewesen, um eine genügende Anzahl von Ablesungen zu liefern. Dieser einfachen thatsächlichen Streichung gegenüber, von Arbeiten, die, wie jeder Sachverständige weiss, zu den mühsamsten gehören, ist es hier wohl erlaubt, Dinge, welche an leicht findbarer Stelle gedruckt sind, kurz zu extrahiren.

In Virchow's Archiv, Bd. 51, S. 14—20 und wieder S. 162 stehen sechs lange Versuche detaillirt, welche genau wie die gleichzeitig von Naunyn und Quincke angestellten¹⁾, nur mit viel vollständigerem Resultat abliefen. Zwei Normalversuche ohne Chinin gehen voran.

In dem ersten liegt der Hund mit zerquetschtem Halsmark im Wärmekasten. Nachdem er hierin seine Normaltemperatur erreicht hat ($38,2^{\circ}$), steigt das Thermometer ungeachtet der geringer werden den Kastenwärme binnen 3 Stunden auf 40° C., um postmortal $41,5^{\circ}$ darzubieten. Im zweiten Versuch wird der Kasten nicht geheizt, sondern nur so in die Nähe eines Ofens gestellt, dass er beim Erreichen der normalen Körperwärme ($38,6^{\circ}$) auf 24° C. sich befindet. Von da schwankt diese Temperatur zwischen 25° und 24° , das Thier aber verendet 2 Stunden später bei $41,4^{\circ}$ und zeigt eine postmortale Erhebung auf $42,3^{\circ}$ ²⁾

1) Reichert's und du Bois' Archiv 1869. S. 527.

2) Riegel spricht in seinen Versuchen die Athmung als wesentlichen regulirenden Factor bei Hunden an (Pflüger's Archiv V. 629). In vorliegenden beiden Beispielen, die mit aller Sorgfalt und Regelmässigkeit ausgeführt sind, kann davon nicht wohl die Rede sein. Bei I steigt die Temperatur lange Zeit, während die Athmung gleich bleibt; bei II findet während mehrerer Stunden das Nämliche statt, am Ende hebt sich die Athmung deutlich, aber die Temperatur geht rapide aufwärts.

Bei der grossen Zahl derartiger Versuche und Beobachtungen über das paralytische Fieber seit der ersten Publication von B. Brodie an, war es nicht nöthig, die Controle weiter auszudehnen. Für mich lag einfach die Frage vor: Wirkt Chinin antipyretisch auch bei Lähmung der vasomotorischen Nerven, nach deren Trennung vom Hauptcentrum? Hier die kurze Analyse meiner Versuche.

Versuch III. Hund von 25,5 Kilo und 39,4 Temperatur. Nur kurzdauernde künstliche Kastenwärme, da die des grossen mit Watte gut bedeckten Thieres ausreicht, den Kasten auf 24—28° C. zu halten. Chinin zur Zeit, als die Steigerung 0,5 in der Viertelstunde betrug. Geringer aber unmittelbarer Abfall. Der zweiten Dosis folgt eine Verflachung der Curve, der dritten ein Abfall von 0,7 bei gleichbleibender Kastenwärme, der vierten nur ein Flachbleiben, das endlich bei den äusserst günstigen Wärmebedingungen in volle Steigerung übergeht. Tod bei 40,7; postmortale Steigerung nur 0,3. Dauer des Versuches 9 Stunden.

Versuch IV. Hund von 18 Kilo. Normaltemperatur 38,3. Watte-einhüllung. Kein Abfall nach der Operation, sondern gleich 39,3 mit raschem Ansteigen bis 41,5. Dreimaliger kurzer Stillstand der Curve nach Darreichung von Chinin. Postmortale Steigerung von nur 0,4. Dauer des Versuches 3 Stunden.

Versuch V. Hund von 26 Kilb. Normaltemperatur nicht messbar, tiefster Stand nach der Operation 39,7. Von 2 Uhr 15 Minuten bis 3 Uhr Ansteigen um 0,7. Darreichung von Chinin. Sofortiges Flachwerden der Curve, das bis 5 Uhr dauert. Von da an geringes Ansteigen (0,4). Tod bei 40,5 unter wiederholtem Tetanus, wonach postmortale Steigerung von 0,8. Dauer des Versuches 7 Stunden 43 Minuten.

Bei der Section am folgenden Tag trotz der günstigsten äusseren Bedingungen Abwesenheit aller Fäulniss, die erfahrungsgemäss der hohen Rückenmarkstrennung bei Einschränkung der Wärmeabgabe regelrecht in besonders starker Weise folgt.

Versuch VI. Hund von 12 Kilo. Temperatur 40,7. Absinken derselben auf 38,4. Bei 39,6 Injection von Chinin in den Magen. Kurzes Erheben auf 39,9 und Absinken sodann auf 39,5. Die später wieder beginnende Steigerung wird durch eine zweite Dosis zuerst angehalten, dann herabgesetzt. Ende bei 39,9. Dauer des Versuches 6 Stunden 30 Minuten.

Versuch VII. Hund von 4 Kilo und 39,8 Temperatur. Unmittelbar nach der Operation 37,5, weiteres Absinken auf 36,2. Nachdem sie bis 37,8 rasch angestiegen (in 1 Stunde um 1,6) tritt die Wirkung des kurz vorher gegebenen Chinin ein: sofortiges Verflachen der steilen Curve. Später wieder einiges Ansteigen; eine zweite Gabe Chinin bringt geringes Abfallen (0,2) zu Wege, mitten in der energischsten Tendenz zum Aufwärtsgen. Die Curve bleibt dann noch fast eine Stunde ganz flach (+ 0,1), um nun in 15 Minuten sich um 0,7 zu erheben. Tod unter Streckkrampf. Postmortale Erhebung 0,4. Dauer des Versuches 4 Stunden 50 Minuten.

