

XV.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Heidelberg.

Ueber die Wirkung des Chinins auf Fermente mit Rücksicht auf seine Beeinflussung des Stoffwechsels.

Von

Dr Ernst Laqueur,

Assistent am physiologischen Institut zu Königsberg i. Pr.

Bereits im Jahre 1858 hat Ranke (1) gezeigt, daß durch therapeutisch wirksame Dosen von schwefelsaurem Chinin beim Gesunden die Harnsäureausscheidung vermindert wird.

Dieser Befund wurde von einer Reihe von Autoren (2—8, 10) bestätigt und dahin erweitert, daß nicht nur die Menge der Harnsäure, sondern auch die des Harnstoffes im Harn bedeutend zurückgeht. — Eine der Ursachen, die für diese Erscheinung in Betracht kommen kann, ist nach Schmiedeberg (9) eine Beeinträchtigung der Resorption durch Chinin. Dies kann aber jedenfalls nicht der einzige Grund der verminderten Stickstoffausscheidung sein, denn Prior (7) fand, daß die Harnstoffmenge im Harn nach Chinineingabe auch am Hungertier um 36 Proz. zurückging. Prior wie v. Noorden (10) zeigten weiter am Menschen (Irisawa), daß in den Fäces keine Vermehrung des Stickstoffes statthat, trotzdem im Harn weniger ausgeschieden wurde: daraus geht also hervor, daß die verminderte Stickstoffausscheidung wirklich eine Einschränkung des Eiweißumsatzes bedeutet.

Eine andere Erklärungsmöglichkeit, daß nämlich die Wirkung des Chinins auf „Temperatur und Stoffwechsel als Anfangsstufe eines Kollapses“ (Schmiedeberg, S. 186) aufzufassen sei, d. h. auf einer indirekten Wirkung von nervösen und von Kreislaufstörungen auf den Stoffwechsel beruhe, trifft sicher nur für vergiftende Gaben von Chinin zu.

Im Gegensatz zum Eiweißstoffwechsel nimmt die Gesamtgröße der Oxydationen (11, 12), gemessen am Gaswechsel wenigstens am gesunden Menschen nicht merklich ab (10, 13), somit haben wir eine vornehmlich auf den Eiweißumsatz in den Geweben gerichtete Wirkung

des Chinins anzunehmen, wie schon v. Noorden (10) auf Grund der Zuntz'schen Ergebnisse aussprach.

Da die Einschränkung der Wärmebildung durch Chinin völlig unabhängig vom Zentralnervensystem erfolgt (Binz, Krehl und Matthes 14), ja auch in überlebenden Geweben gewisse Stoffwechselvorgänge durch Chinin gehemmt werden (15), so handelt es sich, wie auch Schmiedeberg (S. 186) sagt, wahrscheinlich um eine direkte Beeinträchtigung der in den Geweben ablaufenden, unzweifelhaft von Fermentwirkungen abhängigen Spaltungen, Oxydationen, Synthesen. —

Eine experimentelle Prüfung dieser Anschauung fehlt bisher, und ich folgte darum gern einer Anregung von Herrn Prof. Gottlieb, zu untersuchen, ob sich die elektive Wirkung des Chinins auf den Stickstoffwechsel etwa auf eine elektive Beeinflussung gewisser Fermente zurückführen lasse.

Wenn man zeigen könnte, daß das autolytische Ferment, von dem wir wissen, daß es komplizierte, hochmolekulare, stickstoffhaltige Körper in niedrigere lösliche Verbindungen überführt, durch Chinin besonders beeinflußt, d. i. durch niedrigere Dosen als andere Fermente bereits gestört würde, so läge die Möglichkeit vor, daß Chinin auch im Körper elektiv dieses Ferment lähmt und dadurch zu einer Verminderung der N-ausscheidung führt.

Ich berichte nun im folgenden über die Wirkung des salzsauren Chinins auf 6 Fermente, die wir als Repräsentanten der Hauptgruppen im System der Fermente ansehen können.

1. Chinin und das autolytische Ferment der Leber.

Methode: Kaninchen (einmal auch ein Hund) wurden aus der Carotis verblutet, dann mit vorgewärmter physiologischer Chlornatriumlösung von der Jugularis aus durchgespült, bis das Herz nicht mehr schlug; darauf wurde die Leber noch besonders mit der gleichen Lösung durchgespült, bis die Flüssigkeit aus der Cava klar abfloß. Gewöhnlich wurden zu einem Versuch 2 Kaninchen benutzt. Die Leber wurde möglichst von dem anliegenden Fett- und Bindegewebe gereinigt, mit dem Wiegemesser zerhackt und mit Quarzsand verrieben, bis eine ganz gleichförmige Masse entstanden war. Von diesem Brei wurden gleiche Mengen (15—30 g) in Flaschen gefüllt; hierzu 10 cem Toluol und soviel physiologische Kochsalzlösung gegeben, daß das Volumen mit den Chininzusätzen in den einzelnen Proben das gleiche war (50 oder 100 cem).

Ein Teil der Proben wurde sofort verarbeitet, die andern zwischen 37 und 39° im Brutschrank belassen (20—183 h).

Der Grad der Autolyse wurde durch die Menge des nicht koagulablen Stickstoffes im Filtrat des aufgekochten Leberbreies bestimmt, wodurch sich recht gut Vergleichswerte zwischen den Proben ohne Chinin und denen mit Chinin ergaben.

Der Flascheninhalt wurde sofort, bzw. nach stattgefundener Autolyse, mit 40 g NaCl versezt, auf etwa 400 ccm mit Aq. dest. aufgefüllt und schnell angekocht, die schwach auf Lakmus alkalisch reagierende Flüssigkeit mit $\frac{\text{Normal}}{10}$ -Essigsäure neutralisiert und dann heiß fil-

triert; das Filtrat mit Wasser auf 500 ccm aufgefüllt (10). Durch die Biuretreaktion wurde stets festgestellt, daß das Filtrat eiweißfrei war. In je 200 ccm des Filtrates wurde der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt, so daß in der unten folgenden Tabelle 1 stets das Mittel aus 2 Bestimmungen steht. — Wie aus Kontrollversuchen hervorging, absorbierte der Rückstand, wenn er nicht besonders behandelt war, ca. 60 Proz. des zugesetzten Chinins; wusch man ihn aber wiederholt mit heißem, angesäuertem Wasser nach, so verringerte sich die Absorption auf etwa 20 Proz.; so daß in dem ersten Falle (Versuche A und B der Tabelle) nur etwa 40 Proz. des Chinins ins Filtrat übergingen, im zweiten Falle dagegen (Versuch C) etwa 80 Proz.

Damit eine Absorption des Chinins während der Autolyse nicht nur in bestimmten Teilen des Leberbreies stattfinde, und sein Einfluß auf die gesamte Autolyse dadurch verdeckt werde, wurden die Proben in einem Teil der Versuche während des Brutschrankaufenthaltes durch einen Motor geschüttelt; indessen war dann die Autolyse in manchen Versuchen so gering, daß sie nicht weiter verwertet werden konnten.¹⁾ Um eine ausgiebige Autolyse zu erhalten, habe ich deshalb — was ohne Beeinträchtigung der Antisepsis durchführbar war — die Proben lieber vor dem Toluolzusatz kurze Zeit in der Kälte geschüttelt und dann nur einige Male während ihres Brutschrankaufenthaltes nochmals aufgeschüttelt. (Versuch C.)

