

ZB MED - Informationszentrum Lebenswissenschaften

Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Chininwirkung

Binz, Carl

Berlin, 1868

3. Klinische Folgerungen.

urn:nbn:de:hbz:38m:1-53207

3. Klinische Folgerungen.

So ergibt sich denn bis jetzt eine zweifache Wirkungsweise des Chinin; die antizymotische und die antiphlogistische. Zwei andere Erscheinungen bleiben vorläufig ungelöst, die spezifische Heilung der Intermittenten und der so häufig beobachtete günstige Einfluss auf nicht typische Neurosen.

Hier fehlt zur Möglichkeit der Erkennung einstweilen die pathologische Grundlage. Wir wissen durch die Untersuchungen F. Schulze's und seiner Nachfolger, was Gähmung und Fäulniss ist; auch der Vorgang der plastischen Entzündung ist in einer seiner hauptsächlichsten Formen durch die Untersuchungen von Cohnheim uns klar vor die Augen gelegt. Nach beiden Richtungen hin können wir die Wirkung des Chinin in ihren Einzelheiten verfolgen und überwachen, denn wir kennen eben die dazu nothwendigen Einzelheiten der Vorgänge selbst oder doch ihrer naheliegenden Analogien. Von dem Wesen der Intermittenten dagegen wissen wir kaum etwas Sicheres, als dass sie Vergiftungen durch Exhalationen putrider Pflanzenzersetzung sind. Die Angaben Salisbury's¹⁾, dass die Malariafieber veranlasst werden durch die Aufnahme

¹⁾ On the cause of intermittent and remittent fevers. Aus dem Amer. Journ. of med. sciences 1866, Januar, ref. im Centralbl. 1866 S. 427.

einer zu den Protococcaceen (Urkornalgen) gehörenden mikroskopischen Pflanze in das Blut, würden zwar sehr mit dem harmoniren, was ich über die Einwirkung des Chinin auf solche Gebilde gefunden habe. Als bewiesen können dieselben jedoch noch nicht gelten. Die intermittirenden Fieber können auch nicht zu den Affectionen gerechnet werden, in welchen Vermehrung der weissen Elemente des Blutes ein hervorragendes Symptom bildet. De Pury und Hirt haben durch Zählungen nachgewiesen, dass bei Intermittens deren Zahl sogar abnimmt. Ersterer untersuchte das Blut von 14 Kranken und 3 eben Genesenen, bei denen die Percussion aber noch eine vergrösserte Milz nachwies. In der Apyrexie wich das Verhältniss der farblosen Zellen zu den gefärbten nicht erheblich von dem normalen ab; während des Paroxysmus fand sich eine Abnahme der farblosen, und nach der Heilung, jedoch bei noch vorhandener Milzanschwellung, zeigte sich wieder das normale Verhältniss¹⁾. Es lässt schon dies allein uns schliessen, dass nicht jeder Milztumor mit einer übermässigen Production der genannten Zellen verbunden zu sein braucht; dass demnach, wenn wir solche Anschwellungen wahrscheinlich anderer Art nach Chiningebrauch verschwinden sehen²⁾ nicht nothwendig die giftigen Beziehungen des Chinin zu jenen Körperchen die Ursache davon sind. — Eine erhebliche Vermehrung derselben findet sich im Milzbrandblut der Thiere³⁾. Es kommen schon auf 3 rothe 1 bis 2 farblose. Schwefelsaures Chinin wird hier als sehr wirksam empfohlen, zweimal täglich 3 Gramm in einem starken Weidenrindendecoct (Salicin).

Ueber die Beziehungen der farblosen Blutkörperchen zum Chinin habe ich, ob das gleich schon aus früher angeführ-

¹⁾ Virchow's Archiv. VIII. S. 298.

²⁾ Griesinger, a. a. O. S. 68.

³⁾ Anacker, ref. in Schmidt's Jahrbüchern. Bd. 118. S. 230.

ten Einzelheiten hervorgeht, noch zu bemerken, dass zwischen denen des Menschen und des Frosches eine hinreichende Uebereinstimmung in diesem Punkt existirt. Prüft man die weissen Zellen des Frosches auf dem Objecttisch, so ergibt sich, dass sie dem Zahlenverhältniss gemäss gegen Chinin mindestens keine geringere Resistenz als die des Menschen darbieten. Man wird nicht weit von der Wahrheit abgehen, wenn man beide Wesen hierin gleich stellt.

