Nachdruck verboten.
Übersetzungsrecht vorbehalten.

(Aus dem zoologischen Institut der deutschen Universität in Prag.)

Über die Chininwirkung auf die Tierzelle.

2. Mitteilung.

Von

Dr. **Marie Feiler.**

(Hierzu 4 Diagramme.)

A. Stimulierende Wirkung der schwachen Chininlösungen.

Die stimulierende Wirkung verschiedener Salze in schwachen Konzentrationen war schon des öfteren Gegenstand von Untersuchungen (Popoff, Kern, Loew, Schaffnit) und wurde von Cori durch Chinindosen von 0,01 g zur Erzielung von Malariarezidiven im Jahre 1915 mit Erfolg in Anwendung gebracht. Nach Schaffnit, der über Stimulation bei Pflanzen gearbeitet hat, ist es der Reaktionsverlauf enzymatischer Prozesse, welcher durch die Salzlösungen beschleunigt wird. Es liegt auch sehr nahe anzunehmen, daß bei den Einzelligen die Stimulationserscheinungen auf derselben Ursache beruhen.

Auch salzsaures Chinin in schwächerer Konzentration wirkt in dem besagten Sinne. Schon eine Lösung von $10^{-6,3}$ übt, wie sogleich gezeigt werden soll, nach 3 Tagen eine stimulierende Wirkung auf die Versuchstiere aus. (Das Maximum dieser Wirkung liegt in einer Konzentration von $10^{-6,5}$.) Deutlich augenfällig ist dabei zunächst die Vergrößerung des Zellkörpers von *Paramaecium caudatum* im Gegensatz zu den Tieren der Kontrollkultur; das Plasma zeigt jedoch ebenso wie der Kern und die Cilien keine Strukturveränderungen; auch das Spiel der pulsierenden Vakuolen weicht nicht von

der Norm ab. Insbesondere trat aber die stimulierende Wirkung des Chinins bei der ungeschlechtlichen Vermehrung durch Änderung im Rhythmus des Teilungsaktes der Tiere zutage, wie dies die Kurve I zeigt.

Von Interesse ist ferner der Umstand, daß die stimulierende Wirkung nicht anhält, denn nach 9 Tagen der Einwirkung tritt an Stelle der Stimulierung eine Hemmung des Teilungsprozesses ein. Diese Tatsache ist aus den Diagrammen I zu ersehen, in welchen bei der Kurve a (nach 3 tägiger Einwirkung) der Gipfelpunkt, also die größte Zahl der Teilungen, bei der Konzentration $10^{-6,5}$ nachzuweisen ist, während bei b (nach 9 Tagen) überhaupt keine stimulierende Wirkung vorliegt, sondern sogar eine rapide Senkung der Lebenskurve eintritt.

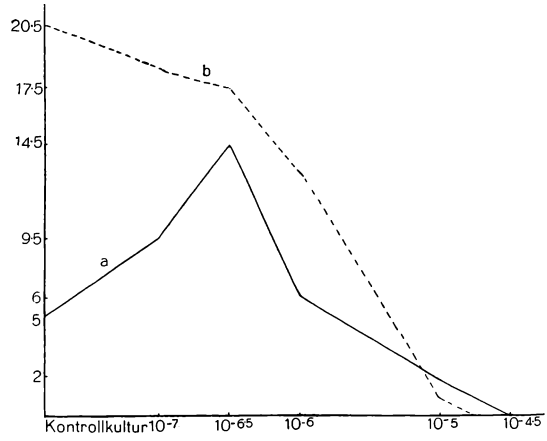


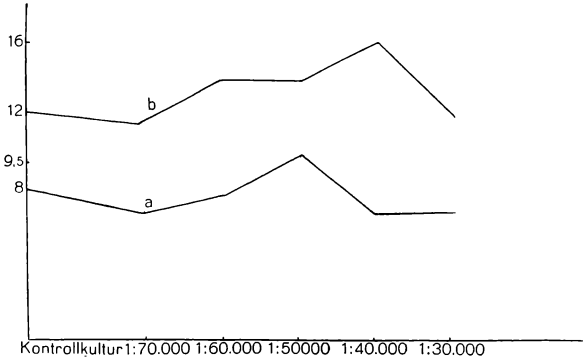
Diagramm I.
a Diagramm der Teilungshäufigkeit nach 3 Tagen
b „ „ „ „ 9 „

Eine stimulierende Wirkung läßt sich ferner dann feststellen, wenn man die Paramäcien nur ganz kurze Zeit in stärkerer Chininlösung hält und dann in reine Nährlösung überträgt. In diesem Falle ist jedoch die Wirkung eine beschränkte und ihre Dauer von der Stärke der Konzentration und der Einwirkungszeit abhängig.