Versuch XI. Er unterscheidet sich von den vorigen dadurch, dass mit dem Chinin auch Weingeist gegeben wurde. Hund von 6 Kilo und 38,5⁰ C., die nach der Operation auf 35,3 fällt. Bald folgt *rapides* Steigen, in 2 Stunden 45 Minuten um 4,2⁰. Jetzt die beiden Medicamente. Sofortiger Abfall um 0,3. Er hält jedoch nicht lange an. Ende des Thieres durch directe Lähmung der Medulla bei 38,6. Postmortale Steigerung gleich Null. Dauer des Versuches 6 Stunden 30 Minuten, hier wie stets vorher nur auf die Beobachtung im Wärmekasten bezogen, bei regelmässiger viertelstündiger Messung.

Dass sind die 6 Versuche, mit 173 Einzelmessungen, die Jerusalemski durch einen leichten Federstrich als zu klein an Zahl beseitigt, während er die 5 von Naunyn und Quincke mit 40 Einzelmessungen als zur Discussion zahl- und umfangreich genug erachtet. Unter den meinigen ist keiner, welcher den antipyretischen Effect nicht wenigstens vorübergehend aber unverkennbar darthut.¹⁾ Wer daran zweifelt, braucht sich die Curven nur auf's Papier zu zeichnen; die Wärme des Thieres und des Kastens übereinander, damit man nicht sage, der jedesmalige Abfall rühre von verminderter Aussenwärme her. Als Folie möge man sich einen der frei verlaufenden Fälle daneben skizziren.

Für unsere Frage verschlägt es wenig, dass der Abfall kein so definitiver ist, wie etwa bei einer Tertiana. Immerfort wirkten unter den günstigsten Umständen die fiebererregenden Ursachen, und dass sie am Ende stärker waren als das Antipyreticum, kann nicht aufkommen gegen die thatsächliche Anwesenheit der Antipyrese bei Lähmung des bei Weitem grössten Areals der Vasomotoren.

Die Einschränkung, welche ich meiner Schlussfolgerung selber gab, ist auf S. 21 zu lesen. Ebenso folgt dort die Beseitigung einiger möglich gedachten Einwände. Noch besser als beim Chinin manifestirt sich der von den hauptsächlichsten Vasomotoren losgelöste antipyretische Einfluss bei den Versuchen mit Weingeist allein (Versuche 8, 10 und 12). Wegen mannigfacher sonstiger Uebereinstimmung zwischen beiden Medicamenten ist das nicht unwichtig für unseren speciellen Gegenstand.

Gehen wir nun über zu den gleichnamigen Versuchen, die Jeru-

1) Am wenigsten durchschlagend ist der IV. Versuch, wo dreimaliger kurzer Stillstand (um 11⁰, 14⁵ und 21⁰) der sehr steilen Curve. Die Meinung, welche ich selbst über ihn abgab (S. 17), ist ungünstiger, als er es verdient. So muss ich wenigstens heute urtheilen, nachdem ich seither gelernt habe, wie schnellfertig andere Autoren da sind mit ihren positiven Schlüssen, wo sie viel weniger Grund dazu haben, als ich bei Nr. IV. — Beiläufig bemerkt muss es Zeile 17 von oben heissen 2 Uhr 8 Min. statt 1 Uhr 8 Min.

salimski uns bietet. Seiner Angabe nach sind es deren 11, aber nur einen, also wahrscheinlich doch den besten, führt er uns vor (S. 85).

Grosser langhaariger Hund mit 40,1° C. Trennung des Markes am 7. Halswirbel. Zimmerwärme 22,5° C. Dichtes Einhüllen in drei Zoll dicke Watte. Die Körperwärme sinkt im Ganzen nur um 0,3. Steiles Ansteigen bis 44,1 in 2½ Stunden. Während dessen 3 Chininjectionen. Kein Abfall. Tod bei 43,9 nach 6 Stunden 35 Minuten.

Das sieht gewiss sehr überzeugend aus und ist es doch nicht. Jerusalemski macht drei Injectionen. Ich muss mit Besprechung der letzten beginnen. Sie besteht aus 0,6 Chinin. Aber diese starke Gabe wird erst im Augenblick des Verendens unter die Haut gespritzt, gelangt in dem Cadaver also nicht einmal zur Resorption. In der Tabelle steht sie sehr hervortretend gedruckt und imponirt dem flüchtigen Leser nicht wenig. Dass sie aber vollkommen indifferent bleiben muss, hat man sich erst aus den unten folgenden Anmerkungen herauszusuchen. Hier heisst es, der Tod des Thieres trat mit der Erhebung der Wärme auf 43,9 ein; und das ist genau die Zeit, wo jene 3. Injection von 0,6 gemacht wurde.

Mit der ersten Injection von 0,3 steht es nicht viel besser. Um 12 Uhr 30 Min. war zuletzt gemessen worden, um 1 Uhr wird sie gemacht, und um 1 Uhr 45 Min. wird dann wieder gemessen. In dem ganzen Zwischenraume nun von 1¼ Stunden steigt die Temperatur um 0,6. Was mit ihr sonst geschah innerhalb dieser Zeit, wie rasch sie da stieg vor, wie langsam oder ob gar nicht nach der Injection, darüber bekommen wir keine Kenntniss, und deshalb haben wir auch nicht das Recht, zu sagen: das Chinin blieb ohne Erfolg. Im Gegentheil, das auffallend geringe Steigen von 0,1 um 1 Uhr 45 Min. bis 2 Uhr deutet entschieden auf eine Hemmung des Fiebers hin, die in dem uncontrolirten Zeitraume von ¾ Stunden vorher stattfand.

