

Aus der Unterrichtsanstalt für Staatsarzneikunde der Universität Berlin.
 Direktor: Geheimrat Professor F. Strassmann.

Ueber die Wirkung des Chinins auf den Blutfarbstoff.

Von
 Dr. Hugo Marx,
 Assistenten der Unterrichtsanstalt.
 (Mit 1 Figur im Text.)

Die merkwürdigen Wirkungen des Chinins auf die Formelemente des Blutes sind besonders durch die Arbeiten von Binz bekannt geworden; der Verfasser hat die Kenntnis dieser Wirkungen durch eigene Untersuchungen erweitert.¹⁾ Es war nun von besonderem Interesse zu prüfen, ob auch der Blutfarbstoff in eigentümlicher Weise durch das Chinin beeinflusst wird. Auch hierfür finden sich in den Arbeiten von Binz die ersten Ansätze. Ich entnehme dem Binz'schen Artikel „Chinarinden“ (Eulenburgs Enzyklopädie 1885) folgenden Passus:!

„Blut unmittelbar aus der Arterie über Quecksilber aufgefangen und mit ein wenig schwach basischem Chinin versetzt, ist nach einigen Tagen braun und zeigt im Spektrum außer schwachem Oxyhämoglobin ein starkes Band im Rot. Es ist das eine ähnliche Wirkung, wie man sie von dem Zusatz einer freien Mineralsäure erhält.“

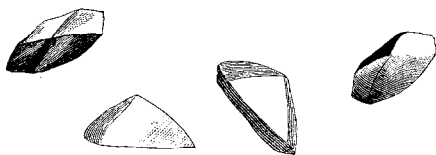
Mehr scheint über die Wirkung des Chinins auf den Blutfarbstoff nicht bekannt zu sein, wie mir auch Binz selbst auf meine Anfrage kürzlich mitzuteilen die Freundlichkeit hatte.

Ich schicke voraus, daß ich stets mit dem offizinellen Präparat von Chininum hydrochloricum gearbeitet habe. An spektroskopischen Apparaten benutzte ich das Browningsche Taschenspektroskop, und zur Bestimmung der Lage von Absorptionsstreifen nach Wellenlängen und Skalenteilen den Steinheilschen Apparat, wobei die Zahl 90 auf die Natrium- (D-) Linie eingestellt war.

1) Zentralblatt für Chirurgie. 1901. — Münchener medizinische Wochenschrift. 1902. — Vierteljahrsschrift für gerichtliche Medizin und öffentliches Sanitätswesen. 1903.

Mit schwachen Chininlösungen wie 1:100 habe ich nie deutliche Wirkungen auf den Blutfarbstoff beobachtet. In der Folge verwandte ich stets 15 bis 20prozentige Lösungen von Chinin in destilliertem Wasser.¹⁾ Der Zusatz der Lösungen zum Blut ist immer erst nach Abkühlung der Lösung auf etwa 30° erfolgt. Die Chininlösung ist vor dem Zusatz zum Blut heiß zu filtrieren.

Ich ließ nun die Chininlösungen auf frisches Leichenblut einwirken; so zwar, daß nach dem Chininzusatz eine 20prozentige Blutlösung entstand. Die Blutlösung zeigte im Spektroskop die beiden Streifen des Oxyhämoglobins und war schön rot. Nach zweimal 24 Stunden hatte das Blut einen braunrötlichen Farbenton angenommen, und ebenso wie Binz, konnte ich nunmehr neben den



Oxyhämoglobinstreifen ein breites Band im Rot feststellen. Dieses Band im Rot ist charakteristisch für die Chininwirkung auf den Blutfarbstoff. Aber das Band entspricht durchaus nicht dem Streifen, welcher durch Einwirkung freier Mineralsäuren auf Blut entsteht. Ich komme darauf weiter unten zurück.

Ich habe dann zu der so veränderten Blutlösung nochmals die gleiche Menge heiß gesättigter Chininlösung zugesetzt, wie zu Anfang. Und nun war nach weiteren drei bis vier Tagen die Farbe der Blutlösung eine vollkommen braune geworden. Im spektroskopischen Bilde waren die Oxyhämoglobinstreifen verschwunden. Nur das starke Band im Rot war geblieben. Vor allem aber konnte man jetzt die merkwürdige Entdeckung machen, daß in der Lösung eine Bildung braungoldiger, makroskopisch sichtbarer Kristalle begonnen hatte, die von Tag zu Tag zunahm. Ich bewahre mehrere solcher Lösungen auf. Die Kristallbildung wird allmählich sehr reichlich. Mikroskopisch finden sich in den Blutlösungen neben Chininadeln und Blutkörperchenresten Kristalle, welche bei vollkommener Ausbildung etwa die Gestalt eines Mauerpfeileraufsatzes haben. Außerdem finden sich Zelformen und andere unvollkommene Kristall-

1) Solche Mengen von Chinin lösen sich natürlich nur in heißem bzw. kochendem Wasser.

bildungen. Die einzelnen Kristallindividuen haben unter dem Mikroskop eine schwach gelbliche Farbe. In dicker Schicht zeigen die Kristalle jenen erwähnten braungoldigen Farbenton. Und weiter unten werden wir noch Konglomeratkristalle von dunkelbraunroter Farbe kennen lernen. Die beigegefügte Zeichnung gibt Kristallindividuen bei 100facher Vergrößerung wieder.

In hinreichend starker Schicht zeigen die makroskopisch sichtbaren, braungoldigen Kristalle, die sich in großer Menge am Boden und an den Wänden des Gefäßes absetzen, gleichfalls das schon mehrfach erwähnte Band im Rot. Diese dem bloßen Auge sichtbaren Kristalle sind natürlich schon als Conglomeratkristalle aufzufassen.