Die angeführten Kurven Diagramm II beweisen auch, daß die Teilungshäufigkeit hier eine Funktion der Stärke der Chininkonzentration und der Einwirkungsdauer ist. So wird das Maximum nach 6 Tagen bei der Konzentration 1:500000 erreicht, nach 9 Tagen wird die Wirkung schon schwächer und das Maximum wird erst bei der Konzentration 1:40000 erlangt.

Die Chininwirkung äußerte sich auch in der Richtung, daß die Tiere größer wurden als die normalen. Die dorsale Fläche der Tiere des Kontrollversuches war durchschnittlich 14625 μ^2, jener aus den Chininversuchen 21938 μ^2. Die Tiere waren unter 5 Mi-

nuteneinwirkung der Chininkonzentration 1:50000 und nachher nach 6 Tagen gemessen.



Diagaramm II.

Tabelle I.

	Flächeninhalt der Dorsalseite aus der Nährlösung μ^2	Flächeninhalt der Dorsalseite aus Chinin μ^2		Flächeninhalt der Dorsalseite aus der Nährlösung μ^2	Flächeninhalt der Dorsalseite aus Chinin μ^2
1.	13,785	20,398	11.	13,244	24,378
2.	14,375	20,689	12.	13,562	22,236
3.	18,227	19,985	13.	15,684	20,988
4.	16,326	22,554	14.	15,392	20,945
5.	12,794	25,768	15.	14,756	21,845
6.	12,395	23,969	16	14,823	19,996
7.	14,625	20,458	17.	14,670	21,354
8.	15,028	22,378	18.	14,230	21,897
9.	17,134	21,563	19.	12,738	22,436
10.	12,388	22,965	20.	16,324	21,958
			Mittelwerte:	14,625 μ^2	21,938 μ^2

B. Photodyname Wirkung.

Es ist bekannt, daß Chinin als leicht opalisierendes Alkaloid photodynamisch wirksam ist. Die photodyname Wirkung des Chinins ist kleiner als z. B. die des Chlorophylls, die Versuche aber ergaben dennoch positive Resultate.

Bei der Analyse dieser Frage sind folgende Momente zu berücksichtigen:

1. Die unmittelbare Giftwirkung des Chinins auf die tierische Zelle.
2. Die durch das Licht hervorgerufene Abänderung dieser Giftwirkung.

3. Die Spaltung des Chinins im Lichte und die dadurch bewirkte Herabsetzung der Giftigkeit.
4. Die unmittelbare Wirkung des Lichtes auf die tierische Zelle.

Eine Erklärung der Resultate kann nur erfolgen unter Berücksichtigung der soeben angeführten Momente bzw. der jeweiligen Kombination dieser Faktoren.

So ist beispielsweise beim Halten der Chininkulturen in der Finsternis vor allem zu berücksichtigen, daß eine Herabsetzung der Teilungsraten durch das Chinin an und für sich erfolgt. Eine weitere Herabsetzung wird ohne Zweifel durch den Wegfall der fördernden Wirkung des Lichtes hervorgerufen; dafür aber wird die hemmende Wirkung durch den Ausfall der nicht bestehenden photodynamen Wirkung des Chinins vermindert.

Beim Halten der Kulturen im Lichte ist die Giftigkeit des Chinins durch die photodyname Wirkung verstärkt, während sie auf der anderen Seite durch den spaltenden Einfluß des Lichtes auf das Chinin herabgesetzt wird.

Die folgende Tabelle II über die Lebensdauer der Paramäcien in verschiedenen Chininkonzentrationen dient zum Vergleich je nachdem die Tiere in der Finsternis und im Lichte gehalten wurden.

Tabelle II.

Konzentrationen	Zahl der Tiere	Lebensdauer	
		Licht	Dunkel
1 : 4 000	5	+	+
1 : 6 000	5	4 Tiere — 0, 1 Tier — 6′	1 Tier — 0, 4 Tiere — 3′
1 : 10 000	7	57′	70′
1 : 30 000	3	70′	2 h
1 : 40 000	5	90′	$2^1/_2$ h
1 : 50 000	5	$3^1/_2$ h	5 h
1 : 60 000	5	8 h	12 h
1 : 70 000	6	15 h	24 h
1 : 80 000	7	24 h	∞

In der Konzentration 1:80 000 leben die Tiere in der Finsternis dauernd, während beim Halten der Paramäcienkulturen im Lichte die Verdünnung noch eine größere sein mußte.