Die zweite Injection bestand ebenfalls aus 0,3 Chinin. Sie wird gemacht als das Fieber, unter den günstigsten Verhältnissen — schweres langhaariges Thier, 3 Zoll Watte, dicht von allen Seiten, 22,5° C. der Aussenwärme — in vollem Zuge war. Nehmen wir an, der „grosse, kräftige“ Hund wog 25 Kilo. Was sind denn 0,3 Chinin für einen solchen Organismus im hohen Fieber der meisten Anlässe? Man sehe doch nur die klinischen Angaben von Liebermeister, Jürgensen, Immermann, Hueter, Socin und vielen Anderen nach, um sich über die relative Kleinheit dieser Dosis bei solchem Körpergewicht und so beschaffenen Verhältnissen

klar zu werden. Aber die spätere Wirkung ist gleichwohl nicht zu verkennen. Jene zweimal 0,3 Grm. Chinin reichen aus, um die post-mortale Wärmesteigerung, welche sonst nach klinischer und experimenteller Erfahrung gerade beim paralytischen Fieber besonders hoch ist, auf der sehr niedrigen Stufe von 0,2 zu halten.

Wie man sieht, beweist Jerusalimski's bester Versuch aus dieser Reihe höchstens das Gegentheil von dem, was er beweisen soll.

Ähnlich der Versuch 23 auf S. 89. Die Trennung geschieht in der Höhe des 3. und 4. Brustwirbels. Das regulirende und das erregende Wärmecentrum werden damit ausgeschaltet. Die Temperatur steigt an, trotz der relativ niedrigen Aussenwärme (20° C.), kümmert sich also um die Abwesenheit der vorgesetzten Centralstellen nicht im Geringsten. Es wird Chinin 0,3 gegeben. Wirkt das von den Nervencentren her, so musste jetzt jeder Effect ausbleiben. Statt dessen sehen wir, nachdem es zur Resorption gelangt ist, um 11 Uhr 30 Min. ein Herabgehen der halbstündigen Differenz (0,3 und 0,4) auf 0,2, gleich darnach ein Absinken um ebensoviel und dann ein andauerndes Fallen bis zur Norm. Nunmehr wieder Ansteigen, dann spontanes Abfallen, abermals wie zuvor, u. s. w. Letzteres macht den früheren Rückschluss auf die Einwirkung des Chinin unsicher. Solche ungelöste Widersprüche aber in dem nämlichen Versuch lassen diesen überhaupt ungeeignet erscheinen, irgend etwas zu beweisen, sei es für oder gegen. Gleichwohl figurirt er als — jedenfalls doch bester — Repräsentant einer ganzen Gruppe (S. 31).

Es ist hier nicht die Zeit, auf die übrigen Schlüsse des Autors einzugehen, die er pathogenetisch aus seinen Rückenmarkstrennungen zieht. Wer der Entwicklung des Capitels Rückenmark und Wärmebildung in der Literatur gefolgt ist, wird wissen, wie ungemain complicirt die Verhältnisse hier liegen, wie zahlreiche die Fehlerquellen sind, die hier mit unterlaufen¹⁾. Ich selbst habe deshalb in meinen Publicationen nach 1870, wo ich die diesbezügliche Arbeit veröffentlichte, die Annahme eines continuirlich wärmehemmenden Centrums nicht unbedingt festgehalten, sondern nur den Beweis, dass bei Trennung des Gehirns vom Rückenmark und Allem,

1) Man vgl. die neuen Experimente von A. Murri, Docent an der med. Univ.-Klinik in Rom (Indagini sulla teoria della febbre. 1874. 132 Seiten). Es sind 19 Versuche mit Rückenmarkstrennung, calorimetrischen Messungen u. s. w. an Hunden. Sie geben der ganzen Sache abermals ein anderes Gesicht. Dasselbe spricht entschieden gegen jede nervine Fiebertheorie. Den Versuchen vorauf geht eine Erörterung der meisten deutschen Arbeiten hierüber.

was daraus folgt, das Chinin noch antipyretisch wirken könne; allerdings nicht müsse, denn wenn im einzelnen Falle die Bedingungen des Fiebers zu gewaltig sind, so hört der fieberwidrige Werth des Chinin hier ebenso gut auf wie anderswo.

Reizung eines wärmereregulirenden Centrums durch das Chinin (S. 32) scheint mir demnach bis jetzt ebensowenig dargethan zu sein, als früher die Reizung eines reflexhemmenden. Jerusalemski stützt sich auf letztere vermeintliche Wirkung und ignorirt die Widerlegung, welche Heubach schon im vorigen Jahre publicirt hatte. Die Unzulässigkeit dieser Stütze wurde mittlerweile auch von Schroff jun. nachgewiesen.¹⁾

Besondere Erörterung verdient noch das Verhalten des Vagus zum Chinin. Jerusalemski gibt (S. 76) folgenden Versuch, worin ich Druck und Athmung unerwähnt lasse.