In Betreff der nicht typischen Neurosen, die durch Chinin geheilt oder gebessert werden, kennen wir meistens kaum auch nur das ursprüngliche ätiologische Moment, noch viel weniger den pathologisch-anatomischen Verlauf. Für Vorgänge dieser Art liessen sich vielleicht die Ergebnisse der Arbeit von Schlockow anziehen. Er experimentirte unter der Leitung von Heidenhain mit Fröschen und Kaninchen und constatirte bei den Warmblütern, die er mit Chinin bis zum vollen Sopor vergiftet hatte, Abnahme der Sensibilität und Reflexerregbarkeit; bei den Fröschen trat dies in erhöhtem Maasse hervor¹⁾. Der grössere Theil der Versuche bezieht sich auf die Herzwirkung des Chinin und thut dar, dass dieselbe von dem Vagus ganz unabhängig ist. Eulenburg und Simon haben diese Versuche am Frosch wiederholt und für dieses Thier bestätigt und erweitert²⁾. Zuerst werden die Centralherde der Reflexaction im Rückenmark und später die der Empfindung und willkürlichen Bewegung im Hirn gelähmt, und diese Lähmung erfolgt immer, mag die Reflexaction nun normal oder durch Strychnin pathisch erhöht sein. — Höhere Thiere wurden in Bezug auf das Verhalten ihres Nervensystems zu Chinin nicht geprüft; der

¹⁾ De Chinii sulfurici vi physiologica experimenta nonnulla. Inaug.-Diss. Breslau. 1860. S. 16 ff.

²⁾ Ueber die Wirkung des schwefelsauren Chinins auf das Nervensystem. Reichert's Archiv für Anatomie u. s. w. 1865. S. 423—443.

Schluss vom Frosch allein auf den Menschen, der übrigens von den genannten Autoren auch nicht gemacht wird, ist aber bei Nervengiften durchaus unzulässig. Man kann sich davon leicht durch subcutane Application des vornehmsten Nervinums der Pharmakologie, des salzsauren Morphin, überzeugen, und wird finden, dass der Frosch davon Quantitäten ohne besondere Reaction oder gar Schaden erträgt, die geeignet sind, einen gesunden Menschen zu narkotisiren. Eine Erklärung der Chininwirkung in Neurosen von solchen Versuchen aus wird deshalb nicht eher möglich sein, als bis ihre Ergebnisse auch an höhern Thieren, besonders Omnivoren, und ohne Herbeiführen eines tödtlichen Sopors sich bestätigt haben. Nach Dietl, der viel und mit grossen Dosen am Menschen operirte, ruft das Chinin in den Empfindungsnerven keine wichtige Veränderung hervor. Wenn es schien, dass einige Kranken eine gewisse Stumpfheit des Gefühls äusserten, so musste dieselbe, nach seiner Meinung, sicher nur von der durch den Gebrauch des Mittels gleichzeitig hervorgerufenen Betäubung hergeleitet werden. Auch die lähmungsartige Abspannung in der Muskulatur führt er auf diese Betäubung zurück¹⁾.

Auf Abhalten der Eiterexsudation bezieht sich eine Angabe Lebert's. Er nennt unter den gegen Cystitis und Pyelitis innerlich anzuwendenden Adstringentien das Chinin und das Chinoidin und leitet wie es scheint von ihrem Durchtritt durch die Harnorgane die heilenden Wirkungen derselben her²⁾. — Skoda, bei dem gewiss kein zu grosses Vertrauen auf Arzneimittel unterstellt werden

¹⁾ Von dem Uebergang des Chinin in den Harn, dessen Wirkung und Anwendung. Wiener med. Wochenschrift. 1852. Nr. 47 bis 50. S. 779.