Auch in viel schwächeren Konzentrationen des Chinins, d. h. in welchen die Tiere dauernd leben können, wie 1:100 000 (10^{-5}, 10^{-6}, 10^{-7} usw.), wurde die photodyname Wirkung noch nachgewiesen, wofür die Tabelle III spricht. Die Paramäcien waren in verschieden starken, in der Tabelle angegebenen Chininlösungen gezüchtet und jeden Tag gezählt; nach 6 Tagen wurden sie in jeder Kultur nach der Zahl der Teilungen berechnet.

Tabelle III.

Konzentrationen		10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	$10^{-7,5}$	10^{-8}	Kontrollkulturen
Zahl der Teilungen	Licht	3	7,68	25	31	37	34
	Dunkelheit	6	16	19,5	20	19	18,5

Wie aus der obigen Tabelle hervorgeht, befanden sich in den Chininlösungen von Konzentration 10^{-5}, wo noch eine bedeutend hemmende Wirkung des Chinins infolge des photodynamen Einflusses bestand, zahlreichere Tiere in den Kulturen der Dunkel- als der Lichtkammer; die Giftwirkung des Chinins wird also ohne die durch die Finsternis in Wegfall gekommene photodyname Wirkung viel geringer werden. In der Kontrollkultur jedoch, wo keine Chininwirkung mitspielte und wo nur der schädliche Einfluß der Finsternis selbst in Betracht kam, waren günstigere Verhältnisse für die Tiere im Tageslicht als in der Dunkelheit, was durch rascher erfolgende Teilung der Tiere zu erkennen war. Damit übereinstimmend ist das Verhalten der Paramäcien in so schwachen Chininlösungen, die nur noch am Licht hemmend wirken. Die Zahl der Tiere wurde in diesem Falle wieder im Dunkeln kleiner, aber im Vergleich mit der Kontrollkultur sind keine großen Unterschiede festzustellen, was darauf hinweist, daß hier die Chininwirkung minimal in Betracht kommt. Es wäre also anzunehmen, daß die Wirkungsbreite des Chinins eher durch die photodynamen als durch die rein giftigen Eigenschaften des Alkaloids verursacht wird. Es trat hier die hemmende Wirkung der Finsternis an sich stärker hervor.

Die Nachwirkung von Chininlösungen von 1:70000, 1:60000, 50000, 40000 und 30000 von kurzer, d. h. nur 5 Minuten währender Einwirkung wurde auch nach der Beseitigung des Lichtfaktors nachgewiesen, obwohl sie hier nicht so stark war als im Lichte.

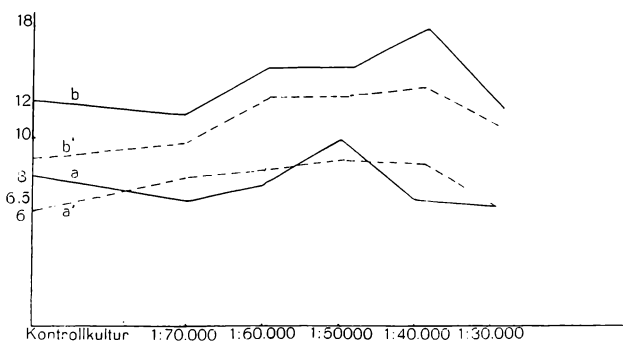


Diagramm III.

Die Kurven der Kulturen aus der Dunkelheit haben ihre Gipfelpunkte niedriger als die anderen. Nach 9 Tagen der Versuchsdauer zeigt die Kurve der Dunkeltiere einen geraden Verlauf und keine so prominenten Gipfelpunkte als jene der Lichttiere, obwohl auch hier eine Stimulation gegenüber der Kontrollkultur bemerkbar ist.