Mittelgrosser Hund. In die Jugularvene wird das Chinin in saurer Lösung, wie sogleich angegeben, injicirt. Puls 50. Rechtseitiger Vagus durchschnitten. Puls 72. Bei Inductionsreizung von 12 Cm. Rollenabstand steht das Herz still. Nachher wieder 72 Pulse. Um 3₃₅ Inj. von 0,3 Chinin. Puls in den nächsten dreimal fünf Minuten 152, 128, 128. Nunmehr und um 4₆ Stillstand bei 10 Rollenabstand. Um 4₂₂ wieder 0,3 Chinin. Um 5₆ gleichfalls Stillstehen bei 10 Abstand. Um 5₁₃ abermals 0,3 Chinin. Um 5₂₁ und um 5₅₁ Stillstand bei 8 Cm. Rollenabstand. Um 5₅₂ ganze 0,6 Grm. Chinin. Endlich um 5₅₈ sind die Vagi gelähmt. Das Herz schlägt 230 mal in der Minute, und selbst die ganz nahen Rollen bringen keinen Effect mehr hervor.

Es kann keine Frage sein: Ein und ein halbes Gramm saures Chinin, fast direct ins Herz gespritzt, hat innerhalb 2 Stunden 23 Minuten die Vagi reizlos gemacht. Daraus aber zu folgern, das Chinin nähere sich in Betreff seines Einflusses auf die Regulatoren dem Atropin (S. 11), scheint mir doch nicht zulässig.

Um bei einem Hunde durch Atropin den Vagus völlig unerregbar zu machen, genügen 7 Zehntelmilligramm von der Jugularvene aus, und sie bedürfen dazu höchstens 6 Minuten.²⁾ Um das Nämliche durch Chinin zu leisten, gebraucht Jerusalemski 15,000 Zehntelmilligramm und 143 Minuten! Ich kann da nichts von einem Sich-nähern beider Alkaloide wahrnehmen.

Gleichwohl muss ich zugeben, dass das Chinin in noch nicht giftigen und in indirecten Gaben den Vagus beeinflusst, und wenn ich früher auf Grund der Versuche von Schloekow und von Lewizky das Gegentheil annahm, so war das ein Irrthum. Aller-

1) Wiener medic. Jahrbücher 1875. S. 179.

2) v. Bezold, Untersuchungen. 1867. S. 40.

dings ist jener Einfluss gering. Eine Reihe eigener Versuche an Kaninchen gab mir über beides Gewissheit.

Ich verzichte hier der Kürze halber auf Wiedergabe der Einzelheiten und bemerke nur Folgendes:

Reizte ich den durchgeschnittenen peripheren Nerven mit einem Strom, der eben hinreichte, um Herzstillstand zu erzeugen, injicirte dann bei einem Gewicht von 1,6 bis 1,8 Kilo 0,05 amorphes Chinin subcutan in 5,0 Wasser, so erhielt ich nach 1 und nach 2 Stunden stets 60 bis 150 Schläge pro Minute (10 Secunden gezählt).

In einer sehr sorgfältig unternommenen Controle — der Vagus lag während der Zwischenpausen unter Muskel und Fell wohlverwahrt — waren obige Ziffern 60 und 96; und nur als ich jetzt etwas weiter präparirte und eine tiefere Stelle auf den Dubois'schen Apparat brachte, bekam ich wieder Herzstillstand bei der anfänglichen Stromstärke. Der Nerv verliert also, wie das auch an und für sich zu erwarten ist, während der 2 Stunden an der Quantität seiner Erregbarkeit, auch ohne dass ein Alkaloid auf ihn einwirkte.

Da jedoch der Vergleich aller Zahlen mir sagte, dass bei hinzutretendem Chinin der Verlust grösser erscheine, so stellte ich den Versuch noch an mit 2 kräftigen Kaninchen von demselben Alter und demselben Futterzustand mit undurchgeschnittenem Vagus, einmal (I.) ohne Einwirkung von Chinin und sodann (II.) mit demselben (0,05). Hier die Uebersicht:

I.				
Normalpuls 220.	Bei 12 Cm.	Rollenentfernung: Herzstillstand.		
Nach 1 St.	" " "	"	"	"
Nach 2 St. 192.	" " "	"	"	"
II.				
Normalpuls 290.	Bei 15 Cm.	Rollenentfernung: Herzstillstand.		
Nach 1 St.	" " "	"	"	70 Pulse.
Nach 2 St. 250.	" " "	"	"	90 Pulse.

Das stimmt ungefähr überein mit dem einen Versuche von Schlockow (S. 172), wo das Thier zuerst nur 0,12 Chinin bekam, und nun ein sonst das Herz tetanisirender Strom noch 68—90 Schläge zuliess; vorausgesetzt, dass man den gleichzeitigen Maassstab eines anderen unversehrten Thieres gelten lässt. Da aber die betreffende Wirkung hier sowohl, wie bei Jerusalimski und mir — immer natürlich bei nicht lebensgefährlichen Gaben — gegenüber dem Atropin sehr klein ist, so wird man auch den fast negativen Effect bei Lewizky²⁾ wohl erklärlich finden. Lewizky injicirte zusammen

1) Virchow's Archiv. Bd. 47. S. 367.

0,075 Grm. Bei elektrischer Reizung sinkt die Pulszahl von 300 auf 96. Das Chinin erhebt dieselbe vorübergehend nur auf 132, um bald wieder 96 daraus werden zu lassen.

Mit solchen Zahlen ist vorläufig nichts gewonnen zum Aufbau einer Theorie der Chininwirkung. Möglich, dass der Vagus eines fiebernden Thieres entscheidendere Verhältnisse gibt. Darüber aber wissen wir einstweilen noch nichts, dagegen sind wir wohl über die Nutzlosigkeit des Atropin zum Dämpfen der Fieberhitze unterrichtet, eines Alkaloids, womit das Chinin auf dem Gebiet des Vagus doch wohl kaum concurriren kann.

