(Aus dem pharmakol. Institute und der Poliklinik für Ohren-, Nasen- und Kehlkopfkrankheiten an der Universität zu Breslau.)

Beiträge zur Kenntniss der Wirkung des Chinins auf das Gehörorgan.

Erster Theil.

Sind die Wirkungen des Chinins am Gehörorgan auf Circulationsstörungen zurückzuführen?

Von

Dr. **K. Wittmaack.**

Unsere Kenntnisse über die Wirkung des Chinins auf das Gehörorgan stützen sich einerseits auf klinische Beobachtungen, andererseits auf experimentelle Untersuchungen am Menschen und am Thier.

So gross die Zahl der beobachteten Allgemeinintoxicationen mit Chinin ist, so zahlreiche die casuistischen Mittheilungen über Chinin-amaurose in der okulistischen Literatur auch sind, so spärlich ist die Zahl derjenigen Fälle, die vom otologischen Gesichtspunkte aus, wegen der bestehenden Störungen des Gehörorganes, genauer untersucht und beobachtet wurden. Ich sehe daher von einer genaueren Wiedergabe derjenigen Fälle, bei denen weder ein otoskopischer Befund erhoben, noch eine genauere Prüfung des Hörvermögens unternommen worden ist, ab, da sie für eine Erklärung der Wirkung des Chinins auf das Gehörorgan wenig Wert haben. Zu ihnen gehören, soweit ich habe ersehen können, sämtliche Fälle von vorübergehender Schwerhörigkeit. Die über die Betheiligung des Gehörorganes bei diesen Fällen gemachten Angaben beschränken sich lediglich darauf, festzustellen, dass eine oft gleichzeitig mit einer Sehstörung einsetzende Taubheit bezw. Schwerhörigkeit, verbunden mit Ohrensausen und Schwindel, sich einstellte. Diese ging in der Regel schon innerhalb einiger Stunden bis Tage vollständig zurück. Die zu Grunde liegende Vergiftung war in bei Weitem der Mehrzahl der Fälle eine acute. Zurückbleiben dauernder Schwerhörigkeit findet sich weit seltener erwähnt.

Zu den Fällen dauernder Schwerhörigkeit gehören die in der specialistischen Literatur beschriebenen, von otiatrischer Seite aus beobachteten Fälle.

Soweit ich aus der mir zugänglichen Literatur ersehen kann, berichtet zum ersten Mal Roosa¹⁾ über einen Fall von dauernder Schwerhörigkeit nach Gebrauch grosser Chinindosen. Der Patient kam indessen erst, nachdem die Schwerhörigkeit schon Jahre lang bestanden hatte, in Behandlung. Ihre Deutung erscheint daher zweifelhaft, da Complication mit recidivirender Otitis externa und altem eingedickten Cerumenalpfropf (? Otitis med. des quamativa?) vorlag und eine genaue Hörprüfung nicht angegeben wurde.

Kirchner²⁾ untersuchte — allerdings ebenfalls erst längere Zeit nach Einsetzen der Horstörung — Personen, die erklärten, von grossen Chiningaben taub geworden zu sein. Er fand hierbei wiederholt eine ausgesprochene Trübung des Trommelfelles mit weisser, sehnenartiger Verfärbung, die er als Residuen eines chronischen Entzündungsprocesses in der Paukenhöhle auffasste. Die Hörprüfung ergab Mangel der Perceptionsfähigkeit für eine auf die Kopfknochen aufgesetzte tonende Stimmgabel und ferner mangelhafte Perception für hohe Töne. Sie wies demnach auf eine gleichzeitige Labyrinthaffection hin. Deren Ursache sucht er in Entzündungsprocessen und hiernach zurückgebliebenen Veränderungen.

Schwabach³⁾ beschreibt einen Fall, den er mehrere Monate nach Eintritt der Schwerhörigkeit in Behandlung bekam. Die Horstörung hatte sich im Anschluss an eine nicht näher erkannte fieberhafte Affection entwickelt, zu deren Bekämpfung Chinin und Salicylpräparate verordnet worden waren. Er konnte eine combinirte Störung des schallleitenden (Veränderungen am Trommelfell) und des schallpercipirenden Apparates (Fehlen der Kopfknochenleitung, Herabsetzung der Perception für die hohen Töne) feststellen. Gleichzeitig bestand Ohrensausen, Schwindel und Schmerzen im Ohr. Die Erkrankung des schallleitenden Apparates besserte sich während der Behandlung, die des schallpercipirenden dagegen nicht.

Ueber einen ähnlichen Fall berichtet Schilling⁴⁾. Perron⁵⁾ untersuchte nach mehreren Jahren einen Patienten, der drei Jahre lang im Anschluss am Malaria mit grossen Chinindosen behandelt worden und allmählich unter gleichzeitig bestehendem Ohrensausen und Schwindel schwerhörig geworden war. Er schliesst aus dem Trommelfellbefund auf eine chronische Mittelohrerkrankung, stellte daneben aber, namentlich auf der stärker befallenen Seite, eine Labyrinthaffection fest. Angaben über eine genauere Hörprüfung fehlen. Die Behandlung war erfolglos.

1) Roosa, Transact. of the americ. otol. society. Fifth annual meeting 1872.

2) Kirchner, Ueber die Einwirkung von Chinin und Salicylsäure auf das Gehörorgan. Berliner klin. Wochenschr. 1881 Nr. 49.

3) Schwabach, Ueber bleibende Störungen im Gehörorgan nach Chinin- und Salicylsäuregebrauch. Deutsche medic. Wochenschr. 1884 Nr. 11.

4) Schilling, Münchener arztl. Intelligenzblatt 1883 Nr. 3.

5) Perron, Taubheit nach Chiningebrauch. Revue mens. de Laryng. etc. 1887 Nr. 11.

Einen weiteren Fall verdanken wir Dabney¹⁾. Durch Gebrauch einer einmaligen sehr grossen Chinindosis war vor fünf Jahren eine totale Taubheit hervorgerufen worden und nach deren Rückgang eine dauernde Schwerhörigkeit zurück geblieben. Auf Grund der Hörprüfung, der Intaktheit von Trommelfell und Tuben, halt Dabney das Labyrinth für den Sitz der Erkrankung.

Schliesslich berichtet noch Moos²⁾ über einen Fall chronischer Chininvergiftung, die vor fünf Jahren im Verlauf einer Malaria sich entwickelt hatte und zu dauernder Schwerhörigkeit und Ohrensausen geführt hatte. Die otoskopische Untersuchung (unveränderte Trommelfelle), ebenso wie die Hörprüfung (Rinnescher Versuch positiv, starke Herabsetzung der Perception durch Knochenleitung und der hohen Töne) deuteten auf eine Affection des inneren Ohres.

Ziehen wir aus den angeführten klinischen Beobachtungen das Resumé, so müssen wir bezüglich der Fälle vorübergehender Schwerhörigkeit sagen: die Entwicklung der Hörstörungen unter starken subjectiven Gehörsempfindungen und Schwindel, ihr fast apoplectiformes Einsetzen bei schweren Fällen, der Rückgang bis zu vollständiger Wiederherstellung des Hörvermögens, hier meist verbunden mit einer analogen, nachweislich auf eine Affektion der Retina zurückzuführenden Sehstörung, das alles weist entschieden auf eine Functionsstörung am inneren Ohre hin; wenn auch bei diesen Fällen keine genauere otologische Untersuchung hierfür als sicherer Beweis angeführt werden kann (vergl. z. B. Roberts³⁾, Gradenigo⁴⁾, Uhthoff⁵⁾ u. a.).