Tabelle 1 enthält die Protokolle über drei Versuche, die von den sechs angestellten ausgewählt sind.

In den Spalten IV—VI der Tabelle stehen ccm $\frac{\text{Normal}}{10}$ -Lauge; und zwar drücken die der IV. Reihe $\frac{2}{5}$ des im Filtrat gefundenen Stickstoffes aus, in der V. $\frac{2}{5}$ des Stickstoffes, der sich aus dem Chininzusatz berechnen ließ; die Zahlen in der Klammer bedeuten 40 Proz. bzw. 80 Proz. der vorhergehenden Zahl, da ja, wie oben erwähnt, nur soviel in das Filtrat übergeht; die Zahl der VI. Reihe gibt die Autolyse an, indem sie die Differenz enthält, die sich ergibt, wenn von dem Werte der IV. Reihe der entsprechende Wert der sofort aufgekochten Probe und die in Klammer stehenden Werte der V. Reihe abgezogen werden;

1) Über die Einwirkung des Schüttelns mit Toluol auf die Pepsinverdauung vergl. die Angaben von Grobers (Pflügers Archiv Bd. 104, S. 111).

Tabelle 1.

Nr.	I. Leberbrei in g	II. Zeit des Aufent- haltes im Brut- schrank	III. Chinin- gehalt in Proz.	IV.		V. Normal Stickstoff in cem $\frac{10}{10}$ ausgedrückt d. Chinin entspr.	VI. Lauge Autolyse	VII. Veränderung der Autolyse durch die Chi- ninzusätze in Proz.
				im Filtrat				

Versuch A.

0	20,0 Kan- nichen- leber [da- bei 3,3 Quarz- sand]	sofort aufgekocht		15,25				
1	"	183 Stund.	0,0	21,5			6,25	100,0
2	"	"	0,001	21,9	0,01 (0,004)		6,65	106,2
3	"	"	0,01	21,4	0,1 (0,04)		6,11	98,0
4	"	"	0,05	20,15	0,5 (0,2)		4,70	75,3
5	"	"	0,1	21,1	1,0 (0,4)		5,45	87,3
6	"	"	0,5!	17,4	5,0 (2,0)		0,15!	2,4
7	"	"	1,0!	18,9	10,0 (4,0)		— 0,35!	— 5,6

Versuch B.

0	20,0 Kan- nichen- leber [da- bei 5,0 Quarz- sand]	sofort aufgekocht		12,25				
1	}	38 Stunden	0,0	17,65			5,40	100,0
2			0,0	17,74			5,49	
3			0,001	16,67	0,01 (0,004)		4,42	
4	"	"	0,005	17,74	0,05 (0,02)		5,47	} 95,9
5	"	"	0,005	17,30	0,05 (0,02)		5,03	
6	"	"	0,01	17,74	0,1 (0,04)		5,45	100,0
7	"	"	0,05	17,29	0,5 (0,2)		4,84	88,7
8	"	"	1,0!	15,27	10,0 (4,0)		— 0,98!	— 18,0

Versuch C.

0	30,0 Hün- de- leber [da- bei 10,0 Quarz- sand]	sofort aufgekocht		9,35				
1	"	43 Stunden	0,0	30,8			21,55	
2	"	"	0,005	32,0	0,1 (0,08)		22,57	104,9
3	"	"	0,01	33,1	0,2 (0,16)		23,59	109,4
4	"	"	0,05	34,8	1,0 (0,8)		24,75	115,0
5	"	"	0,1	31,9	2,0 (1,6)		20,95	97,2
6	"	"	0,5!	31,0	10,0 (8,0)		13,65	} 63,1
7	"	"	0,5!	30,9	10,0 (8,0)		13,55	

in der VII. Reihe steht die prozentuale Veränderung der Autolyse in den Chininproben gegenüber der chininfreien Probe, d. h. die Zahl, die sich ergibt, wenn die autolytische Wirkung der Kontrollprobe gleich 100 gesetzt ist, und die der Chininproben darauf bezogen wird.

Wir sehen aus der vorstehenden Tabelle, daß die Autolyse bei Kaninchenlebern durch Chinin deutlich gehemmt, wenn seine Konzentration 0,05 (in Proz.) beträgt, und daß sie durch einen Gehalt von 0,5 Proz. fast völlig aufgehoben wird.

Beim Hunde tritt eine Steigerung bis zu Dosen von 0,05 ein, die bei 0,1 einer geringen Abnahme Platz macht; bei 0,5 ist auch hier die Autolyse schon wesentlich gestört, wenn auch nicht in dem Maße wie beim Kaninchen.

Hier möchte ich erwähnen, daß auch in den eingangs erwähnten Stoffwechselversuchen (3, 4) der verringerten Stickstoffausscheidung nach Chiningaben mehrmals im Anfang eine kurze Periode von vermehrter Stickstoffausscheidung vorausging. Daß wir nun bei unsern Versuchen, wenigstens soweit sie den Hund betreffen, bei kleinen Chinindosen die Autolyse verstärkt sahen und erst bei größeren eine Hemmung beobachteten, könnte wohl auch auf einen Zusammenhang zwischen den beiden Erscheinungen hindeuten.

2. Chinin und Pepsin.

Die Versuche über die Beeinflussung der Pepsinwirkung durch Chinin lieferten Ergebnisse, die sich sehr wesentlich von den Erfahrungen bei der Autolyse unterschieden.

Ich fand, daß die Wirkung des Pepsins gefördert wird, und dies auch von solchen Dosen, die wir die Autolyse bereits deutlich hemmen oder sogar aufheben sahen.

Hier wie bei den weiter unten beschriebenen Versuchen mußte, um die etwaige spezifische Beeinflussung durch Chinin kennen zu lernen, seine Salzwirkung bei Deutung der Resultate ausgeschlossen werden. Dies geschieht am besten, wenn man die jeweiligen Chininproben nicht mit Proben ohne Chinin vergleicht, die doch geringeren osmotischen Druck haben, sondern mit isotonischen Lösungen, worin nur das Chinin durch die äquimolekulare Menge eines andern, möglichst indifferenten Salzes ersetzt ist; ich benützte hierzu stets Chlornatrium.

Die Pepsinwirkung wurde mit dem Mettsehen Verfahren bestimmt, das bei genügender Anzahl von Versuchen gute Vergleichswerte liefert.

Je zwei mit Eiweiß gefüllte Röhrchen kamen in die zu vergleichenden Lösungen, die dann 6—16 h (einmal auch 39 h) in verschlossenen Gefäßen bei 37—39° gehalten wurden. Nach stattgefundener Verdauung wurde mit der Lupe abgelesen, wieviel Eiweiß gelöst war (durchschnittlich an jedem Ende 3 mm); die von den beiden hineingelegten Stäbchen sich ergebenden 4 Zahlen addiert, wodurch die Unterschiede zwischen den Vergleichswerten am deutlichsten werden.

Tabelle 2 enthält einen von zahlreichen Versuchen ausführlich wiedergegeben.

Das Volumen der einzelnen Lösungen war 2 ccm; darin der Gehalt an Pepsin (Witte) 10 Proz., an Salzsäure 0,2 Proz. Die Dauer des Aufenthaltes im Brutschranke 15 h.