Aus dem 16. Versuche von Jerusalemski schliesst der Autor, dass auch die regulirenden Centren des Vagus vom Chinin gelähmt werden. Es wurde nämlich einem kleinen Hunde das Rückenmark am 2. Halswirbel zerstört — um den Einfluss der excitomotorischen Theile zu beseitigen —, und nun 0,12 Chinin (saures?) in die Carotis injicirt. Binnen 8 Secunden sank der Blutdruck von 30 auf 24, der Puls stieg von 124 auf 228. Jener Schluss scheint mir durch die Erfahrung im Allgemeinen gestützt. Das Chinin übt unzweifelhaft einen deprimirenden Einfluss auf das Gehirn aus, der von seiner Antipyrese ganz unabhängig sein kann. Speciell der Vagus wird bei irritativen Zuständen der Luftwege von ihm oft ganz direct beruhigt; vom Trigeminus ist dies in seinen pathogenetisch allerdings häufig auf Malariagift zurückzuführenden Neuralgien ebenfalls bekannt. Für das Verständniss aber der Hauptaction des Alkaloides, das Eindämmen colliquativer Fieberzustände, geben diese Dinge ebenso wie das, was Jerusalemski sonst über die Veränderung der Circulation bei Hunden nach Aufnahme von Chinin mitgetheilt hat, keinen Anhaltspunkt.

Im Abdominaltyphus und verwandten Infectionen bessern sich die Störungen des Kreislaufes und der Athmung meist, nachdem die rapide Verbrennung des Organismus gehemmt worden ist. Die Ursache der Malariakrankheit wird vom Chinin zu einer Zeit lahm gelegt, wo Kreislauf, Athmung und Nervensystem im Allgemeinen von einem abnormen Verhalten — wenn die Fälle nicht aussergewöhnlich oder zu alt sind — keine Spur darbieten.

Unabhängig innerhalb weiter Grenzen von der Statik des Blutes gehen die Oxydationen vor sich. Ein geringes Schwanken, so wie mässige Gaben Chinin es zu Stande bringen, kann uns darum unmöglich zur Erklärung dafür dienen, dass nach Chininaufnahme die Harnsäure sich um 90% nach Buchheim und Bosse, um 20% nach H. Ranke vermindert, dass um bis ungefähr 40% nach Kerner,

Zuntz und v. Boeck der Harnstoff abnimmt, die Schwefelsäure des Harns um 39%. In diesem Sinne spricht sich Jerusalimski dann auch selber aus (S. 27). Sein 14. Versuch (S. 81) gibt einen guten Beleg hierzu. Die Annahme, der Temperaturabfall nach Chinin resultire aus dem Abfall des Blutdruckes und des Pulses, hat bei manchen Medicinern den Charakter einer fixen Idee angenommen, die trotz allen Beweisen vom Gegentheil unaufhörlich wiederkehrt. Wem die bisherigen noch nicht genug sind, dem empfehle ich das genaue Analysiren jenes Versuches.

Nach Riegel hat die Athmung, wie schon oben bemerkt, bei Hunden einen wichtigen wärmereregulirenden Einfluss. In Jerusalimski's 14. Versuch kann davon aber wohl kaum die Rede sein. Um 11 Uhr ist die Athmung gleich 24, die Temperatur 37,7; um 11 Uhr 45 Min. jene 28, diese 37,2; um 12 Uhr 24 Min. jene gleich 4, diese 37,0. — Von 12 Uhr 5 Min. bis 12 Uhr 24 Min. macht die Athmung folgende Schwankungen: 80, 72, 68, 38, 4. Die Temperatur bleibt ihrerseits auf 37,0 unverrückbar stehen.

„Beim Menschen ändert sich augenscheinlich wenig die Respiration nach 0,3—0,6; sie ist dabei aber immer unregelmässig und frequenter, das Letztere indess nur unbedeutend.“ So sagt wörtlich Jerusalimski (S. 18). Welchen aufklärenden Sinn bei alledem der Ausspruch auf S. 17 hat: „Die Respirationscentren spielen (am Hund?) bei der Chininwirkung die wichtigste Rolle“ — das ist mir unverständlich geblieben.¹⁾

Wenn übrigens unser Autor urgirt (S. 69), dass bei getheilten kleineren und mittleren Dosen Chinin beständig bis kurz vor dem Tode Beschleunigung der Herzschläge verursache, so hat das für die Theorie der Chininwirkung aus einem anderen Grunde wenig zu bedeuten, weil nämlich die Beobachtung am Krankenbett seit lange das Gegentheil lehrt. So sagt z. B. Liebermeister auf Grund zahlreicher eigener Prüfungen²⁾:

„Dass durch Darreichung grösserer Gaben von Chinin bei fieberhaften Krankheiten eine Herabsetzung der Pulsfrequenz bewirkt werde, ist bereits seit längerer Zeit allgemein bekannt. Ich habe deshalb auch nur wenige Pulscurven als Beispiele mitgetheilt (I, IV, VI).“

Wir sehen also, dass es vollkommen richtig ist, dem Chinin einen sedativen Einfluss auf die Zahl der Herzschläge zuzuerkennen,

1) Man vgl. hiermit abermals die Vorrede, besonders die vier untersten Zeilen der ersten Seite.