Hiermit stimmen die Ergebnisse der genauer otologisch untersuchten Fälle von dauernder Schwerhörigkeit nach Chininintoxication insofern überein, als bei ihnen allen eine Affection des innern Ohres festgestellt worden ist. Ihre Zahl ist allerdings im Verhältniss zur Zahl derjenigen Fälle, die nur von vorübergehenden Hörstörungen befallen wurden, recht klein. Gemeinsam ist diesen, dass sich die Hörstörung im Anschluss an längeren Gebrauch von grossen Chinindosen und im Gegensatz zum plötzlichen Einsetzen der vorübergehenden Schwerhörigkeit bei schwerer acuter Vergiftung

1) G. Dabney, Ein Fall von permanenter Taubheit, wahrscheinlich in Folge von Chinin. Zeitschr. f. Ohrenheilk. Bd. 22 S. 33.

2) Moos, Handbuch der Ohrenheilkunde, herausgeg. von Schwartze, Bd. 1 S. 599. 1892.

3) Roberts, Lancet 1895. (Therapeut. Monatshefte 1895 S. 633.)

4) Gradenigo, Handbuch der Ohrenheilkunde, herausgeg. von Schwartze, Bd. 2 S. 599. 1892.

5) Uhthoff, Berliner klin. Wochenschr. 1890 Nr. 25.

mehr allmählich entwickelt hat. Bei einer Anzahl dieser Patienten bestand gleichzeitig eine Erkrankung des Mittelohres. Wenn man indessen erwägt, dass die Untersuchung bei allen diesen Fällen erst längere Zeit nach der Vergiftung vorgenommen werden konnte, so ist der Beweis eines directen Zusammenhanges dieser Mittelohrerkrankung mit der Giftwirkung schwer mit Sicherheit zu erbringen. Es könnte sich sehr wohl um eine langsam progrediente chronische Mittelohrerkrankung gehandelt haben, die zur Zeit der Intoxication sich noch im Initialstadium befand, noch keine merklichen Hörstörungen verursachte und sich erst späterhin unabhängig von der durch die specifische Giftwirkung bedingten nervösen Schwerhörigkeit im Laufe der Jahre weiter entwickelte (Fälle von Perron, Kirchner).

Es könnte aber auch eine Complication der durch die Chininmedication bekämpften fieberhaften Erkrankung mit einem acuten Mittelohrleiden vorgelegen haben, die neben der durch Chininwirkung bedingten Labyrinthschwerhörigkeit eine als Residuum zu deutende Mittelohrschwerhörigkeit zurück liess (Fall von Schwabach). Ja, selbst der Einwand, dass auch die Affection des inneren Ohres nicht auf Chininwirkung zurückzuführen sei, sondern unabhängig von ihr sich entwickelt habe, lässt sich für keinen der beschriebenen Fälle sicher widerlegen, denn auch die nicht mit Mittelohraffection complicirten Fälle kamen erst längere Zeit nach Einsetzen der Schwerhörigkeit zur Beobachtung. Ein absolut einwandsfreier, d. h. kurz nach Einsetzen einer unzweifelhaft durch Chiningebrauch verursachten Hörstörung otologisch untersucht und dann für längere Zeit weiter beobachteter Fall existirt meines Wissens überhaupt nicht. Wir müssen daher aus den klinischen Beobachtungen schliessen, dass durch eine Chininintoxication zwar momentan erhebliche Hörstörungen, die sogar zur Bezeichnung Chinintaubheit Berechtigung geben, verursacht werden können, dass aber in der Regel ein vollständiger Ruckgang erfolgt, und dass das Zurückbleiben dauernder Schwerhörigkeit, falls diese überhaupt auf eine Chininwirkung zurückzuführen ist, als Ausnahme zu betrachten ist.

Der Sitz der Schwerhörigkeit ist im innern Ohre zu suchen.

Ueber die Art der die Hörstörungen bedingenden Veränderungen geben uns indessen unsere klinischen Beobachtungen direct keinen Aufschluss. Es fehlt sowohl eine genaue otoskopische Untersuchung einer im Höhestadium der Intoxication befindlichen Person, als auch

eine pathologisch-anatomische bezw. mikroskopische Untersuchung des Gehörorgans eines durch Chinin ertaubten bezw. der Intoxication erlegenen Individuums. Ueber den Sectionsbefund im Labyrinth eines nach Gebrauch von Natron salicyl ertaubten Mannes berichtet Mc. Bride¹⁾. Er fand in der Schnecke keine Veränderungen, dagegen war in den Bogengängen der perilymphatische Raum mit Bindegewebsbündeln in verschiedener Dicke erfüllt.

Ein Analogieschluss aus der der Sehstörung zu Grunde liegenden Ischämie der Retina auf eine gleiche Circulationsstörung des häutigen Labyrinthes erscheint immerhin nicht unberechtigt.

Weitere Aufklärungen konnten experimentelle Untersuchungen geben. Bei der Untersuchung am Menschen konnte meist in der Höhe der verabreichten Dosen lange nicht so weit gegangen werden, als dies bei der Mehrzahl der klinisch beobachteten Intoxicationen der Fall war.

Die ersten Untersuchungen dieser Art stammen von Roosa²⁾. Er fand bei drei Collegen, von denen zwei je 10, einer 15 Gran (0,9 g) Chinin nahmen, nach 1 bis 1½ Stunden Röthung des Gesichtes, der Ohrmuschel, besonders des Ohrläppchens, Vollsein und Singen im Ohre, sowie stärkere Injection der Hammergriffgefäße. Hieraus glaubt er sich zu dem Schluss berechtigt, dass analoge Verhältnisse im Labyrinth anzunehmen seien und demnach die spezifische Chininwirkung auf Hervorrufung einer Congestion beruhe. Diese Angaben Roosa's wurden indess durch die sorgfältigen Untersuchungen Guder's³⁾, die an zwölf Herren (meist Mediciner) vorgenommen wurden, widerlegt. Die verabreichte Dosis betrug in der Regel 1,0 g. Das Eintreten einer Hyperämie im äusseren Gehörgange und im Trommelfell, Injection der Hammergriffgefäße, konnten in keinem der Fälle, weder in der angegebenen Zeit, noch später wahrgenommen werden; im Gegentheil ging in fünf Fällen eine vor dem Versuche sichtbar gewesene leichte Injection der Hammergriffgefäße in der gegebenen Zeit zurück. Subjective Gehörsempfindungen (Rauschen, Sausen, Klingen) traten durchgängig nach 1 bis 1½ Stunden auf, während sich der ungünstige

1) Contrib. of the patholog. of the ear. Journ. of Anat. and Phys. vol. 4.

2) Roosa, Experiments concerning defects of Quinine upon the ear. Transactions of the american otological Society vol. 2 part. I. 1875.

3) Guder, Experimente über die Chininwirkung, insbesondere auf das gesunde menschliche Gehörorgan. Dissert. Berlin 1880.