Reihe a enthält die Werte für die NaCl enthaltenden Proben, b für die Chininproben, deren Prozentgehalt in der ersten Reihe steht; die 4. Reihe enthält die Differenz der in den Reihen b und a stehenden Werte (b—a), in der 5. Spalte ist angegeben, wieviel die Verdauung in den Chininproben beträgt, wenn ihre Größe in den Chlornatriumproben gleich 100 gesetzt ist.

Tabelle 2.

Nr.	Prozentgehalt Chinin	mm		Differenz in mm b — a	$\frac{b}{a} \cdot 100$
		a der NaCl- Proben	b der Chinin- proben		
1	0,1	12	15	+ 3	125,0 Proz.
2	0,2	11	13	+ 2	118,2 "
3	0,3	12	11,5	— 0,5	95,8 "
4	0,6	10,5	15	+ 3,5	142,8 "
5	0,8	10	11	+ 1	110,0 "
6	1,0	13	10	— 3	77,0 "

Im Durchschnitt sind in den Versuchen 1—5 in den Chlornatriumproben $a \frac{55,5}{5} = 11,1$ mm, in den Chininproben $b \frac{65,5}{5} = 13,1$ mm verdaut, also entsteht durch den Chininzusatz ein durchschnittlicher Überschuß von 2 mm, d. i. von etwa 18 Proz. über die Verdauung in den Proben mit gleicher Salzkonzentration. Eine Beeinträchtigung der Verdauung durch Chinin macht sich in diesem Versuche erst bei einem Gehalt von 1 Proz. bemerkbar.

In 37 Versuchen mit einem Prozentgehalt von 0,1—0,8 Chinin zeigen 21 Versuche ein Überwiegen der Verdauung in den Chininproben, und zwar sind durchschnittlich 2,84 mm mehr verdaut als in den Chlornatriumproben, im 7. Versuche ist die Verdauung in den beiden Vergleichsproben dieselbe, nur in 9 Versuchen ist die Verdauung in den Chlornatriumproben stärker, und zwar im Durchschnitt um 1,83 mm; aus allen 37 Versuchen ergibt sich danach, daß die Verdauung durch das Chinin um 1,16 mm gefördert wird, d. i. um ca. 10 Proz.

In 6 Versuchen mit einem Prozentgehalt von 1,0—1,5 überwiegt dreimal die Verdauung in den Chininproben, und ebenso oft in den Chlornatriumproben, und zwar in beiden Fällen um ca. 2,1 mm, so daß wir zusammenfassend sagen können:

Bis zu einem Gehalt von 0,8 Proz. befördert Chinin die Verdauung durch Pepsin, bei höherer Konzentration hört ein spezifischer Einfluß auf; aber selbst eine Konzentration von 1,5 Proz. stört die Verdauung noch nicht wesentlich (es wurde mehrmals dabei 12 mm Verdauung erhalten).

Diese mit der Mettschen Methode sich ergebenden Resultate wurden wiederholt mit der von Grützner (16) angegebenen Carminfibrinmethode kontrolliert, wie sie Korn (17) letzthin wieder ausführlich beschrieben hat. Es ergab sich hierbei im wesentlichen das gleiche Resultat: die Förderung ist deutlich bis zu einem Gehalt von 0,6 Proz. und beginnt schon in Dosen von 0,001 Proz.; bei 0,8 Proz. ist kein Unterschied in den Chinin- und NaCl-Proben zu erkennen, und bei noch höheren Konzentrationen bleibt die Chininprobe zurück; aber auch mit dieser Methode ist bei einem Gehalt von 1,5 Proz. Chinin die Verdauung noch deutlich.

In der Literatur liegen über die Beeinflussung der Pepsinverdauung durch Chinin schon mehrere sich zum Teil widersprechende Angaben vor. Mit niedrigen Dosen [0,01—0,05] von Chinin sulfur. hatte Wolberg (18) eine Förderung bekommen, Fujitani (19) eine geringe Hemmung, die bei einem Gehalt von 0,1 Proz. die Verdauung um 10 Proz., bei einem Gehalt von 1,0 Proz. um ca. 43 Proz. herabsetzte; auch Chittenden und Allen (20) hatten angegeben, daß die Proteolyse durch 0,5 Proz. Chin. sulfur. etwa auf die Hälfte heruntergeht. Da Fujitani, Chittenden und Allen die Wirkung des Pepsins in den Chininproben mit der in einer salzfreien Lösung verglichen haben, so addieren sich Salzwirkung und etwaiger spezifischer Einfluß; da ferner Fujitani mit salzsaurem Chinin, mit dem auch ich alle meine Versuche angestellt habe, keine Hemmung durch niedrige Dosen gegenüber der salzfreien Probe fand, was sogar eine Förderung durch Chinin bedeutet gegenüber

Lösungen von gleichem Gehalt mit einem indifferenten Salz, so ist die Hemmung durch das schwefelsaure Chinin wohl gar keine Chininwirkung, sondern nur Wirkung des SO_4 -Ions; unsere oben gewonnenen Ergebnisse, daß Chinin die Pepsinwirkung fördert, werden also durch die entgegenstehenden literarischen Angaben nicht berührt.

3. Chinin und das Labferment.

Peters (21) beschrieb 1894, daß Chinin die Gerinnung der Milch durch das Labferment des Magens befördert; und zwar ist es von einer Reihe von ihm untersuchter Alkaloide am stärksten wirksam. Das Chinin kam in diesen Versuchen in einer Konzentration von 0,08 Proz. zur Anwendung.

Bei der von Peters gebrauchten Versuchsanordnung, wie sie überhaupt fast ausschließlich angewandt wird, die Wirkung des Labferments durch die Gerinnung der Milch zu bestimmen, ist es nicht möglich, den Einfluß irgendwie stärkerer Chininkonzentrationen zu prüfen, und so die für uns wesentliche Frage zu entscheiden, ob die Wirkung des Labferments durch mittlere Konzentrationen aufgehoben wird. Chinin hat nämlich, wie andere Alkaloide, auf die Eiweißkörper und so auch auf das Kasein der Milch einen fällenden Einfluß; beobachtet man nun nur den früheren oder späteren Eintritt der Gerinnung, d. i. Ausfällung des Kaseins, so ist diese nicht ohne weiteres ein Maßstab für die Wirksamkeit des Labfermentes, da sie ja nicht nur von dem Ferment, sondern auch von dem Chininzusatz abhängig ist. Es ist darum bei dieser und ähnlichen Fragen, wo die Beeinflussung des eigentlichen Fermentvorganges in dem ganzen Gerinnungsprozeß erkannt werden soll, durchaus nötig, die beiden ihn zusammensetzenden Phasen zu trennen (22). Ich benutzte darum eine an anderer Stelle beschriebene Methode (23), die es gestattet, nur die erste Phase zu beobachten: die Veränderung des Kaseins durch das Ferment. Man findet nämlich, wenn Lab auf eine Kaseinlösung einwirkt, eine Abnahme ihrer inneren Reibung.

In der folgenden Tabelle 3 ist ein Versuch wiedergegeben.