2) Deutsches Archiv f. klin. Med. III. 61. — Vgl. ferner unten Giacomini, S. 51.

da wo er verlangt wird. Versuche an gesunden Hunden, so lehrreich sie in anderen Dingen sind, können nicht mitreden, um eine befriedigende Theorie der Gesamtwirkung des Chinin aufzustellen (S. III), wenn die Application am fiebernden Menschen ihr unzweideutiges Votum bereits abgegeben hat. Heftige Herzpalpitationen in Folge von Klappenfehlern reagiren oft ebenfalls sehr gut auf Chinin. Der arterielle Druck wird aufgebessert, die Frequenz mindert sich. Die meisten Aerzte wissen das und geben deshalb Chinin, abwechselnd mit Digitalis.

Jerusalimski hat aber auch Versuche am fieberfreien Menschen angestellt (S. 83). Es sind 3 junge Frauen, eine davon „nervös“, die beiden anderen vollkommen gesund. 0,3 Chinin erzeugen eine Pulssteigerung, die nicht nennenswerth ist, 0,6 eine ziemlich bedeutende. Alle drei haben starkes Ohrenbrausen. Jeder Arzt nun weiss, wie sehr manche Patienten davon psychisch erregt werden. Es ist also schwer, zu sagen, wieviele der Herzpalpitationen jener Frauen auf solche Erregung kommen.

Interessant ist noch Folgendes: Frau E. erscheint nach den 0,6 Grm. schwach, ermüdet und bleich; Frau L. erregt und roth im Gesicht; Frau S. normal, als ob gar Nichts vorgefallen. Das Bild kehrt sich später theilweise um. Weshalb die bedeutende Differenz, die nicht einmal als solche zur Besprechung gelangt, das bleibt ganz unaufgeklärt. Darum aber dürften solche Versuche doch wenig geeignet sein, gemäss dem Programm der Vorrede für die Anwendung des Chinin am Krankenbett feste Principien erst aufzubauen.

Unter allen sogenannten physiologischen Chininwirkungen gibt es eine relativ starke Zahl, welche für das Geheimniss seiner Thätigkeit am kranken Organismus nicht die geringste Bedeutung hat. Vertreiben wir Askariden durch Santonin, so sehen wir häufig Gelbsehen auftreten; reichen wir Eisen gegen Blutarmuth, so ist vielfach Verstopfung die unmittelbare Folge. Aber die Angriffspunkte des Santonin werden wir weder im Auge, noch die des Eisens im Darmkanale suchen wollen; und Askariden wie Blutarmuth können erfolgreich bekämpft werden mit beiden genannten Medicamenten, ohne dass eine Spur jener unzweifelhaft „physiologischen“ Wirkung sich geltend macht.

Will man pharmakologisch „den Kern der Sache“ enthüllen (Jerusalimski S. IV), d. h. wenigstens auf dieses Ziel lossteuern, so gilt es, scharf zu sondern unter all dem Vielen, was der gesunde Thierkörper höherer Art uns vorführt. Wer Alles, was er als Reaction auf eine bestimmte Substanz an ihm gewahrt, sorgfältig bucht,

der erwirbt sich freilich Verdienst genug, denn jede neue Thatsache ist von wissenschaftlichem Werth. Ob er aber nicht an dem Kern stets vorbeibohrte, als er das Herausschälen desselben einseitig unternahm, das ist eine andere Frage. Hoch oben in der Thierreihe sind die Verhältnisse noch lange nicht am durchsichtigsten, weder für uns, noch für andere Disciplinen, und oft kann ein gut angelegter Versuch im Reagenzglas pharmakologisch uns zehnmal mehr besagen, als zehn Versuche an lebenden Hunden.

Die milzverkleinernde Eigenschaft des Chinin wird von Jerusalemski bestätigt, ebenso die von Mosler und Landois herührende Beobachtung, dass jene Eigenschaft abhängt von einer Einwirkung auf das Milzgewebe direct, ohne nothwendige Bethätigung der zutretenden Nerven. Sind die Nerven durchschnitten, so ist die Verkleinerung jedoch weniger energisch. Daraus folgt aber keineswegs, dass das Chinin auf die unversehrten Nerven stimulirend wirken müsse, wie auch Jerusalemski meint, — sondern vorläufig nur, dass eine ungelähmte Milz die Möglichkeit zur Contraction, welche ihr vom Chinin geschaffen wird¹⁾, besser zu verwerthen in der Lage ist, als eine gelähmte. Dort benutzen alle contrahirenden Kräfte den gebotenen Raum; hier thun das nur die, welche innerhalb des Milzgewebes selber liegen. Eben mit der Einleitung näherer Untersuchungen über die Beziehungen der Antipyretica zur Milz beschäftigt, hoffe ich in späterer Zeit auf dieses Thema experimentell zurückzukommen.

S. 71 sagt Jerusalemski Folgendes:

„Die von Binz entdeckte Einwirkung des Chinin auf die weissen Blutkörperchen und die Emigration der letztern bei der Entzündung wird auch durch unsere Beobachtungen vollkommen bestätigt. Der Ansicht aber, dass alle Wirkungserscheinungen dieses Alkaloids durch die Veränderung des Blutes und der weissen Blutzellen entstehen, muss ich entschieden widersprechen.“

Der Autor widerspricht — an und für sich ganz correct — einer Sache, die meines Wissens Niemand behauptet hat. Was wenigstens mich betrifft, an den man wegen des vorhergehenden Namens zuerst denken muss, so möchte ich auf mehrere eigene Aeusserungen vom Gegentheil, die speciell auf eine andere Sphäre, das Nervensystem, zielen oder auch sie direct nennen, hier nochmals hinweisen.²⁾

1) Vgl. in meiner Schrift von 1875 die Seite 32 ff.