Einfluss des Chinins auf das Gehörvermögen nach 2 bis 3 Stunden geltend machte. Die Hörstörungen gaben sich vor Allem in der Herabsetzung der Perceptionsfähigkeit für feinere Geräusche (Taschenuhr) zu erkennen, „deren Höhepunkt mit dem tiefsten Stand der Temperatur im äusseren Gehörgange zusammenfiel“. Hörbeeinträchtigungen und subjective Geräusche gingen nach und nach innerhalb von 12 Stunden vollständig zurück. Gleichzeitig stellten sich bei acht Versuchspersonen Schwindelerscheinungen ein.

Mit diesen Ergebnissen stimmen die von Ferreri¹⁾ an 30 weiblichen, wegen Malaria in Behandlung stehenden Kranken vorgenommenen Untersuchungen gut überein. Sie bilden in zweierlei Richtung eine werthvolle Ergänzung. Erstens hat Ferreri sich nicht gescheut, verhältnissmässig recht grosse Chinindosen (bis zu 3—4 g innerhalb von 2 Stunden!) zu verabreichen, die zu sehr deutlich nachweisbarer Beeinträchtigung des Hörvermögens führten. Sodann wurde bei allen Untersuchten eine eingehendere Hörprüfung vorgenommen. Letztere ergab neben einer mehr oder weniger starken Herabsetzung der Perceptionsfähigkeit für die Uhr eine beträchtliche Herabsetzung der Perceptionsfähigkeit für die hohen Töne und bei Zuleitung vom Knochen aus, dabei positiven Ausfall des Rinne'schen Versuches. Das Maximum der Hörstörung zeigte sich nach 4 Stunden. Ausserdem bestanden laute subjective Gehörsempfindungen und Betäubungsgefühl. Die Wirkung einer Chinindosis von 3—4 g innerhalb 2 Stunden übertraf die von 2 g nicht in entsprechender Weise, so dass also die maximale Giftwirkung auf das Ohr beobachtet wurde. Besonders hervorhebenswerth erscheint noch die Thatsache, dass es trotz wiederholter Verabreichung dieser Dosen keimale zu dauernden Hörstörungen kam, vielmehr sämmtliche Kranke wieder mit normalem Gehör entlassen wurden. Die Rückkehr des Hörvermögens erfolgte in der Regel innerhalb 24 Stunden nach Verabreichung der letzten Chinindosis.

Dasselbe Resultat erhielt Moos²⁾ in einem Versuche.

In etwas anderer Art experimentirte Schulz³⁾ an zehn jüngeren Medicinern. Er verabreichte das Chinin in sehr kleinen Dosen

1) Gherardo Ferreri, *Sulle sessioni dell' orecchio dovute alla malaria*. Firenze 1887.

2) Moos, a. a. O.

3) Schulz, Studien über die Wirkung des Chinins beim gesunden Menschen. Virchow's Archiv Bd. 109 S. 21.

(0,005 g. bis 0,01 g.) mehrere Wochen hindurch täglich bis zu einem Gesamtverbrauch von 0,2 g bis 0,3 g. Die hierbei beobachteten Störungen von Seiten des Gehörorganes waren verhältnissmässig gering. 6 mal wurde über meist nach wenigen Stunden wieder verschwundenes Ohrensausen geklagt; nur in einem Falle hielt dieses längere Zeit an, in der Regel am Abend wiederkehrend. Taubheitsgefühl, das eben so schnell wie das Ohrensausen zurück ging, wurde nur zwei Mal angegeben. Daneben wurden zuweilen Schmerzen stechender Art hinter dem Ohr und im Gehörgang angegeben. Trommelfelluntersuchungen und Hörprüfung wurden nicht vorgenommen.

Die experimentellen Untersuchungen am Menschen lehren uns, dass gröbere, auf entzündliche Prozesse hindeutende Veränderungen in der Paukenhöhle bei der Chininintoxication nicht constant nachzuweisen sind; denn selbst die Rooka'schen Beobachtung zugestanden, deutet sie doch nur auf leichte Circulationsstörungen hin, die zur Erklärung der intensiven Ohrgeräusche und der Herabsetzung des Hörvermögens, wie sie bei Chininintoxication beobachtet wird, nicht hinreichen. Sehen wir doch nach Manipulationen im Gehörgang (Ausspritzen von Cerumen u. s. w.) und vor Allem nach der Bougierung der Tuben zuweilen noch intensivere Röthungen am Trommelfell, ja sogar kleine Petechien auftreten, ohne dass irgend welche Hörstörungen sich einstellen. In Uebereinstimmung mit den klinischen Beobachtungen deuten auch die experimentellen Untersuchungen am Menschen auf eine Störung im inneren Ohre hin. Besonders hervorzuheben ist, dass diese, wie es auch in der Regel bei den klinisch beobachteten Chininintoxicationen der Fall war, innerhalb verhältnissmässig kurzer Zeit (24 Stunden bis wenige Tage) vollständig zurück zu gehen pflegt, trotz Anwendung so grosser Dosen, dass die maximale Giftwirkung auf das Ohr erzielt wurde (Ferreri). Sie dienen somit zu einer Unterstützung der Einwände, die gegen die Beweiskraft der Fälle von dauernder Schwerhörigkeit nach Chiningebrauch erhoben werden mussten. Ueber die Art der zu Grunde liegenden Veränderungen geben sie uns, ebensowenig wie die klinischen Beobachtungen, Aufklärung. Der Schluss Rooka's aus der von ihm beobachteten Hyperämie der Paukenhöhle, deren regelmässiges Vorhandensein, wie gesagt, von späteren Untersuchern nicht bestätigt worden ist, auf einen Congestionszustand im Labyrinth erscheint nicht gerechtfertigt.

Bei dem Versuch, durch Experimente am Thier etwa der Hörstörung zu Grunde liegende pathologisch-anatomische Veränderungen aufzufinden, muss man sich von vornherein darüber klar sein, dass der Thierversuch nur als Ergänzung zur klinischen Beobachtung und experimentellen Vergiftung am Menschen dienen kann, und dass die etwa gefundenen Veränderungen mit Vorsicht und nur insoweit verwerthbar sind, als sie mit den klinischen Beobachtungen am Menschen überein stimmen. Der Nachweis einer durch das Chinin verursachten entsprechenden Hörstörung beim Thier ist — höchstens mit Ausnahme der Hunde und Affen — sehr schwierig, ja fast unmöglich. Auch muss, da beim Menschen Störungen von Seiten des Gehörorganes constant auftreten, falls die dargereichten Dosen nicht allzu klein blieben, ein ebenso constantes Vorkommen der etwa beim Thier sich findenden Veränderungen gefordert werden, wenn sie zur Erklärung für die angenommene Hörstörung verwerthet werden sollen. Das gilt jedenfalls, wenn ein analoges Verhalten des thierischen Gehörorganes vorausgesetzt wird: kommen doch beim Thiere in der Regel sehr hohe, ja tödtliche Dosen zur Anwendung.