²⁾ Handbuch der praktischen Medicin. 1863. II. S. 701 u. 757.

darf, hält das Chinin in »intermittirenden Pneumonien« indicirt, wo es nicht nur die Fieberparoxysmen unterbreche, sondern auch die Entwicklung des entzündlichen Infiltrats in der Lunge angeblich hemme¹⁾. — Es wird Sache des directen an Thieren anzustellenden Experimentes sein, zu untersuchen, ob auch die Ausschwitzungen auf Schleimhäute und in die parenchymatösen Gewebe unter dem hemmenden Einfluss des Chinin stehen. —

Wenn nun aber der Einfluss des Chinin auf septicämische und entzündliche Vorgänge so bestimmt sich kund gibt, wie geschieht es dann, dass derselbe im Leben so oft vergebens erwartet wird? — Zweierlei Gründe scheinen mir dafür klar vorzuliegen. Zuerst die meistens zu schwache Dosirung des Mittels, sodann der öftere Mangel an Resorption im Magen und Darmkanal.

Wir haben gesehen, dass Infusorien, Pilze, Gährungs- und Fäulnissprozesse immer nur auf eine bestimmte Concentration mit Sicherheit reagiren; dass zum Sistiren der amöboiden Bewegungen auf dem heizbaren Objecttisch ein geringeres Verhältniss wie das von 1 zu 4000 nicht angewendet werden darf²⁾; dass die Entzündung im Mesenterium des Frosches nur bei Einverleibung des Chinin von 1 zu 4000—5000 seines Körpergewichtes in entschiedener Weise aufhört; dass endlich eine auffallende Verminderung der farblosen Blutzellen beim Warmblüter doch ein Verhältniss von $\frac{1}{25,000}$ bis $\frac{1}{20,000}$ der Schwere des Thieres fordert. Nehmen wir von diesen Erfahrungen behufs Anwendung auf den Menschen die heraus, die in Folge directen Nachweises über fast gleiche Widerstandskraft gleich-

¹⁾ Therapie der Lungenentzündung. Allg. Wiener med. Ztg. 1863. Nr. 5 und 6. Ref. im Centralblatt. 1863. S. 186.

²⁾ Es ist diese Ziffer, statt 2000, natürlich mit Weglassen des zugesetzten zur Lösung nöthigen Serums, das etwa die Hälfte beträgt, zu verstehen.

bedeutender Elemente am meisten dazu sich eignet, so müssten wir, um z. B. bei der Peritonitis eines Menschen von 150 Pfund Körpergewicht eine entschiedene Sistirung zu erzielen, etwa 12 bis 15 Gramm Chinin (3 bis 4 Drachmen) pro dosi oder doch in nicht zu langen Zwischenräumen getheilt verabreichen. Das wird nun wohl doch in den meisten Fällen sein Bedenken haben. Wir werden aber auch kaum erwarten wollen, so unmittelbare Wirkungen wie bei dem als Schema geltenden Experiment zu erlangen. Es stehen uns ja eine Reihe ähnlich wirkender Agentien für unsern Zweck zu Gebot; ich nenne hier nur die methodische Wärmeentziehung durch Wasser. Das Chinin wird seinen Zweck nicht verfehlen, wenn es mit ihnen zusammen in Gaben zur Anwendung gelangt, die ohne einen dauernden Nachtheil herbeizuführen, zu der Intensität des zu bekämpfenden Uebels in einem annähernden, auf das Experiment gegründeten Verhältniss stehen. Absolute Heilmittel gibt es ebensowenig wie absolute Gifte. Für beide Begriffe ist an erster Stelle die relative Grösse der Dosis massgebend. Jedenfalls dürfen wir nicht eher behaupten, das Chinin leiste nichts Besonderes in septicämischen und entzündlichen Zuständen acuter Art, als bis wir an die Grenze des Möglichen hinangegangen sind. Wir werden uns dazu um so leichter entschliessen können, als in so vielen derartigen Fällen der lethale Ausgang ja doch die traurige Regel ist.