2) Meine Schrift von 1868. S. 55. — Virch. Arch. Bd. 46. S. 161. — Bd. 51. S. 6 u. 18. — Practitioner (London) Bd. 9. S. 146. — Dieses Archiv Bd. 1. S. 30. — Schrift von 1875. S. 27 u. 58.

Gern benutze ich diese Veranlassung, um einer Reclamation gerecht zu werden, die schon zu wiederholten Malen von Italien aus an mich gerichtet wurde.¹⁾ Sie betrifft die experimentellen Verdienste Giacomini's um die Kenntniss der Wirkungsweise des Chinin und die auf deutscher Seite ungenügende Betonung dieser Verdienste.

Mir sind zwei Arbeiten des genannten Autors über unseren Gegenstand bekannt, die eine im Auszug bei Briquet²⁾, die andere im Original bei Omodei.³⁾ Ich beginne mit ersterer.

Giacomini prüfte an sich „während 47 Tagen“ die Einwirkung des Chinin auf den Puls. Er nahm zu Bette liegend Abends um 9 und des Nachts um 2 Uhr eine Dosis Chininsulphat, die von 3 bis 4 Gramm variierte. Es erfolgte darauf constant eine Pulsverlangsamung von 4, 6 und oft 12 Schlägen in der Minute. Die Wirkung auf die Circulation begann eine halbe Stunde nach der Aufnahme und war gewöhnlich der Dosis proportional. Nur fünfmal trat in Folge besonderer Umstände (Briquet nennt sie nicht) eine Vermehrung des Pulses ein. Diese Versuche am Gesunden wurden im Jahre 1838 von Reviglio in Turin und von anderen Aerzten Italiens wiederholt und gaben jedesmal das nämliche Resultat.

Giacomini's zweite Versuchsreihe kann ich mit der wörtlichen Uebersetzung seiner eigenen Schlussworte hier referiren⁴⁾:

„Im Ganzen also wurden 38 Versuche ausgeführt. 9 Kaninchen blieben bei der gleichzeitigen Einwirkung einer tödlichen oder gefährlichen Dosis Chininsulphat und Weingeist am Leben, und 7 von diesen erholten sich vollständig, während die andern, welchen eine gleiche Dosis Chinin und Kirschlorbeerwasser gegeben worden war, alle sofort starben, nur ein aussergewöhnlich starkes ausgenommen Diese Versuche scheinen mir durchaus überzeugend für alle die, welche wissen, wie viele Klippen sich darbieten, ehe die Resultate klar und genau werden. Also auch das Thier beweist, was wir schon von anderer Quelle her deutlichst ersahen; auch das Thier lehrt uns, dass dem Chininsulphat die dem Weingeist entgegengesetzte und die dem Kirschlorbeerwasser analoge Wirkung zukommt, d. i. die hyposthenisirende“

Nach Giacomini ist der Weingeist, wenigstens für diese Gelegenheit, nur Excitans, die Blausäure Narkoticum. Das Chinin wirkt jenem entgegen, summirt sich mit diesem; folglich ist es kein Reiz-

1) Zuletzt in Prof. Coletti's Rede: „Sull' azione dei sali di Chinina“. Gehalten zu Padua in der Akademie der Wissenschaften, am 10. Mai 1874.

2) *Traité etc.* 1855. p. 47.

3) *Annali di medicina.* Vol. 97 (Anno 1841) p. 325.

4) A. a. O. S. 385.

mittel, als welches es damals gemäss den Lehren von Brown und Rasori noch galt. So harmonirt auch dieses Ergebniss mit dem Herabsetzen des Pulses, wie es der nämliche Forscher gefunden hatte.

Dem modernen Leser, der die wissenschaftlichen Arbeiten über Weingeist und Blausäure kennt, ferner die Methodik, wonach solche Fragen heute erörtert werden, brauche ich nicht zu erläutern, warum die Thierversuche Giacomini's nur wenig Beweiskraft für das Behauptete in sich tragen. Was seine Versuche an sich selber angeht, so ist ihnen ein hohes Maass von Verdienst schon um deswillen eigen, weil zu jener Zeit meistens nur die Phrase und nicht das Experiment herrschte. Dass jedoch die Erkenntniss, das Chinin setze den Herzschlag etwas herab, könne also kein Stimulans sein, von dem grossen Territorium seiner Wirksamkeit nur einen kleinen Theil aufhellte, die Hauptpunkte dagegen ebenso dunkel lässt als zuvor, dürfte doch wohl kaum bestritten werden. Als allmählich die vagen Begriffe der Hypersthenie und Asthenie aus der wissenschaftlichen Medicin verschwanden und greifbare Thatsachen angingen, an ihre Stelle zu treten, da verloren auch die therapeutischen Schlagwörter ihren Werth, von denen übrigens „hyposthenisirend“ noch eins der besten war. Für meine Untersuchungen über die Wirkungsweise des Chinin war der Ausgangspunkt ein ganz anderer als die Arbeit des Herzens; und darin lag die einzige Ursache, weshalb ich die Versuche Giacomini's an sich selbst nicht in den Vordergrund zog.

Habe ich sonstige für die Theorie bedeutungsvolle Leistungen Giacomini's übersehen — seinen wichtigen Vergiftungsfall mit 11 Grm. Chininsulphat besprach ich¹⁾ —, so warte ich nur auf die Mittheilung derselben durch italienische Collegen, um ihnen auch bei uns den gebührenden Platz zu sichern.