Mercksches Kasein, nach Hammarsten dargestellt, wird noch einmal in verdünnter Natronlauge gelöst und mit Essigsäure gefällt, mit Alkohol und Äther getrocknet. (1 g [auf Trockensubstanz berechnet] hat eine Azidität von 8,88 $\frac{\text{Normal}}{10}$ - Lauge) (24).

Eine abgewogene Menge dieses Kaseins wird in $\frac{\text{Normal}}{50}$ -Lauge

gelöst, so daß die entstehende Lösung 56 Proz. der für die Neutralität auf Phenolphthalein nötigen Menge Lauge erhält. (In so zusammengesetzten Lösungen liegt das Optimum für die Labwirkung.) (23.) Der Prozentgehalt an Kasein ist nach den verschiedenen Chininzusätzen stets 2 Proz. (auf Trockensubstanz berechnet).

Von je 2 Proben mit gleichem Chiningehalt erhielt die eine einen Tropfen gekochte Lablösung (Probe a), die andere ebensoviel rohe Lablösung (Probe b); beide Proben blieben dann etwa 1 h bei 39°, kamen darauf in den Thermostaten von 25°, in dem die innere Reibung bestimmt wurde.

In den Spalten a und b der Tabelle stehen die Durchlaufzeiten durch die Ostwald-Poiseuillesche Kapillare, und zwar in der Reihe a die der Proben mit gekochtem Lab, in der Reihe b die Zeiten der Proben mit rohem Lab.

Die folgende Spalte enthält die absolute Differenz zwischen den beiden Werten in Sekunden; die nächste die prozentische Differenz, also

$\frac{a-b}{a} \cdot 100$. Aus der letzten Reihe endlich erkennt man die Abnahme

der Labwirkung mit zunehmendem Chiningehalt. Setzt man nämlich die prozentische Differenz im 1. Versuche (ohne Chininzusatz) gleich 100 und bezieht die proz. Differenzen der anderen Versuche darauf, so ergeben sich die in der letzten Spalte stehenden Zahlen, also z. B. die

des 2. Versuches: $\frac{100}{9,15} \cdot 7,28 = 79,6$.

Tabelle 3.

Nr.	Chinin- zusatz in Prozent	Durchlaufzeiten der Proben		$\frac{a-b}{a} \cdot 100$	Änderung der Labwirkung durch steigende Chinindosen	Bemerkungen
		a	b	Prozent		
1	0,0	1'56,8''	1'46,1''	9,15	100,0	
2	0,01	1'55,2''	1'46,8''	7,28	79,6	
3*	0,05	2'4,4''	1'54,6''	7,86	86,0	
4*	0,1	2'2,0''	1'54,7''	5,98	65,6	die Proben werden beim Chininzusatz stärker opaleszent
5*	0,5	1'27,8''	1'22,0''	6,6	72,1	Die Proben werden beim Chininzusatz milchweiß

* In den Versuchen 3—5 ist eine andere, etwas feinere Kapillare benutzt als in Versuch 1 und 2.

Wir sehen aus vorstehender Tabelle eine Abnahme der Wirkung des Labfermentes mit steigendem Chininzusatz, indessen ist sie bei einem Gehalt der Lösung von 0,5 Proz. Chinin nicht viel größer als

bei einem 50 mal kleineren von 0,01; und vor allem ergibt sich als das für uns Wichtigste, daß die Wirkung bei einer Konzentration von 0,5 (in Proz. Chinin) noch stark eintritt.

Durch nachträglichen Zusatz einer neutralen Chlormalciumlösung zu den gelabten und ungelabten Kaseinproben ist dann eine wirkliche Gerinnung herbeizuführen. Als Zeichen der kräftigen Labwirkung bei dem eben erwähnten Chininzusatz von 0,5 Proz. sei hier nur angeführt, daß Zusatz von 0,5 ccm einer 0,4proz. CaCl_2 -Lösung zu 4 ccm der Proben in Versuch 5 in Probe a (ungelabt) keine Änderung hervorruft, während sie in b (gelabt) starke Fällung bewirkt.

4. Chinin und die Lipase des Magens.

Auch das dritte Ferment des Magens, das lipolytische, wird durch Chinin nur etwa ebenso wie das vorhergehende beeinflusst, d. h. es übt auch bei höherer Chininkonzentration noch seine Wirkung aus.

Ich benutzte zu ihrem Nachweis die Volhard-Stadesehe (25) Methode, wie sie Fromme (26) letztthin ausführlich beschrieben hat, und ich sie kürzlich in einer Mitteilung (27) über die lipolytische Fähigkeit des Sekrets des kleinen Magens beim Hunde benutzt habe. Das gleiche Sekret wandte ich für die vorliegende Frage an.

In allen Versuchen wurde als Spaltobjekt je 10 ccm Eigelb-emulsion benutzt (3 Gelbeier auf 100 ccm Wasser).

Tabelle 4 gibt einige Versuche wieder.

Aus der letzten Spalte geht wiederum die Verringerung der Fettspaltung durch die Chininzusätze hervor. Wird in den einzelnen Versuchen die Spaltung in der Probe ohne Chinin gleich 100 gesetzt und die in den Proben mit Chininzusatz darauf bezogen, so ergeben sich die Zahlen der letzten Reihe.

Aus der Tabelle (S. 250 u. 251) ergibt sich, daß die Lipase des Magens selbst durch die höchste Chininkonzentration (2,0 in Proz.) noch nicht vernichtet wird, und insofern herrscht also zwischen allen drei Magenfermenten Übereinstimmung; dagegen reiht sich das lipolytische Ferment in seiner Beeinflussung durch niedrige Dosen (0,1 in Proz.) dem Labferment an; denn diese beide werden im Gegensatz zum Pepsin durch so kleine Dosen nicht nur nicht befördert, sondern gehemmt.

Tabelle 4.

Nr.	Eigel- emulsion in cem	Dauer des Aufent- haltes bei 38°	Sekret des kleinen Magens in cem	Zusätze	Pro- zent- gehalt an Chinin	In cem	Normal Natronlauge	In Prozent gespalten: I. 100 $\frac{I+II}{I}$	Durch Ferment gespalten: nach Ab- werten für die gekochte Probe	Änderung der Lipase- wirkung durch die Chinin- zusätze
Vers. A.										
1	10,0	5 h	2,0 gekocht	4,0 Aq		0,89		18,19		
2	"	"	"	"		0,90		18,30	4,90 } 4,91 4,92 }	
3	"	"	2,0 roh	"		1,63		20,33	8,04 } 8,05 8,06 }	100,0
4	"	"	"	"		1,65		20,45		
5	"	"	"	1,6 0,1 proz. Chininlösung + 2,4 Aq	0,01	1,41		19,41		74,8
6	"	"	"	1,6 1 proz. Chininlösung + 2,4 Aq	0,1	1,20		19,8		36,6 ?
7	"	"	"	4,0 4 proz. Chininlösung	1,0	1,25		20,75		36,0
Vers. B.										
1	10,0 mit Toluol gesättigt	5 h	0,9 gekocht						ca. 4,9	
2	"	"	0,9 roh			1,95		19,55	5,07 =	100,0
3	"	"	"	0,38 4 proz. Chininlösung	0,1	1,72		19,62	8,76 =	76,0
4	"	"	"	0,11 g Chinin	1,0	1,27		18,67	6,8 =	37,5
5	"	"	"	0,22 g "	2,0	1,43		15,43	9,26 =	86,0 ?