Die ersten experimentellen Untersuchungen am Thier stammen von Kirchner¹⁾. Er vergiftete Kaninchen, Katzen, Hunde, Meerschweinchen und Mäuse mit grossen, meist tödtlichen Chinindosen. Sie wurden den Kaninchen, Katzen und Hunden durch die Schlundsonde, den Meerschweinchen und Mäusen durch subcutane Injection applicirt. Während die Hunde, Katzen, Mäuse und Meerschweinchen den verabreichten grossen Dosen innerhalb kurzer Zeit erlagen, zeigten sich die Kaninchen selbst verhältnissmässig grossen Dosen von 1,5 g Chinin muriat. gegenüber resistent. Sie wurden nach achttägiger Fütterung getödtet, doch fehlen leider Angaben darüber, auf welche Art dies erfolgte. Kirchner beschränkte sich zunächst nur auf makroskopische Untersuchung der herausgenommenen Schläfenbeine. Er fand hierbei bei sämmtlichen Thieren gleiche Veränderungen: Hyperämie und Ecchymosen der Paukenhöhlenschleimhaut; letztere indessen, wie er selbst hervorhebt, nicht regelmässig auf beiden Seiten; ausserdem konnte er „einige Male“ bei Hunden lebhaftes Röthung und ein stark gefülltes, geschlängeltes Gefäss in der ersten Schneckenwindung beobachten. Er schliesst

1) Kirchner, a. a. O.

hieraus, „dass das Chinin an wichtigen Theilen des Gehörorganes Veränderungen hervorzurufen vermag, die das Hörvermögen nicht bloss hochgradig benachtheiligen, sondern auch gänzlich zerstören können. Die Betheiligung des inneren Ohres — des Labyrinthes — in seiner Gesamtheit an dem hyperämischen Zustande, der besonders in der Paukenhöhle stark ausgeprägt ist und zu Hämorrhagien führen kann, wird für längere Zeit nicht ohne schwere Schädigung der Endausbreitungen des Nervus acusticus ertragen werden“. In Ergänzung dieser Untersuchungen berichtet er noch in einer späteren Mittheilung ¹⁾ über die mikroskopische Untersuchung der Gehörorgane der mit Chinin gefütterten Thiere. Sie hat ergeben: „Dass sowohl in der Schnecke als auch in den halbzirkelförmigen Canalen ausser bedeutender Füllung der Blutgefässe auch Extravasate an verschiedenen Stellen nachgewiesen werden konnten“.

Analoge Resultate erhielt Ferreri ²⁾, der Katzen durch subcutane Injectionen von salzsaurem Chinin tödtete und die unmittelbar post mortem entnommenen Schläfenbeine mikroskopisch in Serienschnitten untersuchte. Er gibt an, fast constante Blutungen im Labyrinth und im Stamme des Nerv. acusticus gefunden zu haben.

Hierdurch schien die Annahme Roosa's von einem Congestionszustande im Labyrinth eine neue wichtige Stütze gefunden zu haben. Es erscheint an sich zwar ganz plausibel, die in der Mehrzahl der Fälle schnell vorübergehende Schwerhörigkeit bei Chininintoxication auf eine einfache Hyperämie des Labyrinthes zurückzuführen, und für diejenigen wenigen Fälle, bei denen bleibende Störungen restiren, eine so erhebliche Steigerung, auf Grund irgend einer Prädisposition, anzunehmen, dass es zu kleinen Zerreissungen der feinen Gefässwände und somit zu kleinen Hämorrhagien kommt. Die Resorption und Organisation der Hämorrhagien würden dann zu den bleibenden Veränderungen führen können, die von Kirchner, Schwabach und Anderen als Ursache der bleibenden Gehörsstörungen angeschuldigt werden. Immerhin sind gegen die Annahme, dass diese beschriebenen hyperämischen Zustände und die gefundenen Hämorrhagien auf eine specifische Chininwirkung zurückzuführen sind, verschiedene Bedenken zu erheben.

1) Kirchner, Extravasate im Labyrinth durch Chinin- und Salicylwirkung. Monatsschr. f. Ohrenheilk. 1883 Nr. 5.

2) Gherardo Ferreri, Le emorragie dell' orecchio interno. Archivio Italiano di otologia etc. Bd. 12 H. 4. 1902.

Schon Jacoby¹⁾ machte bei der Besprechung der Kirchner'schen Arbeit darauf aufmerksam, dass es zweifelhaft bliebe, ob die sehr ausgesprochenen Suffocationerscheinungen, unter denen die mit Chinin vergifteten Thiere zu Grunde gehen, oder das Chinin selbst als Ursache der gefundenen Hyperämie bezw. Blutungen anzusprechen seien. Aehnliche Bedenken erhoben Moos²⁾ und Gradenigo³⁾.

Nun hat zwar Grunert⁴⁾ den Versuch gemacht, diese Bedenken zu entkräften. Er tödtete eine Taube und eine Maus durch Strangulation und untersuchte die Schläfenbeine dieser beiden Thiere mikroskopisch in Serienschnitten. Er fand ebenso wie Kirchner Hyperämie und reichliche Blutergüsse in der Paukenhöhle; ja sogar in den perilymphatischen Räumen des Labyrinthes und in der Scala tympani konnte er ausgedehnte Blutextravasate nachweisen. Da es ihm indessen nicht gelungen war, experimentell durch Suffocation Blutergüsse auch in den endolymphatischen Räumen des Gehörorganes zu erzeugen, wie sie Kirchner erzielt hatte, hält er es trotzdem für wahrscheinlich, dass die von Kirchner nachgewiesenen Blutungen in den Ductus cochlearis hinein einer spezifischen Giftwirkung zuzuschreiben seien.

Wenn man aber bedenkt, dass Grunert nur zwei Thiere untersuchte, Kirchner aber diese Blutungen in die endolymphatischen Räume offenbar nur vereinzelt gefunden hat, so kann man die Grunert'schen Befunde mit ebensoviel Recht gegen als für die Kirchner'schen Schlussfolgerungen verwerthen.

Das Gleiche gilt von den Untersuchungen Ferreri's. Scheint ihr erster Theil eine Bestätigung der Kirchner'schen Befunde zu geben, so gibt der zweite Theil einen Beweis für die Berechtigung des oben erwähnten Einwandes, denn in ihm weist er nach, dass beim Suffocationstod genau die gleichen Veränderungen im Labyrinth und Akustikus zu finden sind wie bei Chinintoxication. Dass er die Blutungen im Labyrinth nach Chinintoxication so auffallend constant fand, würde dann damit zu erklären sein, dass gerade bei Katzen die Vergiftungserscheinungen sehr schwere und die Respirationsstörungen während der Agone sehr ausgesprochen sind.

1) Jacoby, Archiv f. Ohrenheilk. Bd. 18 S. 305.

2) Moos, a. a. O.

3) Gradenigo, a. a. O.

4) Grunert, Zur Kritik der thierexperimentellen Ergebnisse Kirchner's u. s. w. Archiv f. Ohrenheilk. Bd. 45 S. 161 ff.

Der zweite Einwand stützt sich auf den Widerspruch zwischen den Sektionsbefunden Kirchner's in der Paukenhöhle und den otoskopischen Befunden, die bei den experimentell mit Chinin vergifteten Personen erhoben wurden. Eine Blutung ist hierbei niemals beobachtet worden, und die Beobachtung einer Injection der Hammergriffgefäße durch Róosa hat von anderer Seite keine Bestätigung gefunden.