Aber die Scheu vor grossen Gaben Chinin hat nicht einmal historische Berechtigung. Die in der Literatur aufgeführten Vergiftungsfälle geben, soweit sie mir bekannt sind, keine reinen Bilder der Tödtung durch das Alkaloid, sondern durch gleichzeitige und wichtigere Nebenumstände. Noch vor wenigen Jahren kam der Fall vor, dass ein 30jähriger Mann, der an einer mit Delirien, Diarrhöen und Milzanschwellung einhergehenden fieberhaften Krankheit litt, binnen einer Viertelstunde 20 Gran schwefelsaures

Chinin und 6 Gran Cinchonin erhielt, sein Zustand sich fast unmittelbar nachher verschlimmerte und er einige Stunden später tödtlich endete. Das Obergutachten der Königlichen wissenschaftlichen Deputation, deren erster Referent Frerichs war, ging dahin, dass der Tod durch jene Chininquantität nicht veranlasst worden sei¹⁾. Wir erfahren bei dieser Gelegenheit, dass 60 Gran vielfach gegen hartnäckige Intermittenten innerhalb 24 Stunden mit gutem Erfolg angewandt wurden; dass Briquet und Andere bei Rheumatismus in derselben Frist 100 Gran nehmen liessen²⁾; dass Bazire seiner eigenen Frau 260 Gran, später sogar 400 Gran gab, ohne ihr Leben zu gefährden. »Wenn solche Dosen Chinin — so fährt der competente Berichterstatter fort — sich auch keineswegs für den ärztlichen Gebrauch empfehlen lassen, so beweisen doch diese Erfahrungen, dass der menschliche Organismus viel grössere Mengen dieses Medicamentes, als die dem Denatus gereichte Gabe, verträgt, ohne todbringende Folgen. In der ärztlichen Erfahrung, so weit sie uns zu Gebote steht und in der Literatur niedergelegt ist, gibt es keinen Fall, wo durch 20 Gran Chinin bei einem erwachsenen Menschen der Tod herbeigeführt wäre.« — Dass dasselbe nicht zu den indifferenten Arzneien gehört, in zu grossen Dosen allerlei Gehirnerscheinungen und bei zu

¹⁾ Ob Tödtung durch Chinin? In Casper's Vierteljahrsschrift. 1862. Bd. 21. S. 40—45.

²⁾ In seinem vorher citirten reichhaltigen Werke über die Chinarinde gelangt dieser sehr erfahrene Autor (S. 590) u. A. zu folgendem Schluss: »Dans la fièvre typhoïde, le rhumatisme articulaire aigu, les hémorrhagies, les névralgies et les névroses intermittentes, enfin dans les cas où l'on veut entraver un travail imminent de suppuration, on doit donner le sulfate de quinine à des doses de 2 à 4 grammes (35—65 Gran) par jour.« Auf den Inhalt der beiden Kapitel: »Emploi du quinquina dans les pyogénies et dans les phlegmasies« gehe ich ein anderes Mal ein.

lange fortgesetzter Darreichung oder auch bei einmaligem Ueberschuss durch Lähmung der contractilen Substanz des Herzens den Tod herbeiführen kann, wird dadurch natürlich nicht verneint.

Ich führe, da mir hierüber keine eigene Erfahrungen vorliegen, aus der Literatur noch einige weitere Beobachtungen an. Sie dürften in Anbetracht der Befürchtungen die man bei allen, und besonders den nicht intermittenten Affectionen gegen grössere Chinindosen fast allgemein hat, nicht überflüssig sein. — Quevenne gab einem Kranken mit pernicioser Intermittens am 1. und 2. Tag je 60 Gran, am 3. aber 110 Gran. Aus dem Referat¹⁾ geht nicht hervor, dass Nachtheil entstanden. Dietl theilt 28 Krankengeschichten mit Chininanwendung mit²⁾. Darunter ist eine, wonach eine 30jährige Frau wegen seit 5 Jahren bestehender Epilepsie (die Milz klein, Gesichtsfarbe gesund, kein Fieber) zuerst kleine Gaben Chinin erhielt, die gar nicht wirkten. Nach mehrmaligen Gaben von $\frac{1}{2}$ Drachme auf einmal trat bedeutende Linderung ein, doch hörten die Anfälle nicht auf. Man steigerte die Gabe allmählig bis zu 2 Drachmen täglich, so dass Patientin die eine Hälfte des Morgens die andere des Abends nahm. Nach diesen ausserordentlich grossen Gaben, welche die Kranke jedoch ohne alle Beschwerden ertrug, hörten die epileptischen Anfälle auf, und die Patientin verliess endlich nach 3 Monaten vollkommen gesund das Spital. Die Genesung war ein Jahr nachher noch constant. — Eine Frau von 32 Jahren litt seit mehreren Jahren an heftigen Neuralgien der Bauchplexus. Zehn Gran Chinin täglich durch 4 Wochen gereicht, also über $\frac{1}{2}$ Unze zusammen, brachten der Kranken Schlaf, Esslust, gute Gesichtsfarbe und