Vers. C.	10,0 ccm	15 h	1,0 gekocht		0,9	23,0	23,9	3,76		
1										
2		=	1,0 roh		4,75	19,25	24,0	19,8	16,04 =	100,0
3		=	=	0,11 g Chinin	1,4	21,7	23,1	6,06	2,30 =	14,3
4		=	=	0,22 g =	1,35	17,4	18,75	7,2	3,44 =	21,4
Vers. D.	10,0 ccm	15 h	2,0 gekocht		0,9	21,15	22,05	4,08		
1										
2		=	2,0 roh		4,95	20,0	24,95	19,85 } 20,82 } 21,8 }	16,74 =	100,0
3		=	=		5,05	18,1	23,15			
4		=	=	0,06 g Chinin	3,5	20,8	24,3	14,4	10,32 =	61,9
5		=	=	0,12 g =	2,1	13,4	15,5	13,52	9,44 =	56,4
6		15 h 6 h davon im Brat- schrank ge- schüttelt	2,0 gekocht		0,82	22,8	23,62	3,47		
7			2,0 roh		5,4	18,9	24,3	22,2 } 22,0 }	18,53 =	100,0
8			=		5,35	19,2	24,55			
9		=	=	0,06 g Chinin	3,9	19,6	23,5	16,6	13,13 =	70,8

5. Chinin und die Katalase des Blutes.

In dem für uns wesentlichen Punkte erhalten wir bei der Untersuchung der Katalase des Blutes auch das gleiche Resultat, das uns die Untersuchung der 3 Magenfermente geliefert hat; auch durch die stärksten Chinindosen tritt noch keine völlige Zerstörung der Katalase ein.

Im folgenden seien die Versuche hierüber wiedergegeben.

Die Wirkung der Katalase wurde durch die Menge O_2 bestimmt, die durch sie aus H_2O_2 entwickelt wird. Dies geschah in einem Apparat¹⁾, wie ihn Walton (28) gelegentlich einer Untersuchung in Bredigs Institut zusammengestellt hat. Wie oben bei den Pepsinversuchen wurde auch hier die Wirkung des Fermentes in äquimolekularen Lösungen von Chinin und Chlornatrium verglichen.

0,1 ccm Blut wurde mit der Gruberschen Pipette aus der Ohrvene eines Kaninchens entnommen (zu allen Versuchen wurde dasselbe Kaninchen benutzt, und auch die Tageszeit der Blutentnahme war stets die gleiche). Die 0,1 ccm Blut wurden mit 4,9 ccm Aq. dest. gemischt. In den verschiedenen konzentrierten NaCl- bzw. Chininlösungen, deren Volumen stets 4,5 ccm war, wurden 0,5 ccm Blutmischung hinzugefügt, so daß die Blutkonzentration in den einzelnen Proben immer 1 : 500 betrug. Die so bereiteten Gemische wurden dann wechselnde Zeiten bei Zimmertemperatur belassen, dann, in den oben erwähnten Apparat gesetzt, einige Zeit vor Hinzutun von 2,0 ccm Wasserstoffsuperoxyd (Merck) darin belassen, damit sie die Temperatur des Wasserbades (37°) annähmen, und dann 10 Minuten geschüttelt.

In der Tabelle 5 steht in der 1. Spalte, wieviel Proz. Chinin die Chininprobe enthielt, in der 2. die Einwirkungszeit der Chinin- bzw. äquimolekularen NaCl-Lösungen auf das Ferment, d. h. wie lange die Blutmischung mit diesen Zusätzen vor Hinzufügen des H_2O_2 bei Zimmertemperatur resp. Bruttemperatur stand. In den folgenden Reihen a und b steht in ccm der von den NaCl- bzw. Chininproben entwickelte Sauerstoff. In der 5. Spalte steht die Differenz dieser Zahlen, also $b - a$. In der letzten Reihe ist die Größe der Katalasenwirkung in der Chininprobe angegeben, wenn man sie auf die Wirkung in der NaCl-Probe bezieht, die gleich 100 gesetzt ist, also $\frac{b}{a} \cdot 100$.

Aus dieser Tabelle (S. 253) ersehen wir, daß Chinin bei kurzer Einwirkungszeit eine Förderung des H_2O_2 spaltenden Fermentes des Blutes herbeiführt, selbst noch durch relativ hohe Konzentrationen, 1,0 (in Proz.). Das gleiche gibt jüngst Carracido (29) an, ohne

1) Für freundliche Überlassung dieses Apparates sage ich Herrn Dr. v. d. Velden auch an dieser Stelle meinen besten Dank.

Tabelle 5.

Nr.	Prozent Chinin	Einwirkungszeit bei		In cem O ₂			$\frac{b}{a} \cdot 100$
				a	b	b—a	
		18°	37°	NaCl- Proben	Chinin- Proben		
1	0,01	4 h	10'	11,7	15,8	+ 4,1	135,0
2	0,05	4 h	10'	9,6	8,2	— 1,4	85,5
3	=	4 ³ / ₄ h	15'	10,4	10,0	— 0,4	96,2
4	0,1	ca. ³ / ₄ h	10'	9,0	11,7	+ 2,7	130,0
5*	=	=	=	18,6	19,0	+ 0,4	102,0
6*	=	=	=	5,1	5,6	+ 0,5	110,0
7	=	4 ¹ / ₂ h	15'	12,3	12,0	— 0,3	97,6
8	0,5	¹ / ₂ h	10'	7,9	7,9	± 0,0	100,0
9	=	3 ¹ / ₂ h	15'	9,0	7,5	— 1,5	83,4
10	=	4 ¹ / ₄ h	20'	7,2	7,2	± 0,0	100,0
11	1,0	1 h	5'	8,2	9,3	+ 1,1	113,5
12	=	3 ¹ / ₂ h	20'	9,0	7,0	— 2,0	77,8
13	=	5 ¹ / ₄ h	15'	8,8	5,2	— 3,6	59,1
14	2,0	1 ¹ / ₄ h	10'	9,8	6,0	— 3,8	61,3
15	=	4 ¹ / ₂ h	15'	10,7	4,3	— 6,4	40,2
16	2,48	1 ³ / ₄ h	5'	6,8	3,9	— 2,9	57,4
17	2,88	1 ¹ / ₂ h	10'	11,8	5,6	— 6,2	47,5
18	3,0	2 ¹ / ₂ h	20'	11,5	2,8	— 8,7	24,4
19	3,6	1 h	15'	8,4	2,0	— 6,4	23,8
20	3,5	kein Blut			0,0		
21	0,5 NaCl	=		0,4			

* In Versuch 5 wurde 2,25 cem H₂O₂, im Versuch 6 nur 1,85 cem statt der sonst angewandten 2,0 cem zugefügt.

indessen nähere Angaben über die Dauer der Chinineinwirkung zu machen. Wird die Einwirkungszeit länger, so tritt dagegen eine Schädigung der Katalase ein, und dies auch schon bei niedrigen Konzentrationen (0,05 Proz.); je höher die Dosis und je länger die Einwirkungszeit, um so stärker die Schädigung. Eine völlige Zerstörung der Katalase durch Chinin konnte ich nicht beobachten; so tritt z. B. bei einem Gehalt von 2 Proz. und längerer Einwirkungszeit noch eine O_2 -Entwicklung von 4 ccm ein. Die beiden letzten Versuche zeigen, daß Chinin allein ohne Gegenwart von Blut überhaupt nicht katalytisch wirkt, Chlornatrium in ungefähr äquimolekularer Lösung sehr unbedeutend.