Läßt man Chinin in der gedachten Art auf Lösungen aus getrocknetem Blut einwirken, so erhält man ähnliche Resultate. Besonders interessant aber ist die Art der Chininwirkung auf kristallisiertes Acethämin. Ich benutzte zwei Sorten von Acethämin, deren eine aus Pferdeblut von mir selbst, deren andere aus Rinderblut von meinem Kollegen Dr. A. Schulz nach Nencki und Zaleski dargestellt war. Ich ließ auf ein Quantum dieser Kristalle 15 bis 20prozentige Chininlösungen einwirken; und zwar wurden die Kristalle in den kochenden Lösungen (über dem Bunsenbrenner) zur Auflösung gebracht. Es entstanden klare, dunkelbräunliche Lösungen, die filtriert wurden. Spektroskopisch zeigten die Lösungen nur den breiten Streifen im Rot. Es konnte nun gar nicht mehr zweifelhaft sein, daß eben nur dieser eine Streifen dem durch Chinin veränderten Blutfarbstoff zukommt; hatten wir doch jetzt eine Lösung aus vollkommen reinem Material vor uns. Dem sauren Hämatin, das Binz wohl bei seinen Ausführungen im Auge gehabt hat, kommt bekanntlich ein anderes, mehrstreifiges Spektrum zu.¹⁾ Der Streifen im Rot beginnt bei den Chininblutlösungen mit einem schwächeren Schatten; in der Mitte ist er am stärksten, um dann nach rechts wieder schwächer zu werden. Im Browningschen Spektroskop erscheint der Streifen als gleichmäßig starkes Band. Das Band liegt zwischen den Fraunhoferschen Linien C und D und den Skalenteilen

$$\begin{aligned} &7,7 - 8,7; \\ \lambda &= 628-596. \end{aligned}$$

1) Vergl. Ziemke und Müller, Archiv für Anatomie u. Physiologie. 1901. Der erste Streifen des sauren Hämatins ist schmaler als der des Chininblutspektrums und liegt weiter nach dem roten Ende des Spektrums zu.

Entsprechend der Wellenlänge 509 beginnt eine absolute Verdunkelung.

In der Spektraltafel von Ziemke und Müller (l. c.) findet sich ein ganz ähnlich gelegenes Band unter der Bezeichnung: Neutrales Hämatin. Die genannten Autoren wollen dies neutrale Hämatin nach V. Arnold¹⁾ hergestellt haben. Es ergibt sich aber aus dem Studium der Arnold'schen Arbeit und aus neueren Untersuchungen van Klaverens²⁾ und Takayamas³⁾, daß dies sogenannte neutrale Hämatin ein zweistreifiges Spektrum besitzt und kein eigentliches Hämatin ist. Die größte Ähnlichkeit besitzt das Chininblutband mit dem Spektrum 7 (Tafel III der zitierten Arbeit Takayamas), ohne indessen, wie ich glaube, mit diesem Kathämoglobin genannten Körper identisch zu sein. Ich habe das Spektrum aus reinem Acethämin gewonnen und möchte den Körper daher als ein Hämatin ansprechen.

Läßt man die aus Acethämin gewonnenen dunkelbraunen (konzentrierten und filtrierten) Lösungen einige Tage stehen, so scheiden sich große, braunrötliche Konglomeratkristalle aus. Bei durchfallendem künstlichen Licht zeigen diese großen Kristalle unter dem Mikroskop einen prachtvollen, rubinendunkelroten Glanz und spektroskopisch das charakterische Band im Rot. Die Kristalle fallen so lange aus, bis die vorher dunkelbraunen Lösungen fast vollkommen farblos geworden sind und kein Spektrum mehr zeigen. Nach einigen Tagen ist dieser Prozeß bei Zimmertemperatur beendet. In Chininlösungen wieder aufgelöst erzeugen die Kristalle bei gehöriger Konzentration das frühere Spektrum. Übrigens habe ich solche großen Kristalle zuweilen auch bei Benutzung von Lösungen aus altem getrockneten Blut bekommen, während die Kristalle aus frischem, auch aus älterem Leichenblut stets viel kleiner ausfielen. Zerkleinert man die Konglomeratkristalle, so zeigen die einzelnen Kristalle meist unvollkommene Formen, nur vereinzelt begegnet man solch vollendeten Formen, wie ich sie oben beschrieben habe.

Ich begnüge mich damit, diese Tatsachen mitzuteilen. Ob wir es hier mit einem besonderen, wohl charakterisierten Körper, etwa einem Chininhämatin zu tun haben, wage ich nicht zu entscheiden. Jedenfalls belehrt uns das Spektroskop darüber, daß das Chinin

1) Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. 29.

2) Ibidam, Bd. 33.

3) Beiträge zur Toxikologie und gerichtlichen Medizin. Stuttgart. 1905.

imstande ist, den Blutfarbstoff charakteristisch zu verändern. Bei der Kristallbildung ist möglicherweise eine Verbindung des Chinins mit dem Eisen des Blutfarbstoffes im Spiele, die Kristalle geben jedenfalls die Eisenreaktion. Wenn man rein dargestelltes salzsaures Hämatoporphyrin in heißkonzentrierter Chininlösung auflöst, so fällt das Chinin in Drusen von Chininnadeln wieder aus; Hämatoporphyrin ist ein eisenfreier Blutfarbstoff. Die Hämatoporphyrinlösung wird farblos, und die Chinindrusen nehmen die schöne Lilafärbung der Lösung an.