Die Veränderung der Morphologie der Protistenzelle äußerte sich auch unter der Chininwirkung anders bei Tieren der Dunkelkammer als bei denen des Lichtes. Obwohl die Tiere aus der Dunkelheit in einer stärkeren Chininlösung auch absterben, so wurde doch das Plasma nicht so stark vakuolisiert und es fanden keine Veränderungen des Kernes statt. Die Lähmung der Cilien wurde erst durch viel stärkere Konzentration des Chinins als im Lichte hervorgerufen, ähnlich wie die Verlangsamung des Pulsierens der Vakuolen. (Langdauernde und genaue Messungen und Beobachtungen konnten hier nicht angestellt werden, da die Tiere nicht lange dem Lichte ausgesetzt sein durften.) Daraus könnte man entnehmen, daß eben diese Veränderungen nämlich:

1. die starke Vakuolisierung des Plasmas,
2. die Veränderung des Kernes,
3. die Lähmung der Cilien,
4. die Herabsetzung der Pulsationsfrequenz

durch die photodyname Wirkung verursacht werden.

Es wäre sehr naheliegend anzunehmen, daß die größere Giftigkeit des Chinins im Lichte als in der Dunkelheit durch die eingetretene Veränderung der Oberflächenspannung in der Chininlösung durch den Lichtfaktor verursacht wird.

Nach Schanz wird die photodyname Wirkung damit erklärt, daß die photodynamisch positiven Körper, in diesem Falle Chinin, eine stärkere Wirkung im Lichte verursachen, weil unter dieser Kombination von Licht an dem photodynamen Chinin wieder die Struktur der Eiweißkörper in der Richtung verändert wird, daß leicht lösliche in schwerer lösliche übergehen. Dieser letztere Zustand der Eiweißstoffe kann möglicherweise den Stoffwechsel der Paramäcien hemmen.

C. Arsenwirkung.

In der Malariatherapie werden bekanntlich neben Chinin Arsenpräparate (Neosalvarsan, Natrium arsenicosum) verwendet, um die Chininwirkung zu verstärken. Neuschloss nimmt an, daß das Neosalvarsan bzw. das Arsen, obwohl es keinen Einfluß auf die Plasmodien ausübt, die Zerstörung des Chinins im Organismus hemme,

so, daß das einverleibte Chinin nunmehr die Plasmodien angreifen kann und sie zu vernichten imstande ist. Auch nach FÜRTH's Angaben soll Arsen für Infusorien kein Gift sein; sie vermögen in 100fach konzentrierter Lösung ungeschädigt weiterzuleben. Mit diesen Angaben stimmen meine Resultate nicht ganz überein; ich finde vielmehr, daß die Arsensalze eine, wenn auch geringe, so doch gut nachweisbare Wirkung auf die Paramäcien ausüben. Vielleicht rühren die Unterschiede in den Versuchsresultaten davon her, daß FÜRTH mit Colpidien gearbeitet hat, die widerstandsfähiger gegen Gifte sind.

Für meine Versuche benützte ich Natrium arsenicosum und Arsenik. Die eigentlichen Versuche führte ich mit Natrium arsenicosum durch, da es sich seiner leichten Löslichkeit wegen besser eignete und übrigens dieselben Resultate zeigte wie Arsenik. Die Versuche bestätigten, daß Arsensalze viel weniger giftig sind als Chininsalze, denn in einer Konzentration von 1:20000 können die Paramäcien dauernd leben. Die Wirkungsweise der Arsensalze ist ähnlich jener des Chinins. Zunächst wird das Protoplasma stark vakuolisiert, aber dabei nicht lichtbrechender gemacht, wie dies bei der Chininwirkung der Fall ist. Der Kern vergrößert sich und nimmt — unter Bildung im Plasma auftretenden Vakuolen — eine unregelmäßige Gestalt an; überhaupt erleidet die innere Struktur des Kernes nur geringe Veränderungen. Die Cilien verlieren wohl zunächst ihre Elastizität, gewinnen sie aber nach Verlauf einer kurzen Zeit durch „Gewöhnung" an die Konzentration wieder zurück. Die Pulsationsfrequenz der Vakuolen ist nicht merklich geändert. Die Trichocysten werden in einer schwächeren Konzentration als 1:60000 nicht mehr herausgeschleudert.

Die Vermehrung der Paramäcien wird durch die Arsensalze bis zur Konzentration 1:55000 gehemmt. Schwächere Konzentrationen wirken dagegen stimulierend, gleichzeitig nimmt die Körpergröße der Tiere zu bis zu dem Durchschnittswerte ihrer Dorsalfläche von 24863 μ^2.