¹⁾ Ueber die Gegenwart des Chinin im Urin beim Gebrauch grosser Dosen. Schmidt's Jahrb. Bd. 23. S. 4.

²⁾ a. a. O. S. 780—784.

Gesundheit wieder. — Einen Fall von rheumatischen Neuralgien der Hand und des Vorderarms behandelte Handfield Jones zuerst mit 5, dann mit 10 Gran 3 mal täglich; zuletzt gab er 15 Gran 2 mal täglich 3 Wochen lang (macht 1 Unze $2\frac{1}{2}$ Dr. in dieser kurzen Zeit), worauf Genesung erfolgte. Ganz ähnlich wurde in einem zweiten derartigen Falle verfahren¹⁾. Cabanéllas behandelte 7 Fälle von Puerperalfieber mit 10 bis 15 Ctgrm. ($1\frac{2}{3}$ bis $2\frac{1}{2}$ Gran) Chinin stündlich Tag und Nacht, — die Kranken wurden wenn nöthig geweckt — bis Nachlass der allgemeinen wie örtlichen Symptome eintrat. War das Fieber 3 bis 4 Tage hindurch ganz weggeblieben, und waren die örtlichen Erscheinungen zugleich verschwunden, so wurde allmählig immer weniger gereicht. Ein nachtheiliger Einfluss wurde keinmal wahrgenommen²⁾. — Nach einer mündlichen Mittheilung des Herrn Dr. Ahrens, früher Arzt in Guatemala, nahm ein dort an Febris quotidiana duplex leidender deutscher Ansiedler binnen 42 Stunden 4 Drachmen schwefelsaures Chinin. Das Fieber verschwand; von irgend welchen nachtheiligen Folgen des Arzneistoffes war nichts zu bemerken. — Das Bedürfniss grösserer Dosirung bei continuirlichen Fiebern findet sich übrigens mehrfach ausgedrückt. In Betreff des Einflusses auf den Verlauf des Thyphus abdominalis gibt Liebermeister an, dass man im Allgemeinen bei Dosen unter 1 Scrupel nicht auf eine leicht erkennbare Wirkung rechnen dürfe³⁾.

Die Gewissheit der Resorption ist zu einer rationellen Anwendung des Chinin ebenso nöthig, wie das Ausreichende seiner Dosirung. Viele Aerzte, die in Fiebergegenden thätig sind, folgen noch jetzt der alten Maxime, beim sog. Status gastricus der Malariakranken erst Brech- oder Pur-

¹⁾ Lancet, 23. 1855. Ref. in Schmidts Jahrb. Bd. 113. S. 302.

²⁾ Gazette hebdom. 1862. 12. Ref. a. a. O. Bd. 117 S. 64.

³⁾ a. a. O. S. 30.