6. Chinin und die Oxydase des Blutes.

Die Oxydase des Blutes schließt sich in seiner Beeinflußbarkeit durch Chinin am meisten dem autolytischen Ferment an, indem es ebenfalls nur durch niedrigste Chinindosen gefördert wird, durch mittlere aber bereits vernichtet wird.

Über die Oxydase und Chinin finden sich in der Literatur wiederholt Angaben. Binz (30) wie Lauder Brunton (31) stellten fest, daß die Blaufärbung des Guajakharzes in Blutlösungen bzw. Kartoffelwasser durch Chinin verhindert werden kann. Diesen ist von anderen Forschern, wie Dupouy (32) und jüngst von Carracido (29), widersprochen worden. Letzterer glaubt, daß die früheren Autoren sauer reagierende Chininlösungen benutzt haben, und daß die erhaltene Hemmung der Reaktion nur Säurewirkung darstellt. Er selbst findet mit neutral reagierenden Lösungen keine Störung des Oxydationsprozesses, macht aber weder über die Konzentration der angewandten Chininlösungen noch über die Dauer ihrer Einwirkung auf das Blut nähere Angaben. Ich selbst fand nun in Übereinstimmung mit Binz und Lauder Brunton, daß die Oxydation des Guajakharzes zu Guajakonsäure durch Blut von bestimmten Konzentrationen an gehindert wird, und glaube, daß der negative Befund Dupouys und Carracidos durch Anwendung zu geringer Chinindosen oder zu kurzer Einwirkungszeit zu erklären ist.

Wie oben bei der Katalase wurden stets äquimolekulare Chinin- und Chlornatriumlösungen verglichen.

Je 4,5 ccm der entsprechenden Lösungen wurden mit 0,5 ccm Blutlösung (0,1 Kaninchenblut in 4,9 Aq.) versetzt; es kamen also stets Lösungen zur Untersuchung, die das Blut in der gleichen Verdünnung [1,0 Blut auf 500] enthielten.

Die so bereiteten Proben wurden dann in den einzelnen Versuchen verschieden lange Zeit (s. g. Einwirkungszeit) bei Zimmertemperatur belassen.

Ob die Proben im dunkeln Zimmer oder bei gewöhnlicher Beleuchtung, ob bei niedriger Temperatur, 4—8°, oder bei Zimmertemperatur gehalten wurden, machte in bezug auf die Chininwirkung keinen Unterschied. —

Nach der Einwirkungszeit wurde zu den Proben je 0,2 ccm altes Terpentin und 1,0 ccm Guajaklösung [1 g Guajakharz mit 100 ccm warmen Alkohol digeriert und filtriert] langsam auf die Lösungen aufgeschichtet. Die beiden zu vergleichenden Chlornatrium- und Chininlösungen wurden in demselben Augenblick umgeschüttelt, und gleichzeitig eine Rennuhr in Gang gesetzt, um die mit der Zeit fortschreitende Färbung zu verfolgen.

Die Oxydation des Guajakharzes, die bei starken und frischen Blutlösungen fast unmittelbar bis zur Endstufe verläuft, d. i. bis zu ihrer tiefblauen Färbung, kann bei passend gewählter Blutverdünnung und genügendem Zeitraum zwischen Blutentnahme und Guajakzusatz so verlangsamt werden, daß man bequem einzelne Stadien in dem Fortschreiten der Oxydation beobachten kann. Die Färbung geht dann von „unverändertem“ Gelb, das die Emulsion unmittelbar nach dem Umschütteln annimmt, in ein „gelbgrün“ über, wird dann „schwach grün“, allmählich deutlich „grün“, und schreitet dann durch „grünblau“ zu einem „blau“ fort, das weiterhin zu einem tiefen „stark blau“ wird. Als wirklich positive Reaktion, glaube ich, darf man mit Liebermann (33) nur das Eintreten der Blaufärbung ansehen.

In der Tabelle 6 gebe ich einen von zahlreichen Versuchen wieder.

In jeder Querzeile stehen die Ergebnisse der zu vergleichenden Lösungen, und zwar in der obersten Reihe die Färbungen der NaCl-, in der unteren die der Chininprobe, die nach den in den senkrechten Spalten vermerkten Zeiten aufgetreten sind. Durch stärkeren Druck ist hervorgehoben, nach welcher Zeit zum erstenmal die blaue Färbung auftritt. Die letzte Spalte faßt die Resultate jeder Zeile nochmals zusammen.

Wir erkennen aus der umstehenden Tabelle, daß Chinin in den verdünntesten Lösungen die Oxydation beschleunigt, während es in Konzentrationen über 0,01 in Proz. hemmend wirkt, um bei Dosen, die über 0,1 liegen, überhaupt die Reaktion zu verhindern. Bestimmt man die Oxydationskraft des Blutes mit Indigo, so erhält man nach Binz (30) nur Hemmung, während fördernde Dosen sich nicht finden lassen.

Außer der Oxydase des Blutes und der oben erwähnten der Kartoffel (auch die Oxydasen anderer Pflanzen gibt Lauder Brunton noch an) (31) ist nur noch das oxydierende Ferment, die Aldehydase, der

Tabelle

Ein- wir- kungs- zeit	Prozent Chinin	Färbung					
		15"	30"	45"	1'	1' 30"	2'
4 ³ / ₄ h	0,001	schw. grün grün		grün grünblau	blau blau		
	0,005			gelbgrün grün	schw. grün grünblau		grün blau
	0,01	gelbgrün schw. grün			grün grün		
5 h	0,05			schw. grün gelbgrün	grün schw. grün		
	0,1		schw. grün gelbgrün		grün schw. grün	blau schw. grün	
	0,5	gelbgrün unveränd.			grün gelbgrün		blau schw. grün
5 ¹ / ₄ h	0,5				grün schw. grün		
	1,0		schw. grün unveränd.		grün unveränd.		grünblau schw. grün
	2,0	schw. grün gelbgrün			grünblau hellgrün		blau schw. grün

Anmerkungen: schw. = schwach; unveränd. = unverändert.

Pferdelunge in seiner Beeinflussbarkeit durch Chinin von Jaquet (34) gelegentlich untersucht worden. Er fand, daß die Oxydation von Benzylalkohol zu Benzoesäure durch überlebende Pferdelunge kaum gestört ist, wenn zu der durchströmenden Chlornatriumlösung soviel Chinin gesetzt wird, daß ihr Gehalt 0,15—0,25 Proz. beträgt.

Hierher gehört wohl auch eine Beobachtung von Binz (37), daß die Reduktion von Oxyhämoglobin, die durch Stücke von Gefäßen, Muskeln, Leber im allgemeinen sehr schnell eintritt, bei Gegenwart von Chinin in 0,2 proz. Lösung verhindert wird; es handelt sich dabei augenscheinlich um Lähmung der Oxydasen der verschiedenen Organe.