I. Versuch: Paramäcien wurden durch 5 Tage in Arsenlösungen von verschiedenen Konzentrationen mit Nährsubstanzen gezüchtet und während dieser Zeit wurden die Teilungen gezählt. Das folgende Diagramm IV stellt Mittelwerte der Summen der Paramäcienteilungen der einzelnen 4 Versuchsreihen in jeder Konzentration dar.

Die Fähigkeit der Gewöhnung an die Arsenwirkung erwies sich als eine größere gegenüber dem Chinin. NEUSCHLOSS nimmt an, daß diese größere Resistenz auf der Fähigkeit der Tiere beruhe, die

giftigen dreiwertigen Salze des Arsens in die ungiftigen fünfwertigen überzuführen.

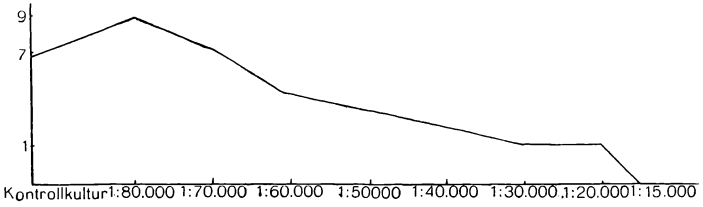


Diagramm IV.

II. Versuch: Die Paramäcien wurden in verschiedenen Konzentrationen (siehe Tab. IV) gezüchtet und ihr Verhalten jeden Tag beobachtet. Nach 10 Tagen haben sich die Paramäcien sogar in einer Konzentration 1:40000 wie die Tiere der Kontrollkultur verhalten. Die Tiere wurden in bezug auf die Teilungsfähigkeit und ihre Größe kontrolliert.

Tabelle IV.

	1 : 60 000	1 : 50 000	1 : 40 000	15' in 1 : 1000 dann in die Nährlösung übertragen
1. Tag	viele Tiere	viele Tiere	viele Tiere	viele Tiere
2. „	II	III	IV	III
3. „	II	III	IV	III
4. „	II	III	IV	III
5. „	II	III	IV	III
6. „	I	III	IV	II
7. „	I	III	IV	II
8. „	I	III	III	II
9. „	I	II	III	II
10. „	I	II	II	II

I = übernormale Tiere
II = normale „
III = unternormale „
IV = einige tot.

Aus der letzten Reihe dieser Tabelle IV kann auch entnommen werden, daß bei Arsentieren, ähnlich den Chinintieren, eine Nachwirkung im Sinne der Schädigung vorhanden ist, die in diesem Falle noch am 5. Tage bemerkbar war. In der Dunkelheit ist die Wirkungsweise der Arsensalze auf Paramäcien gleich wie im Lichte.

D. Die Wirkung der kombinierten Gifte Chinin-Arsen.

Bei den hier vorgenommenen Versuchen kam Natrium arsenicosum und salzsaures Chinin zur Verwendung. Die Paramäcien

wurden zuerst der Einwirkung verschieden starker Arsenlösungen ausgesetzt und dann in Chininlösungen übertragen, worauf die sich ergebende Wirkung beider Gifte untersucht wurde. In den Kontrollversuchen wurden die Paramäcien aus der chininfreien Nährlösung gleich in die Chininlösung übertragen.

I. Versuch: Die Tiere blieben 6 Tage in dem Arsensalze von der Konzentration 1:40000 und wurden dann in die verschieden starke Chininlösung gebracht.

Tabelle V.

	Aus dem Arsensalze in Chininlösungen von Konzentration:				Aus der Nährlösung in Chininlösungen von Konzentration:			
	1 : 70 000	1 : 80 000	1 : 90 000	1 : 100 000	1 : 70 000	1 : 80 000	1 : 90 000	1 : 100 000
1. Tag	viele Tiere	viele Tiere	viele Tiere	viele Tiere	viele Tiere	viele Tiere	viele Tiere	viele Tiere
2. „	V	IV	III	III	V	IV	IV	IV
3. „		III	II	II		V	III	III
4. „		III	II	II			IV	III
5. „		II	I	II			IV	III
6. „		II	II	I			V	IV

Die Bezeichnungen I—IV wie in Tabelle IV.
V bedeutet das Absterben.