Coletti sagt auch, Giacomini habe festgestellt, dass Chinin constant die thierische Wärmebildung herabdrücke (S. 8). Mir ist über solche Versuche früher nichts bekannt geworden. Im Uebrigen hat schon Morton im Jahre 1696 die Chinarinde auf Grund einer reichen Erfahrung als Antiphlogisticum in den wärmsten Worten erklärt²⁾, und die ersten mir vorliegenden thermometrischen Messungen über den Einfluss der China auf den Menschen rühren her von de Haën³⁾, der 1776 starb. Es ist gewiss nicht zu gering anzuschlagen,

1) Deutsche Klinik 1871. Nr. 46.

2) Vgl. Virch. Arch. Bd. 46. S. 141.

3) Ratio medendi. 2. Aufl. Wien 1759. 2. Theil. S. 175. — Auf S. 169 geht folgende Stelle voran, die heute für uns doppeltes Interesse hat: „Verumtamen

wenn der italienische Kliniker eine Menge von Vorurtheilen wegräumte, welche von einer flachen Opposition der Verwendung des Chinin angeklebt worden waren. Für die Aufklärung der Einzelvorgänge innerhalb des Organismus blieben die klinischen Ergebnisse jedoch wirkungslos. Nicht um die Leistungen am Krankenbett handelte es sich bei den neueren Untersuchungen über unser vornehmstes Febrifugum, sondern um die Art und Weise ihres Zustandekommens.¹⁾

Als späten Nachtrag zu meinen historischen Mittheilungen²⁾ über eine hervorragend wichtige Eigenschaft des Chinin habe ich die Notiz von Robin aus dem Jahr 1851 zu erwähnen.³⁾ In unserer medicinischen Literatur scheint sie gänzlich zu fehlen. Sie wurde mir erst vor Kurzem aus dem Original bekannt und lautet:

„On savait que le quinquina retarde la putréfaction des matières animales, mais, comme il contient une assez grande quantité d'acide tannique, agent puissant de conservation, on ignorait si la quinine joue quelque rôle dans le phénomène. La connaissance de ce rôle étant d'une

dato semel et a causis explicato, aucto motu cordis, numquid natus inde attritus phaenomena in viro nostro observata explicet? Non puto. Tempore frigoris homini intolerabilis, cum pulsu contractiore minore, thermometer signat 8 gradus (F.) ultra calorem naturalem: praeterea tempore quo intolerabiles ardores homo conqueritur, quo pulsus magnus ac celer est, thermometer habet eundem caloris gradum. Hoc phaenomenon qui legibus physicis bene ex attritu explicuerit, erit mihi magnus Apollo. Alia ergo causa subsit oporteat, quam solus attritus, quae augeat auctumque sustineat calorem“. — Damit soll nun meinerseits nicht geleugnet werden, dass ein Antipyreticum, was die krankhaft vermehrte Arbeit des Herzens direct herabsetzt, auch dadurch auf die Wärmebildung herabsetzend einwirke. Die mechanische Thätigkeit des gesunden Herzens liefert gegen 200 Calorien tagüber. Das sind etwa 8% aller Calorien des erwachsenen Organismus. Nehmen wir an, sie seien im Fieber, ohne Compensation in der Haut, gesteigert und würden durch Chinin direct zur Norm reducirt, so muss das einen Ausschlag am Thermometer geben. Alles in Allem jedoch kann er bei der Kleinheit der Verhältnisse nicht bedeutend sein; und mehr noch als das: Die Temperatur sinkt oft viel früher als der Puls, und der Puls wechselt oft in entschiedenster Weise ohne merkbare Beeinflussung der Temperatur.

1) Coletti widmet der secundären Frage, ob das Sulphat oder das Hydrochlorat vorzuziehen sei, und ferner dem auf ersterem wachsenden Schimmel einige Seiten. Ich darf ihn wohl auf meine Auseinandersetzungen hierüber vom Jahr 1869 verweisen (Virch. Arch. Bd. 46. S. 73), sowie auf S. 65 meiner kleinen Schrift von 1875. — Absolut unrichtig ist die Angabe (S. 23), ich hätte das Chinin in der „unerhörten“ Dosis von 12—15 Grm. empfohlen. Das hat der verehrte Autor nicht im Original bei mir, sondern in einem französischen Referat gelesen. Dort (meine Schrift, Berlin 1868. S. 58) steht etwas ganz anderes über jene 12—15 Grm.

2) Virch. Arch. Bd. 46. S. 68—71.

3) Comptes rendus de l'acad. d. sciences. Paris. Tom. 32. p. 774. (1851).

grande importance pour les applications thérapeutiques, j'ai expérimenté sur la quinine elle-même et sur les composés salins qu'elle produit. La quinine et ses composés solubles sont antiputrides; leur pouvoir augmente avec la solubilité de la substance qui l'exerce: le sulfate basique est le moins soluble, il est le moins actif; la quinine, plus soluble, est aussi plus active; et le sulfate acide, plus soluble encore, est encore beaucoup plus actif."

Ich werde hier vor einem national-französischen Tadel sicher sein. In Briquet's bekannter Monographie (1855) über die Chinarinde, die 1854 von einer Commission der Akademie prämiirt wurde — es waren u. A. Andral, Rayer, Magendie, Duméril, Flourens dabei — stehen Robin's Versuche mit keiner Silbe erwähnt, dagegen enthält sie wohl den Ausspruch (S. 40), die angeblich fäulniswidrige Kraft der Chinarinde habe nichts weiter auf sich, denn sie beruhe nur auf dem darin enthaltenen Tannin.

Bonn, im October 1875.