6.

n a c h						Färbung der Chinin- probe verglichen mit der Färbung der NaClprobe
2' 30"	3'	4'	5'	10'	13'	
grün schw. grün	grünblau grünblau			stark blau stark blau		etwas stärker
		blau stark blau			stark blau stark blau	stärker
				blau blau		gleich
		grünblau grün	blau blau			etwas schwächer
		blau grün	stark blau grünblau	stark blau blau		viel schwächer
		blau grün		stark blau grün		Chininprobe negativ
		blau grün	stark blau grün			" "
			blau schw. grün	stark blau grün		" "
	stark blau grün					" "

Die bis jetzt besprochenen 6 Fermente nannte ich oben Repräsentanten der wichtigsten Fermentgruppen, doch fehlte darunter irgend ein Vertreter aus der Reihe der wichtigen saccharifizierenden Fermente. Über diese stellte ich keine eigenen Untersuchungen an, weil in der Literatur darüber Angaben vorliegen.

Baum (38) fand in Nasses Laboratorium, daß durch 0,06 proz. Chininlösung (Chinin. sulfuric.) die Invertinwirkung beträchtlich gehemmt wird. Wenn die Fermentwirkung einer gleichen Lösung, die statt der Chininlösung Wasser enthält, gleich 100 gesetzt wird, so ist die Wirkung in der Chininprobe nur 35. Durch Curare kann diese hemmende Wirkung des Chinins überkompensiert werden, so

daß sich eine Förderung ergibt. Nasse (39) selbst hatte schon früher angegeben, daß die Invertase der Hefe durch 0,1 Proz. Chinin. acet. geschädigt wird, so daß die Wirkung von 100 auf 33 herunter geht. Er hatte weiter auch über den Einfluß des Chinins auf Fermente der Polysaccharide berichtet; so soll die Diastase des Speichels und des Pankreas durch Chinin. acet. in 0,1 proz. Lösung gefördert werden; die Reduktion der zur Bestimmung des Zuckers angewandten Kupferlösung steigt von 100 der Kontrollprobe auf 115 bzw. 108.

Cavazzani (40) versichert ohne nähere Angabe, daß Chinin. bisulfur. in 0,4 proz. Lösung auf die Diastase des Speichels, Blutes, ohne Einfluß ist, höchstens sie zu fördern scheint. Hierzu ist aber zu bemerken, daß Angaben über Einfluß einer sauer reagierenden Substanz, wie es das Chinin. bisulfur. darstellt, nicht ohne weiteres auf eine spezifische Wirkung bezogen werden darf, da die Säure eine solche verdecken bzw. vorspiegeln kann. Im Gegensatz zu seinen Beobachtungen über das Ptyalin usw. findet nun Cavazzani die Zuckerbildung aus Glycogen in der überlebenden Leber erheblich herabgesetzt, woraus geschlossen wird, daß wir es in diesem Falle im Gegensatz zu den Vorgängen im Blut oder der Saccharifizierung durch Speichel nicht mit einem Ferment, sondern nur mit „Protoplasmawirkung“ der Leberzellen zu tun haben. Versuche von F. Pick (41) in neuester Zeit bestätigten mit dem für solche Versuche geeigneteren Chinin. muriat. die Tatsache, daß Chinin die Zuckerbildung aus Glycogen in der Leber vermindert, zeigten aber gleichzeitig das Unwahrscheinliche der theoretischen Ausdeutung, die Cavazzani diesem Befunde gegeben hatte.

Wird nämlich zu einer Aufschwemmung eines „Leberpulvers“ Glycogen zugesetzt, und beobachtet man nach 4 Stunden die eingetretene Zuckerbildung, so ist sie bei Zusatz von schon 0,12 Chinin etwas geringer als in der Kontrollprobe (96,5 Proz.), und die Hemmung steigt bis zur Konzentration von 1,0 Proz. (71 Proz.). Eine weitere Bestätigung dieser Hemmung brachte ganz kürzlich Iwanoff (42), der wie Pick darauf hinweist, daß es sich bei der Zuckerbildung in der Leber um Wirkung von Fermenten handelt.

Über synthetische Fermente und Chinin liegt zur Zeit nur die alte Beobachtung Hofmanns (43) aus Schmiedebergs Institut vor, der zeigte, daß die Bildung von Hippursäure aus Benzoesäure und Glycocoll in der überlebenden Hundeniere beträchtlich sinkt, wenn zum durchströmenden defibrinierten Blut Chinin in einem Gehalt von 0,04—0,1 Proz. hinzugesetzt wird.

Endlich möchte ich hier aus der schon erwähnten Arbeit von

Tabelle 7.*

Fermentart	Autoren	In Prozent Chinin									
		0,001 Proz.	0,005 Proz.	0,01 Proz.	0,05 Proz.	0,1 Proz.	0,5 Proz.	1,0 Proz.	2,0 Proz.	3,5 Proz.	
Autolyt. F. der Leber a) Kaninchen b) Hund Pepsin (Witte)	Laqueur	— (94)	— (96) + (105)	— (99) + (109)	— (82) + (115)	— (87) — (97)	— (2) — (63)	aufgehob.	(wenig) —	—	
		+	+	+	durchschnittlich + (110)	+	+	±	—	—	
Lab (Merck)					— (80)	— (66)	— (72)				
Lipase des kleinen Magen beim Hund				— (75)	—	— (76)	— (66)	— (36)	— (21)		
Katalase des Kaninchenblutes a) Chininwirkung darauf 1 h b) „ „ 5 h				+ 135	— (90)	+ (114) — (98)	± (100) — (92)	+ (113) — (68)	— (60) — (50)	— (24)	
Oxydase des Kaninchenblutes		+	+	±	(wenig) —	(stark) —	aufgehob.	aufgehob.			
Aldehydase der Pferdelunge	Jaquet (34)				— (35)	(wenig) —					
Invertin aus Hefe	Nasse, (39) Baum (38)					— (33)					
Diastase a) im Speichel b) aus Pankreas	Nasse, (39) { (Cavazzani (40))			+		+ (115) + (108)	(+?)				
Glycogenspaltend. F. d. Hundeleber	Pick, (41) = (Cavazzani (40))					— (96,5)	— (69)	— (71)			
Synthet. Hippursäurebildend. F. d. Hundentiere	Hofmann (43)				—	(stark) —					

*) Bedeutung der Zeichen und Zahlen s. folgende Seite.

Binz (30) den ältesten Versuch erwähnen, der die Beeinflussung fermentativer Vorgänge in einem Gewebe durch Chinin wohl zum ersten Male erwies. Binz fand, daß durch Chinin die postmortale Säurebildung im Blut gehemmt wird. Nach unserer heutigen Anschauung müssen wir darin den Erfolg einer ganzen Reihe von fermentativen Vorgängen sehen. Im Blute ist eine große Zahl von Fermenten enthalten, und die Mehrzahl von ihnen wird eine Säuresteigerung hervorrufen können; so nehmen durch proteolytische Fermente, sei es durch die Reste von Pepsin, Trypsin usw. im Blut, sei es durch autolytische Fermente, die Amidosäuren zu, durch saccharifizierende und daran anschließende glycolytische wird die Kohlensäure vermehrt u. dgl. m.

Es ist somit nicht zu sagen, auf welchen Fermentvorgang im Blute sich die Beobachtung von Binz bezieht, und wir können sie deshalb vorläufig auch nicht zu einem Vergleiche der Beeinflussung der verschiedenen Fermente untereinander verwerten.