Auch mit den Veränderungen an der Retina, die der Hörstörung analoge Störungen des Sehvermögens bedingen, sind die Kirchner'schen Befunde nicht vereinbar. Dass hier regelmässig eine ausgesprochene Anämie der Netzhaut vorhanden ist, ist zweifellos. Blutungen in der Netzhaut selbst sind meines Wissens klinisch niemals gefunden worden. Auch hierauf hin angestellte experimentelle Untersuchungen sind negativ ausgefallen, (Ulrich¹⁾ . . .

. . . Uhthoff²⁾ schreibt: „Acute Entzündungsprocesse oder Blutergüsse in den Opticusstämmen oder stärkere Blutungen resp. seröse Ergüsse in die Sehnervenscheidenräume mit Strangulation des Sehnerven dürften für die Erklärung der Chininamblyopie nicht in Betracht kommen.“ Vorkommen von Blutungen in der Retina finde ich nicht erwähnt.

Schliesslich erscheint auch vom allgemeinen pharmakologischen Standpunkte aus die Annahme, dass das Chinin durch spezifische Giftwirkung im Stande sei, Blutungen hervorzurufen, nicht erklärlich, da sonst eine blutungerzeugende Wirkung des Chinins bei Thieren niemals zu beobachten ist.

Wo beim Menschen derartige Störungen beschrieben wurden, handelte es sich in der Regel um kranke oder in ihrem allgemeinen Ernährungszustand stark beeinträchtigte Individuen.

Während also auf Grund der klinischen Beobachtungen und experimentellen Untersuchungen am Menschen als feststehend angesehen werden muss, dass der Sitz der bei Chininintoxicationen auftretenden Hörstörungen im Labyrinth gelegen ist, ist über die Art der zu Grunde liegenden Veränderungen noch keine Klarheit geschaffen. Vielmehr stehen sich hier zwei Anschauungen gegenüber,

1) Ulrich, Ueber Netzhautblutungen bei Anämie etc. v. Graefe' Archiv f. Ophthalm. Bd. 33 H. 2 S. 1.

2) Uhthoff, Ueber die Augenstorungen bei Vergiftungen. Graefe-Saemisch, Handbuch d. Augenheilk. 2. Aufl. Bd. 11 Cap. 22 Th. 2.

von denen die eine nach Analogie mit den der Sehestörung zu Grunde liegenden Circulationsstörungen eine Anämie der häutigen Theile des Labyrinthes annimmt, während die andere auf Grund der Kirchner'schen Untersuchungen eine Hyperämie, die in besonders schweren Fällen sogar zu Blutaustritten und entzündlichen Veränderungen führen könne, als Ursache für die Hörstörung anruft.

Eine Nachprüfung der Kirchner'schen Untersuchung erschien demnach als wünschenswerth; eine solche habe ich, einer Anregung meines Chefs, Herrn Prof. Kummel, folgend, unternommen.

Ich habe eine grosse Anzahl von Thieren (Kaninchen, Katzen, Meerschweinchen) in ähnlicher Weise, wie dies Kirchner angibt, sei es durch Application der Schlundsonde, sei es durch subcutane Injection mit Chininum muriat., vergiftet. Ein Theil erhielt grosse, oft schon nach erstmaliger Application, sonst in der Regel nach zwei- bis dreimaliger Wiederholung tödtliche Dosen, ein anderer Theil ca. acht Tage hindurch kleinere Dosen, die bei einmaliger Application niemals tödtlich waren und kaum merkliche Vergiftungserscheinungen hervorriefen. Bei diesen Thieren erfolgte der Tod oft ganz unerwartet, meist sehr kurze Zeit nach Application der letzten Dosis. Die Empfindlichkeit der einzelnen Thiere gegenüber dem Gifte schwankt in weiten Grenzen; während z. B. im Allgemeinen 1,0 g Chinin. muriat. per Schlundsonde von Kaninchen meist noch überstanden wurde, trat einmal schon nach 0,5 g der Exitus ein. Bei subcutaner Injection war die tödtliche Dosis durchschnittlich etwas geringer. Zur Verabreichung durch die Schlundsonde wurde das Gift mit Gummiarabicum verrieben. Nach der subcutanen Injection kam es bei einigen Meerschweinchen, im Allgemeinen aber sehr selten, an der Injectionsstelle zur Bildung eines kleinen Abscesses, falls die Tiere noch einige Tage am Leben blieben.

Die Vergiftungserscheinungen, unter denen die Thiere zu Grunde gingen, waren die gleichen, wie sie Kirchner beschreibt. Die ersten Erscheinungen beginnen in der Regel $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ Stunde nach Application des Giftes damit, dass das Thier anfängt, taumelnde Bewegungen zu machen und beim Versuch zu laufen, hin und her schwankt. Dann macht sich in der Regel zuerst die lähmende Wirkung an den vorderen Extremitäten bemerkbar, so dass das Thier jetzt in ganz charakteristischer Haltung bei weit gespreizten Vorderbeinen mit dem Brustkorb aufliegt. Die Pupillen zeigen eine deutliche Erweiterung, und die Cornealreflexe werden schwächer.

Allmählich sieht man auch die hinteren Extremitäten versagen. Jetzt folgen eine Zeit hindurch, anfangs noch mit Erfolg, dann vergeblich ausgeführte Aufrichtungsversuche, bis das Thier schliesslich auf der Seite liegen bleibt mit muhsamer, vertiefter und stark beschleunigter Respiration. Die Pupillen sind jetzt maximal erweitert, Cornealreflexe und sämtliche andere Reflexe gänzlich erloschen. Bei Kaninchen erfolgt in der Regel sehr bald, nach kurzem Opisthotonus und Streckkrämpfen der Extremitäten und nach einigen schnappenden Athmungsbewegungen der Exitus. Bei den Meerschweinchen und Katzen dagegen können, falls die verabreichte Dosis die eben tödtliche nicht zu sehr übertrifft, Opisthotonus und Streckkrämpfe Stunden lang anhalten, in kurzen, regelmässigen Intervallen wiederkehrend, bis sie dann allmählich aufhören und der Tod in gleicher Weise wie bei den Kaninchen erfolgt. Bei Katzen stellt sich ausserdem schon kurz nach der Application des Giftes unter klaglichem Geschrei eine sehr starke Salivation und auch Erbrechen ein. Die längere Zeit hindurch mit kleinen Dosen gefütterten Thiere gehen unter ähnlichen, aber meist längst nicht so intensiven Erscheinungen zu Grunde. Einige Thiere erlagen nach verhältnissmässig langer Zeit noch nachträglich der Vergiftung, nachdem sie sich anscheinend schon wieder etwas erholt hatten; sie wurden morgens todt aufgefunden.

Eine Hörstörung bei den vergifteten Thieren festzustellen, stiess auf sehr grosse Schwierigkeiten. Dass bei den mit grossen Dosen vergifteten Thieren auf der Höhe der Intoxication mit Erlöschen der Reflexerregbarkeit auch die Reaction auf akustische Reize schwand, beweist nicht das Vorhandensein einer auf Alteration des Gehörorganes zurückzuführenden Schwerhörigkeit bzw. Taubheit. Bei den mit kleinen Dosen während langer Zeit vergifteten Thieren hatte ich zwar zuweilen, namentlich bei Meerschweinchen, den Eindruck, als ob die Reaction auf akustische Reize (schrille Pöffe, Zusammenschlagen zweier Schüssel u. dgl.) nicht mehr so prompt erfolgte wie zuvor. Doch war sie niemals völlig erloschen, so dass ich hierauf keinen grossen Werth legen möchte, da Täuschungen hierbei nicht ausgeschlossen sind. Einmal glaubte ich bei einer Katze eine Ueberempfindlichkeit gegen akustische Reize feststellen zu können.