Aus dieser Tabelle V ist zu ersehen, daß die Paramäcien nach ihrem Aufenthalt in der Arsensalzlösung eine auffallende Widerstandsfähigkeit erworben haben. Nach 6 Tagen wirkte sogar die Chininlösung in der Konzentration von 1:100000 schon stimulierend, während in derselben Konzentration im Kontrollversuche eine viel geringere Zahl von Tieren übriggeblieben war, die überdies auch bedeutend kleinere Dimensionen aufwiesen, was auch als Beweis dienen kann, daß die durch das Arsensalzmedium verursachte Veränderungen des Tierplasmas noch am 6. Tage nach der Übertragung anhalten.

Ähnliche Resultate werden erzielt, wenn die Paramäcien durch kürzere Zeit einer stärkeren Chininlösung ausgesetzt werden. Die wirksamen Faktoren des Arsens sind also: die Stärke der Lösung und die Einwirkungsdauer; dafür liefert auch der folgende Versuch einen Beweis.

II. Versuch: Nach 4tägiger Einwirkung des Arsensalzes in der Konzentration von 1:20000 wurden die Tiere einige Tage lang in verschiedenen Konzentrationen der Chininlösung gehalten und beobachtet.

Tabelle VI.

	Param. aus dem Arsensalze in Chininlösungen von Konzentration:					Param. aus der Nährlösung in Chininlösungen von Konzentration:				
	1 : 60000	1 : 70000	1 : 80000	1 : 90000	1 : 100000	1 : 60000	1 : 70000	1 : 80000	1 : 90000	1 : 100000
1. Tag	viele Tiere	viele Tiere	viele Tiere	viele Tiere	viele Tiere	viele Tiere	viele Tiere	viele Tiere	viele Tiere	viele Tiere
2. „	V	V	IV	IV	IV	V	V	V	IV	IV
3. „			IV	IV	III				IV	IV
4. „			IV	IV	IV				IV	IV
5. „			III	III	III				V	III
6. „			III	III	II					III
7. „			V	III	II					III

Bezeichnungen I—V wie in Tabelle VII.

Diese Resultate kommen jenen der vorhergehenden Versuchsreihe nahe; eine Abweichung von der Tabelle V ist jedoch bemerkbar, indem sich die Tiere hier nicht so auffallend der Chininlösung widersetzen, obwohl sich noch immer ein Unterschied gegenüber dem Kontrollversuche nicht leugnen läßt. Es muß aber berücksichtigt werden, daß die Tiere, die im II. Versuch die Arsenlösung verließen, schon eine augenfällige Depression aufwiesen, während die im I. Versuch benutzte Konzentration auf die Lebensprozesse der Paramäcien nicht so herabsetzend wirkt.

Von großer Wichtigkeit wäre es, den Grund der Widerstandsfähigkeit der Arsentiere gegen Chinin zu erforschen. SCHANZ teilt im allgemeinen die Photokatalisatoren in positive und negative ein. Es ist bekannt, daß Chinin als photodynamisch wirkendes Alkaloid positiv ist. Die Mineralsalze sind dagegen im allgemeinen negativ photodynamisch wirkende Körper. Ich vermute, daß auch die Arsensalze in diesem Sinne betrachtet werden können. Wenn diese Voraussetzung richtig ist, so könnte man annehmen, daß in dem Tierorganismus die Neutralisierung der beiden verschieden photodynamisch wirkenden Körper eintritt. Es würde sich also um eine ähnliche Wirkung handeln, wie die des Chinins in der Finsternis, ohne daß jedoch die schädlichen Wirkungen der Dunkelheit selbst einträten. Die folgenden Versuche sprechen für diese Auffassung.

III. Versuch: Die von einem Mutterindividuum abstammenden Paramäcien wurden in dem Arsensalze von 1:60000 während 5 Tagen gehalten und dann wurden in einer Chininlösung einige Kulturen von ihnen in der Dunkelkammer, andere am Licht gezüchtet. Parallele Kontrollversuche wurden angestellt für arsenfreie Tiere aus der Nährlösung.

Tabelle VII.

Chinin-Konzentr.	Licht			Dunkelheit		
	1 : 70 000	1 : 80 000	1 : 100 000	1 : 70 000	1 : 80 000	1 : 100 000
1. Tag	1	1	1	1	1	1
2. „	+	1	2	+	+	2
3. „		2	4			2
4. „		2	2			2
5. „		1	4			1
6. „		2	2			4
7. „		1	4			2

Die Zahlen bedeuten Mittelwerte aus drei Reihen der durch Teilung eines Exemplars entstandenen Tiere.

Tabelle VIII.