In der Tabelle 7 (S. 259) stelle ich nochmals kurz die in dieser Hinsicht zurzeit bekannten Ergebnisse zusammen in der Reihenfolge, in der wir sie oben besprochen haben.

Es bedeutet +: Förderung, —: Herabsetzung, ±: Nichtbeeinflussung, aufgehoben: völlige Vernichtung des betreffenden Fermentvorganges; die in Klammern stehenden Zahlen drücken diese Verhältnisse in Proz. aus, wobei der Wert der Fermentwirkung in der jeweiligen Kontrollprobe gleich 100 gesetzt ist.

Überblicken wir umstehende Tabelle und kehren wir dann zu der an den Eingang unserer Untersuchung gestellten Frage zurück, ob es möglich ist, die Tatsache des verringerten Eiweißumsatzes nach Chiningaben durch eine elektive Beeinflussung eines oder mehrerer Fermente zu erklären, von denen möglicherweise der Stickstoffabbau abhängt, so können wir einen solchen Zusammenhang nach unseren Ergebnissen für sehr wahrscheinlich, jedoch noch nicht für erwiesen ansehen.

Das autolytische Ferment der Kaninchenleber ist zwar unter allen in obiger Tabelle stehenden neben der Oxydase das einzige, bei dem sich durch Chinin eine Vernichtung erreichen läßt (schon in Dosen von 0,5—1,0); indessen verliert dieser Befund an prinzipieller Bedeutung, da das autolytische Ferment der Hundeleber nur schwächer beeinflußt wird. Ferner sind die überhaupt das Ferment merklich schädigenden Dosen so hoch, daß wir nicht ohne weiteres verstehen, wie die Wirkung von Chiningaben beim Tiere, die, auf das ganze Körpergewicht berechnet, ungleich schwächer

sind, auch durch Beeinflussung dieses Ferments zustande kommen kann. Demgegenüber ist allerdings auf Ergebnisse hinzuweisen, die zeigen, daß wir bei Einführung von Giften in den Körper mit einer elektiven Absorption in bestimmten Geweben und an bestimmten Orten zu rechnen haben, wir also nicht einfach die angewandte Dosis auf das Körpergewicht beziehen dürfen, um uns eine Vorstellung zu bilden, mit welcher Konzentration das Gift seine Wirkung in einzelnen Organen entfalten kann. — Trotzdem wir also zu keiner einfachen Beantwortung der gestellten Frage gelangt sind, glaube ich doch, daß der damit beschrittene Weg die Richtung angibt, in welcher sich weitere Untersuchungen zu bewegen hätten.

Vor allem müßte man die Änderung der Wirksamkeit von Fermenten an Tieren beobachten, die mit Chinin vergiftet sind. —

Noch in anderer Richtung ist die vorliegende Untersuchung vielleicht von Interesse. Sie zeigt von neuem die Unhaltbarkeit der älteren Auffassung, welche eine Beeinflussung von Fermenten durch Chinin nicht annahm und deshalb geneigt war, Vorgänge, welche durch Chinin beeinflusst wurden, für Lebenstätigkeit der Zellen zu erklären. Noch in neuerer Zeit tat dies z. B. Cavazzani. — Der Nachweis der Hemmung intracellulärer Fermente durch Chinin legt es vielmehr nahe, die Beeinflussung der sog. Lebensvorgänge durch das Gift auf seine Wirkung auf die Fermentationsprozesse zurückzuführen, die, wie Nasse (39) (S. 133) schon 1875 aussprach, vielleicht „das Wesen des Lebensprozesses“ ausmachen.

Literatur.

1. Ranke, Beobachtungen und Versuche über die Harnsäureausscheidung beim Menschen. 1858. S. 36–48.
2. Jansen, Untersuchungen über den Einfluß des schwefelsauren Chinins auf die Körperwärme und den Stickstoffumsatz. Dorpat. 1872.
3. H. V. Bosse, Dissert. Dorpat. 1862.
4. Unruh, Virchows Archiv. 48. 1869. 291.
5. G. Kerner, Pflügers Archiv. 3. 1870. 100.
6. v. Boeck, Dissert. München. 1871.
7. Prior, Pflügers Archiv. 34. 1884. 237.
8. M. Kumagawa, Virchows Archiv. 113. 1888. 134.

9. O. Schmiedeberg, Grundriß der Pharmakol. 4. Auflage. Leipzig. 1902. S. 185—189.
10. Zuntz u. v. Noorden, Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abteilung. 1894. 203.
11. Bauer u. v. Boeck, Zeitschr. f. Biol. 10. 1874. 336.
12. Straßburg, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 2. 1874. 334.
13. Liepelt, ebenda 43. 1900. 284.
14. C. Binz, Virchows Archiv. 51. S. 152. — Krehl und Matthes zit. nach Stühlinger, Arch. für experim. Path. und Pharmakol. Bd. 43. S. 187.
15. Vgl. Binz, Archiv für experim. Pathol. und Pharmakol. 1. S. 13 und Hofmann, ebenda. 7. S. 233.
16. P. Grützner, Pflügers Archiv. 8. 1874. 453.
17. Korn, Dissert. Tübingen. 1902.
18. L. Wolberg, Pflügers Arch. 22. 1880. 291.
19. v. Fujitani, Arch. internat. d. Pharmacodyn. XIV. 1905. 1.
20. Chittenden u. Allen, zit. n. Maly. 15. 1885. 279.
21. R. Peters, Preisschrift. Rostock. 1894. S. 30.
22. E. Laqueur, Biochem. Zentralbl. IV. 1905. 338.
23. " Hofmeisters Beiträge. VII. 1905. 292.
24. E. Laqueur u. O. Sackur, id. III. 1902. 196.
25. F. Volhard, Ztschr. f. klin. Mediz. 42. 1901. Heft 5 u. Stadel, Hofmeisters Beiträge. III. 1902.
26. A. Fromme, Hofmeisters Beiträge VII. 1905. 53.
27. E. Laqueur, id. VIII. 1906. 281.
28. Walton, Zeitschr. f. physikal. Chem. 47. 1904. 186.
29. J. R. Carracido. Gaz. Med. de Granada. 7. XI. u. 22. XI. 1905 (spanisch). Ein kurzes Refer. Münch. Mediz. Wochenschrift. 53. 1906. 279.
30. C. Binz, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1. 1873. 18.
31. Lauder Brunton, Handbuch d. allgem. Pharmakol. u. Therap. übersetzt. Leipzig. 1893. S. 76.
32. R. Dupouy, zit. n. Maly. 33. 1903. 136.
33. L. Liebermann, Pflügers Arch. 104. 1904. 209.
34. A. Jaquet, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 29. 1892. 386.
37. C. Binz, ebenda. 7. 1877. 275.
38. H. Baum, Dissert. Rostock. 1892.
39. O. Nasse, Pflügers Archiv. 11. 1875. 160—163.
40. E. Cavazzani, Arch. f. Anat. u. Physiol. Suppl. 1899. 106.
41. F. Pick, Hofmeisters Beitr. III. 1902. 174.
42. K. S. Iwanoff, Zentralbl. f. Physiol. XIX. 1906. 891.
43. A. Hofmann, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 7. 1877. 233.