Die Untersuchung der möglichst bald nach dem Tode herausgenommenen Schläfenbeine erfolgte mikroskopisch nach Anlegung von Serienschnitten.

Sie wurden in Müller-Formalinlösung fixirt, in Salpetersäure-Formalinlösung entkalkt, ausgewaschen, in steigendem Alkohol gehärtet und in Celloidin eingebettet. Die Färbung der angefertigten Serienschnitte erfolgte mit Hamatoxilin-Eosin, und auch nach van Gieson.

Schon die Untersuchung der Schläfenbeine des ersten Versuchstieres machte mich auf einen Umstand aufmerksam, der zu groben Täuschungen Veranlassung geben kann und den Kirchner bei der Beurtheilung seiner Befunde nicht berücksichtigt zu haben scheint.

Der Versuch war folgender:

Kaninchen, 1700 g schwer. 21. October 1901. 0,8 g Chinin. mur. per Schlundsonde, zeigt hiernach massig schwere Vergiftungserscheinungen, erholt sich nach ca. 1 Stunde wieder.

22. October 1901. 1,0 g Chinin. mur. per Schlundsonde. Exitus nach 40 Minuten unter schweren Vergiftungserscheinungen, wie sie oben beschrieben. Eine auf der Höhe der Vergiftungserscheinungen vorgenommene Besichtigung des Trommelfelles konnte an ihm keine Injection nachweisen.

Allgemeinsection: Kleine Petechien am Endokard und der Pleura, sonst nirgends Blutungen.

Schläfenbeine, beiderseits gleicher Befund: Zahlreiche frische kleine Blutungen in der Paukenhohlenschleimhaut, erweiterte Gefässe, daneben aufgelagertes Blut an der Stelle, wo die Paukenhöhle vor der Fixirung eröffnet war. Im Labyrinth an mehreren Stellen aufgelagertes Blut so: in der Scala tympani, am Boden des Vestibulums, theilweise auch in den endolymphatischen Räumen, die am Boden des Vestibulums sich eröffnet erwiesen. Unzweifelhaft im Gewebe selbst liegende kleine Blutungen, analog denen in der Paukenhohlenschleimhaut, sind im Labyrinth nicht aufzufinden.

In diesem Versuch hatte ich, ausgehend von dem Gedanken, eine bessere Fixirung zu ermöglichen, bevor ich die Schläfenbeine in die Fixirungsflüssigkeit einlegte, durch Wegnahme eines Theiles der Promontorialwand das Labyrinth eröffnet; der Versuch zeigt deutlich, dass es in diesem Falle ausserordentlich schwer, geradezu unmöglich war, mit Sicherheit zu entscheiden, ob die gefundenen Blutanhäufungen ihre Entstehung Blutaustritten verdanken, die erst während der Eröffnung der Labyrinthkapsel, bei der eine Zerreissung der häutigen Wand des Labyrinthes nicht vermeidbar ist, zu Stande gekommen sind oder ob es sich thatsächlich um intra vitam entstandene Blutung handele. Denn ein wesentlicher Unterschied der post mortem entstandenen Blutansammlungen von einer intravitalem Blutung in der Anordnung der Blutkörperchen zu einander (Geldrollenbildung u. dgl.), sowie in dem Aussehen der einzelnen Blutkörperchen selbst (Degenerationsformen) ist kaum zu erwarten, wenn man bedenkt, dass die

Schläfenbeine in der Regel lebenswarm, unmittelbar post mortem fixirt wurden. Der wichtigste Punkt scheint mir der zu sein, dass wir für die Annahme einer intravitalen Blutung die Lagerung der Blutkörperchen, wenigstens theilweise, im Gewebe selbst verlangen müssen. Das war auch bei den Blutungen in der Paukenhöhlenschleimhaut der Fall; dagegen ist mir für reine Auflagerungen bei völliger Intactheit des unterliegenden Gewebes, sei es nun der Paukenhöhlenschleimhaut oder des häutigen Labyrinths, die Annahme einer post mortalen Entstehung wahrscheinlicher.

So kann man sich denn auch beim Anblick der von Kirchner¹⁾ gegebenen Abbildungen des Eindrucks nicht erwehren, dass es sich hier sehr wohl um reine Blutauflagerungen handeln könne. Auch spricht der Nachweis, dass das Blut aus einem grosseren Gefässe stammt, entschieden gegen eine intra vitam und für eine post mortal entstandene Blutansammlung, denn im ersteren Falle wäre es viel wahrscheinlicher, dass es sich um capilläre Blutungen oder mindestens um Blutungen aus kleinen, zartwandigen Gefässen handeln würde. Ich habe daher in den folgenden Versuchsprotokollen von einer Erwähnung unzweifelhaft aufgelagerter Blutungen auf intacter Paukenhöhlenschleimhaut, wie sie sich sehr häufig in der Umgebung der Stelle finden, an der diese, theils unabsichtlich, theils auch absichtlich, eröffnet worden war, abgesehen. Um aber das nachträgliche Hineingerathen von Blut in das Labyrinth zu vermeiden, habe ich von einer der Fixirung vorhergehenden Eröffnung desselben abgestanden. Die weiteren Versuche fielen nun folgendermassen aus:

I. Durch ein- bzw. mehrmalige Application grosser Chinindosen getödtete Thiere.

1. Kaninchen, 1500 g schwer. 21. October 1901. 0,8 g Chinin. mur. per Schlundsonde: bald leichte Vergiftungserscheinungen. — 22. October 1901. 1,0 g Chinin. mur. per Schlundsonde: massig schwere Vergiftungserscheinungen, erholt sich indessen wieder. Keine Injection am Trommelfell. — 23. October 1901. Erscheint noch nicht wieder völlig munter. 0,8 g Chinin. mur. per Schlundsonde; schwere Vergiftungserscheinungen, denen das Thier schon nach $\frac{1}{4}$ Stunde erliegt.

Allgemeinsection: Kleine Petechien an Pleura und Endokard, sonst nirgends Blutungen.

Schläfenbein: Beiderseits kleine Hamorrhagien der Paukenhöhlenschleimhaut; erweiterte Gefässe im linken Schläfenbein, ausserdem ziemlich reichliche

1) Kirchner, a. a. O.

Blutansammlung am Boden des Vestibulums, hereinreichend bis in die Scala vestibuli der Schnecke. Diese Blutansammlung ist frei in den perilymphathischen Räumen gelegen, während das hautige Labyrinth völlig intact erscheint. Bei ihrer Verfolgung durch die einzelnen Serienschnitte hindurch zeigt sich, dass sie an der Einmündungsstelle einer grösseren Knochenvene ihren Anfang nimmt. Rechtes Labyrinth intact.