Die Tiere wurden aus der Nährlösung in die Chininlösung gebracht.

Chinin-Konzentr.	Licht				Finsternis			
	1 : 70 000	1 : 80 000	1 : 100 000	Nährlös.	1 : 70 000	1 : 80 000	1 : 100 000	Nährlös.
1. Tag	1	1	1	1	1	1	1	1
2. „	+	+	+	2	+	+	1	1
3. „	—	—	—	4	—	—	+	2

Die obigen Tabellen zeigen, daß sich wirklich bei Arsentieren in der Lichtkammer die größte Lebens- und Teilungsfähigkeit einstellte. Man könnte hier einwenden, daß bei den arsenfreien Tieren in der Dunkelkammer eine gleiche Widerstandsfähigkeit sein müßte, wie bei denen aus der Nährlösung, da in diesem Falle doch auch die photodyname Wirkung des Chinins durch die Dunkelheit aufgehoben worden ist. Bemerkt muß jedoch werden, daß die Dunkeltiere beim Kontrollieren des Versuches jedesmal dem Lichte ausgesetzt werden mußten, was schon eine kleine Lichtwirkung verursachen konnte; diese Wirkung mußte dagegen bei den aus der Arsenlösung stammenden Tieren durch den Arseneinfluß beseitigt werden.

Die Feststellung der morphologischen Veränderungen der Protozoenzelle in den oben beschriebenen Versuchsreihen lassen sich als Stütze für die Neutralisierungstheorie heranziehen, denn die Paramäcien aus dem Versuche III (die Tiere waren aus der Arsen- in die Chininlösung übertragen und am Lichte gezüchtet worden) zeigten das gleiche Bild wie jene Tiere, welche der Chininwirkung in der Dunkelheit ausgesetzt worden waren, indem eine geringere

Vakuolisierung des Plasmas, eine minimale Veränderung des Kernes und eine lebhaftere Bewegung der Cilien feststellbar war. Durch dieses Merkmal scheiden sich die Versuchsobjekte deutlich von den nicht mit Arsen behandelten Exemplaren. Die Pulsationsfrequenz der kontraktilen Vakuole ist aus der nachfolgenden Tabelle zu ersehen.

Tabelle IX.

	Aus der Nährlösung in Chininlösungen von Konzentration:		Aus dem Arsensalze		Reine Nährlösung
Chinin-Konzentr.	1 : 80 000	1 : 100 000	1 : 80 000	1 : 100 000	
Pulsations-zahl pro Minute	2,7	2,8	3,8	4,5	4,3

Noch deutlicher kommt die Neutralisierung zum Vorschein, als ich die Tiere mit direkt kombinierten Arsen- und Chininlösungen behandelte. Die Mischung der Arsen- und Chininlösungen geschah im Verhältnis wie 2 : 3.

Tabelle X.

	Param. aus kombinierter Arsen-Chininlösung von Konzentration					Param. aus reiner Chininlösung von Konzentration				
	1 : 60 000	1 : 70 000	1 : 80 000	1 : 90 000	1 : 100 000	1 : 60 000	1 : 70 000	1 : 80 000	1 : 90 000	1 : 100 000
1. Tag	+	IV	III	III	III	+	+	IV	IV	III
2. „		IV	IV	IV	III			V	IV	IV
3. „		IV	V	III	III				V	III
4. „		IV		III	II					III
5. „		V		III	II					III
6. „				IV	III					IV
7. „				III	III					III
8. „				III	III					III

Bezeichnung wie in Tabelle VII.

Mit den oben angeführten Tatsachen erscheint aber noch nicht die therapeutische Bedeutung des Asensalzes bei Malariakranken erklärt. Die Angaben von Neuschloss wären zwar mit den obigen Erörterungen übereinstimmend und zwar in dem Sinne, daß die Spaltung des Chinins durch Arsen gehemmt wird. Aber nach meinen oben angegebenen Versuchsresultaten wäre bei der Kombination von Arsen mit Chinin die Wirkung des letzteren auf die Plasmodien gehemmt. Demnach wäre nach diesen Versuchen die Wirkung einer Chinindosis in Verbindung mit Arsen zwar länger dauernd aber schwächer. Der springende Punkt in dieser Frage ist, daß wir zurzeit nicht unterrichtet sind, wie die Bindung des Chininmoleküls an

das Protoplasma erfolgt und daß wir uns daher auch über die Angriffsweise des Chinins auf das Protoplasma der Malariaplasmodien kein Bild machen können.