girmittel vorauszuschicken, weil das Chinin sonst nicht anschlage. Man kann sich, falls dies richtig ist, dabei nur denken, dass Saburral-Zustände des Magens und der sie begleitende Katarrh die Resorption ganz hindern oder doch hemmen. In letzterm günstigern Fall werden die an und für sich genügend grossen Quantitäten jedenfalls erst allmählig resorbirt, bald wieder ausgeschieden, und aus diesem Modus folgt, wie aus den Untersuchungen von L. Hermann bekannt ist, Unwirksamkeit sonst heterogener Stoffe. Dietl machte die constante Beobachtung, dass, wenn der Magen überfüllt war, wovon er sich durch die Percussion überzeigte, das Chinin in den Harn entweder gar nicht, oder nur in der allergeringsten Menge übergang; dass es zuweilen plötzlich überzugehen aufhörte, obgleich es sich schon früher durch einige Zeit reichlich zu zeigen pflegte¹⁾. Mit grosser Wahrscheinlichkeit ist anzunehmen, dass Chinin, welches nicht in dem sauer reagirenden Magen selbst aufgesaugt worden ist, wenigstens zum Theil mit den Fäcalsmassen abgeht. Seine Salze werden aus ihren Lösungen durch Alkalien gefällt, im Dünndarm angelangt werden sie darum sehr wahrscheinlich in eine schwer zu resorbirende Form gebracht. Ich behalte mir vor, diese Anschauung durch directe Versuche, welche freilich allein entscheiden können, näher zu prüfen. Jedenfalls dürfte es schon jetzt klar sein, dass man bei der Darreichung eines so wichtigen Mittels in wichtigen Fällen sich stets von dem Uebergang desselben ins Blut durch die Anwesenheit im Harn zu überzeugen hat. Auf die chemischen Methoden des Nachweises komme ich ebenfalls bei anderer Gelegenheit zurück. Einstweilen sei hier noch erwähnt, dass die Resorption grosser Chiningaben doch wohl ohne Zweifel in gradem Verhältniss steht zu der Löslichkeit des

¹⁾ a. a. O. S. 777.

Präparates. Das Sulfat löst sich erst in 800, das Muriat in 60 Theilen Wasser mittlerer Temperatur. Versetzt man letzteres noch mit Salzsäure, um die Löslichkeit zu erhöhen, so fügt man ein den ersten Wegen physiologisch eigenes Agens hinzu, dessen in kleinen Gaben ausgezeichnete Wirkung bei mancherlei Störungen der Magenverdauung anerkannt ist. Es wäre darum noch nachträglich zu wünschen, dass die 7. Auflage der Preussischen Pharmacopöe statt des *Chinium hydrochloratum*, das früher officinell war, das basische *Chinium sulfuricum* gestrichen hätte. —

Ergebnisse. Das Sublimat lässt sich erst in 200. das Mineral
in 60 Theilen Wasser gelöst. Temperatur. Vorsetzt man
letzteres noch mit 20 Theilen, um die Löslichkeit zu erhöhen,
so färbt man ein den ersten Wegen physikalisch eigenes
Ätheröl hinzu, dessen in kleinen Gefäßen angegebenes Wir-
kung bei mancherlei Störungen der Magenverdauung an-
erkannt ist. Es wäre dann noch nachträglich zu win-
schen, dass die 5. Auflage der französischen Pharmacopée
auch die Chininhydrochloride, das früher ebenfalls war,
das baskische Chinin sublimatum gestrichen hätte.

Erklärung der Tafel.

(Von den rothen Blutkörperchen ist wegen der Stromschnelle nur die Farbe sichtbar.)

- Figur 1. **Entzündungsversuch ohne Medicament.** Das Mesenterium liegt voll von Eiterzellen, die sämmtlich aus der Vene stammen. Diese selbst ist mit theils runden, theils amöboid veränderten farblosen Blutzellen dicht ausgekleidet ¹⁾.
- Figur 2. **Entzündungsversuch nach subcutaner Injection von Chinin.** Das Gefäss enthält nur wenige farblose Zellen, und diese sind rund und grob granulirt. Die vor der Injection ausgewanderten sind in und auf dem Mesenterium weiter gerückt, dagegen ist nur eine spärliche Zahl nachgekommen.
- Figur 3. **Entzündungsversuch nach örtlicher Anwendung des Chinin.** Innerhalb der Vene ist das Verhältniss unverändert wie in Figur 1; ausserhalb findet keine Weiterbewegung statt. Die farblosen Blutkörperchen liegen abgestorben dicht an der Aussenwand der Vene und werden von den ungestört nachwandernden mechanisch weitergeschoben.
-

¹⁾ Der Entdecker des Vorganges in Figur 1 hat darauf verzichtet, eine Abbildung zu liefern (vgl. a. a. O. S. 46). Ich musste mir dies wegen des nothwendigen Vergleiches mit den modificirten Vorgängen in Figur 2 und 3 gestatten. Im Uebrigen zweifle ich nicht daran, dass auch seine Präparate die Figur 1 an Klarheit weit übertreffen.