2. Katze, 2100 g schwer. 23. October 1901. 1,0 g Chinin. mur. per Schlundsonde, ca. 2 Stunden lang anhaltende, schwere Vergiftungserscheinungen, von denen das Thier sich indessen allmählich wieder erholt. Trommelfell zeigt keine Injection. Einige Stunden nachher deutlich gesteigerte Reflexerregbarkeit. — 24. October 1901. Das Thier erscheint noch nicht wieder völlig erholt, hat schlecht gefressen. 0,5 g Chinin. mur. per Schlundsonde. Schon nach 20 Minuten Einsetzen schwerer Vergiftungserscheinungen, nach 50 Minuten Einsetzen intensiver, an Strychninintoxication erinnernder Krämpfe, die eine ganze Stunde anhalten, dann erfolgt Exitus in der beschriebenen Weise. Injection am Trommelfell war auf der Höhe der Vergiftung nicht nachzuweisen.

Allgemeinsection: Petechien an Pleura und Endokard, sonst nirgends Blutungen.

Schläfenbeine: Beiderseits, aber sehr vereinzelt, kleine Hamorrhagien der Paukenhohlenschleimhaut.

Linkes Labyrinth: Neben stark gefüllten Gefassen in der Paukenhohlenschleimhaut stark gefülltes Gefäss im Vestibulum; anscheinend eine Blutung im Akustikusstamme. Bei Verfolgung der Serienschnitte zeigt sich, dass das Blut einem an der Durchtrennungsstelle des Nerv. acusticus mit durchschnittenen grösseren Gefäss entstammt.

Rechtes Labyrinth: An der Einmündungsstelle des Aquaeductus cochleae geringe Anhaufung von völlig frei in den perilymphathischen Räumen liegenden rothen Blutkörperchen.

3. Meerschweinchen, 380 g schwer. 15. November 1901. 0,1 g Chinin. mur. subcutan. Schon nach 10 Minuten Einsetzen der Vergiftungserscheinungen, die sich nach 30 Minuten bis zum Einsetzen von Krämpfen wie bei dem zweiten Versuchsthier steigern, ca. 40 Minuten anhaltend. Dann erfolgt sehr bald der Exitus.

Allgemeinsection: Petechien in Pleura und Endokard, sonst nirgends Blutungen.

Schläfenbein: Beiderseits kleine Hamorrhagien in der Paukenhohlenschleimhaut und Hyperämie derselben.

Links: Anscheinend eine Blutung im Akustikus, doch lässt sich bei Verfolgung der Serien feststellen, dass das Blut aus einem grösseren, am centralen Stumpf des Akustikusstammes durchschnittenen Gefässe stammt. Labyrinth beiderseits intact.

4. Katze, 2500 g schwer. 28. November 1901. 0,5 g Chinin. mur. per Schlundsonde; leichte Vergiftungserscheinungen. — 5. December 1901 0,8 g Chinin. mur. per Schlundsonde. Massig schwere Vergiftungserscheinungen, erholt sich wieder. Trommelfell ohne Injection. — 6. December 1901. Erscheint noch sehr apathisch,

reagirt auf laute akustische Reize sehr träge. — 13. December 1901. Erscheint wieder völlig erholt und reagirt gut. 1,0 g Chinin. mur. per Schlundsonde; noch etwas intensivere Wirkung wie am 5. December; erholt sich auch diesmal wieder. — 18. December 1901. Chinin. mur. 0,5 g subcutan. Hiernach Einsetzen schwerer Vergiftungserscheinungen, die indessen an Intensität wesentlich geringer sind als die des zweiten Versuchstieres und bald in ein Stadium völliger Somnolenz mit völliger Reflexlosigkeit übergehen. Nach ca. 1 Stunde tritt unter allmählich schwächer werdender Respiration der Exitus ein.

Allgemeinsection: Keine Blutungen, auch nicht in Pleura und Endokard, auch keine alteren Herde!

Schlafenbeine: Nur linkerseits einige kleine Hamorrhagien der Paukenhöhlenschleimhaut. Labyrinth beiderseits intact.

5. Kaninchen, 1350 g schwer. 9. Januar 1902. 1,0 g Chinin. mur. subcutan. Ziemlich schwere Vergiftungserscheinungen, von denen es sich am Abend anscheinend schon wieder erholt hatte. — Am 10. Januar 1902 morgens todt aufgefunden.

Allgemeinsection: Einige Petechien an der Pleura, sonst keine Blutungen.

Schlafenbein: Beiderseits chronische Mittelohreiterung, rechts mit Betheiligung des Labyrinthes. Nirgends Blutungen, weder im Mittelohr noch im Labyrinth.

6. Meerschweinchen, 410 g schwer. 15. Januar 1902. 0,01 g Chinin. mur. subcutan. Sehr schwere Vergiftungserscheinungen mit Krämpfen, von denen es sich am Abend schon wieder etwas erholt hatte; trotzdem Exitus während der Nacht.

Allgemeinsection: Petechien in Pleura und Endokard, sonst nirgends Blutungen.

Schlafenbeine: Beiderseits kleine Hamorrhagien der Paukenhöhlenschleimhaut und Hyperämie derselben. Beiderseits intactes Labyrinth; linkerseits sehr stark gefüllte Gefässe in der Schnecke.

7. Meerschweinchen, 460 g schwer. 10. Februar 1902. 0,1 g Chinin. mur. subcutan. Sehr schwere Vergiftungserscheinungen. Verhalten wie beim sechsten Versuchsthier.

Allgemeinsection: Kleine Petechien in Pleura und Endokard, sonst nirgends Blutungen.

Schlafenbeine: Beiderseits kleine und nur recht vereinzelte Hamorrhagien und Hyperämie der Paukenhöhlenschleimhaut. Labyrinth intact.

8. Kaninchen, 1100 g schwer. 6. November 1901. 0,5 g Chinin. mur. subcutan. Keine auffälligen Vergiftungserscheinungen. — 7. November 1901. Morgens todt aufgefunden.

Allgemeinsection: Pneumonische Infiltrate beider Oberlappen. Petechien in Pleura und Endokard, sonst nirgends Blutungen.

Schlafenbeine: Nirgends Blutungen oder auffällige Hyperämie. Labyrinth beiderseits intact.

II. Durch längere Zeit hindurch täglich verabreichte, kleinere Dosen vergiftete Thiere.

1. Kaninchen, 1200 g schwer. 7. November 1901. 0,5 g Chinin. mur. per Schlundsonde; leichte Vergiftungserscheinungen, erholt sich indessen wieder. — 8. November und 9. November 1901. 0,5 g Chinin. mur.; etwas deutlichere Vergiftungserscheinungen, von denen es sich wieder erholt. Keine Injection am Trommelfell. — 10. November 1901. 0,5 g Chinin mur. Verhalten wie am 9. November 1901. — 11. November 1901. 0,5 g Chinin. mur. Kurz danach erfolgte unter verhältnissmässig schweren Vergiftungserscheinungen schnell der Exitus.

Allgemeinsection: Reichliche Petechien in der Pleura.

Schlafenbeine: Beiderseits ziemlich reichliche kleine Hamorrhagien in der Paukenhohlenschleimhaut, daneben stark gefüllte Gefasse, auch im Labyrinth.

Rechts: In den perilymphathischen Räumen der Scala vestibuli der letzten Schneckenwindung geringe Anhaufung völlig freiliegender rother Blutkörperchen, ohne Zerreissung der Wandung des Ductus cochlearis.