Weit bedeutendere Resultate in der Giftigkeit des Chinins sind erzielt, wenn man Chinin statt mit Arsen mit dem Plasmochin kombiniert. Das Plasmochin ist viel giftiger für die Paramäcien als die Arsensalze und wahrscheinlich vernichtet es nicht die photodyname Wirkung des Chinins. (Meine Arbeit: Über die Wirkung des Plasmochins auf *Paramaecium caudatum.*)

Zusammenfassung.

1. Die Verdünnungen der Chininlösungen von $10^{-7,5}$ üben eine stimulierende Wirkung auf *Paramaecium* aus, welche sich in einer Vergrößerung der Tiere und in ihrer Teilungsgeschwindigkeit äußert.

2. Eine stimulierende Wirkung erzielt man auch, wenn man die Tiere einer sonst tödlich wirksamen Chininlösung (1:30000) nur einige Minuten aussetzt und dann in chininfreier Nährlösung hält

3. Die Giftwirkung des Chinins ist viel stärker im Lichte als in der Dunkelheit, denn die im Lichtabschluß gehaltenen Tiere vermögen noch in der Konzentration 1:80000 zu leben. Auch die morphologischen Veränderungen des Plasmas und Kernes sind im Licht größer als in der Finsternis; alle diese Erscheinungen sind durch die photodyname Wirkung des Chinins bedingt.

4. Wenn Paramäcien, ehe man sie in Chininlösungen kultiviert, mit Arsensalzen behandelt werden, so sind dann diese Arsentiere viel widerstandsfähiger gegen Chinin. Diese Erscheinung dürfte wahrscheinlich durch die Neutralisierung der photodynamen Wirkungen durch das Arsen zu erklären sein.

Literaturverzeichnis.

Zur Ergänzung jener Arbeit: Über die Chininwirkung auf die Tierzelle. 1. Mitteilung. Arch. f. Protistenk. Bd. 59.

Neuschloss, S. (1917): Über die kombinierte Neosalvarsanchinin-Therapie bei tropischer Malaria und ihre pharmakodynamischen Grundlagen. Münch. med. Wochenschr. Bd. 64.

— (1917): Erfahrungen über die Kombination des Chinins mit verschiedenen Arsenverbindungen bei Malaria tropica. Pfl. Arch. f. Physiol. Bd. 64.

Schaffnit (1925): Zur Behandlung von Saatgut mit Reizchemikalien. Mitteil. der deutsch. Landwirtschaftsgesellschaft.

Traube u. Anodera (1914): Über Synergismus und Antagonismus von Arzneimitteln und Giften. Intern. Zeitschr. physik.-chem. Biol. Bd. 1.

Nach dem Erscheinen der I. Mitteilung meiner Chininarbeit hatte ich die Gelegenheit die Arbeit von P. Rona und E. Bloch: „Über die Wirkung des Chinins auf Invertase", Biochem. Zeitschr. Bd. 118 1921 zu lesen. In dieser beweisen die Autoren, daß die Chininwirkung überwiegend von der Wasserstoffionenkonzentration der Lösung abhängt, welche auf den Dissoziationszustand des Chininsalzes einwirkt. In bezug auf meine oligodyname Arbeit (Arch. f. Protistenk. Bd. 59 1927) will ich nur hinzufügen, daß, wenn schon der kleine Unterschied in der H-Ionenkonzentration von $p_H = 8 \cdot 38$ zu $p_H = 8 \cdot 37$ ausreichen soll, um bemerkbare Veränderungen in der Chininwirkung wahrzunehmen, so könnte man die Senkung in den Oligodynamenkurven A bei der Konz. 10^{-24} und das Steigen bei der Konz. 10^{-21} auf diese Weise erklären. Die folgenden Lösungen enthalten aber vermutlich sich minimal unterscheidende H-Ionenkonzentrationen, da immer dieselbe Lösung zur Herstellung der Chininverdünnungen benutzt wurde; in diesem Falle könnte also noch nicht ausreichend die oligodyname Wirkung erklärt werden. Jedenfalls will ich noch weitere Versuche in dieser Richtung unternehmen.

Dr. Feiler.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: Archiv für Protistenkunde

Jahr/Year: 1928

Band/Volume: 61_1928

Autor(en)/Author(s): Feiler Marie

Artikel/Article: Über die Chininwirkung auf die Tierzelle. 2. Mitteilung 119-132