Links intactes Labyrinth.

2. Kaninchen, 2150 g schwer. — 25. October 1901. 0,5 g Chinin. mur. per Schlundsonde; nur leichte Vergiftungserscheinungen. Trommelfelle ohne Injection. — 26. October 1901. 0,5 g Chinin. mur. — 28. October 1901. 0,5 g Chinin. mur. — 29. October 1901. 0,5 g Chinin. mur. — 31. October 1901. 0,5 g Chinin. mur. Wirft vier nicht ausgetragene, aber noch lebende Junge. — 1. November 1901. 0,5 g Chinin. mur., ebenso am 2. und 3. November. Gewicht 1 kg 530 g. — 5. November 1901. 0,5 g Chinin. mur., erscheint jetzt sehr ruhig, haart stark, frisst schlecht. — 6. November 1901. Morgens todt aufgefunden.

Allgemeinsection: Hypostasen in den Unterlappen der Lunge. Kleine Hamorrhagien in Pleura und Endokard. Sonst nirgends Blutungen.

Schlafenbeine: Beiderseits nur einige stark gefüllt erscheinende Gefasse. Nirgends Blutungen. Labyrinth beiderseits intact.

3. Meerschweinschen, 450 g schwer. 7. November 1901. 0,5 g Chinin. mur. subcutan. Hiernach ausgesprochene Vergiftungserscheinungen; erholt sich indessen wieder. — 9. November 1901. 0,05 g Chinin. mur. subcutan, ebenso am 11. und 12. November, gefolgt von sehr leichten Vergiftungserscheinungen. — 14. bis 16. November taglich 0,05 g Chinin. mur.; erscheint nicht mehr völlig so munter wie vorher, verhält sich ruhiger, frisst schlechter. — 18. November 1901. 0,05 g Chinin. mur. — 19. November 1901. 0,1 g Chinin. mur.; nach 20 Minuten schwere Vergiftungserscheinungen, längere Zeit anhaltend, doch scheint es sich am Abend schon wieder etwas erholt zu haben. Morgens todt aufgefunden.

Allgemeinsection: Vereinzelte Petechien in Pleura und Endokard. Sonst nirgends Blutungen.

Schlafenbeine: Beiderseits vereinzelte kleine Blutungen der Paukenhohlenschleimhaut, vereinzelt auch stark gefüllte Gefasse. Labyrinth völlig intact.

4. Meerschweinchen, 390 g schwer. 28. November 1901. 0,05 g Chinin. mur. subcutan; nur leichte Vergiftungserscheinungen. — 29. November 1901 bis

1. December je 0,05 g Chinin. mur. subcutan; sitzt auffallend ruhig, frisst schlechter. — 6. December 1901. 0,05 g Chinin. mur.; leichte Vergiftungserscheinungen. — 7. December 1901. Morgens todt aufgefunden.

Allgemeinsection: Keine Petechien in Pleura und Endokard; beginnende eitrige Peritonitis, nirgends Blutungen.

Schlafenbeine: Nirgends Blutungen in der Paukenhöhlenschleimhaut Labyrinth intact.

Ich hebe hervor, dass die angeführten Versuchsprotokolle in wesentlich abgekürzter Form wiedergegeben worden sind, und dass nur die wichtigsten Punkte aus den einzelnen Versuchsreihen erwähnt wurden. Eine etwas stärkere Füllung der einzelnen Gefässe der Paukenhöhle, und auch des Labyrinthes, als wir dies bei z. B. durch Chloroform getödteten Kaninchen zu sehen pflegen, ist in fast sämtlichen Versuchen aufgefallen. Sie war im Allgemeinen um so ausgesprochener, unter je heftigeren Vergiftungserscheinungen (Krämpfe, Dyspnoë u. s. w.) die Thiere zu Grunde gegangen waren.

Wenn wir das Resultat dieser Versuchsreihen zusammenfassen sollen, so ist in erster Linie zu betonen, dass im Ganzen nur drei Mal (I 1 u. 2 und II 1) Blutansammlung im Labyrinth beobachtet wurde. Hierbei handelte es sich lediglich um frei in den perilymphatischen Räumen liegendes Blut, während die endolymphatischen Räume sowie die Wandungen des häutigen Labyrinthes sich in sämtlichen Versuchen als völlig unverändert erwiesen. Hervorhebenswerth erscheint noch, dass sich bei Verfolgung der Blutansammlungen durch die einzelnen Serienschnitte mit grosser Wahrscheinlichkeit feststellen liess, dass das Blut aus einer in die perilymphatischen Räume mündenden grösseren Knochenvene bezw. der Vene des Aquaeductus cochleae entstammte. Kleine Blutungen in der Paukenhöhlenschleimhaut selbst sind dagegen ein fast regelmässiges Vorkommniss bei den der Chininintoxication erlegenen Thieren, ebenso eine mehr oder weniger deutlich ausgesprochene stärkere Füllung der Gefässe in Paukenhöhle und Labyrinth. Das Gleiche gilt für das Vorkommen von Petechien in Pleura und Endokard, während Blutungen in den übrigen Organen niemals aufgefunden wurden. Die Blutungen in der Paukenhöhlenschleimhaut sowohl als auch die in der Pleura und im Endokard finden sich am reichlichsten bei denjenigen Thieren, welche unter den heftigsten Vergiftungserscheinungen (Krämpfen, starker Dyspnoë) zu Grunde gingen (z. B. I 1, 2 u. 3 u. II 1), während sie bei solchen, die mehr allmählich dem der Vergiftung

folgenden allgemeinen Schwächezustand nach vorheriger anscheinender Erholung erlagen, zuweilen gänzlich vermisst wurden (z. B. I 8, II 4).

Blutergüsse im Akustikusstamm, wie sie von Ferreri beschrieben wurden, habe ich bei zwei Versuchsthiere (I 2 u. 3) aufgefunden. Auch bei diesen liess sich bei Verfolgung des Blutes durch die einzelnen Serienschnitte seine Herkunft aus einem offenbar mit dem Akustikus bei der Herausnahme des Gehirns durchschnittenen grösseren Gefässe feststellen. Veränderungen an den Gefässwänden, Proliferation des Endothels oder Aehnliches habe ich niemals auffinden können.

Bei der Besichtigung des Trommelfelles im Höhestadium der Intoxication habe ich niemals auffallende Injection oder gar kleine Petechien daran auffinden können. Die Untersuchung lässt sich bei Kaninchen und Katzen, wenn man vorher für Reinigung des Gehörganges Sorge getragen hat, mit einem langen engen Ohrtrichter in der Regel ganz gut durchföhren.

Ich glaube demnach auf Grund dieser Untersuchungen zu folgenden Schlussfolgerungen berechtigt zu sein: Das Auftreten von Blutungen im Labyrinth bei den an Chininintoxication zu Grunde gegangenen Thieren ist, falls die oben erwähnten Blutanhäufungen überhaupt als intravital entstandene Blutungen aufzufassen sind, ein zum Mindesten seltenes Vorkommniss. Das Gleiche gilt von den von Ferreri erwähnten Blutungen in den Akustikusstamm. Kleine Blutergüsse in der Paukenhöhlenschleimhaut sowie stärkere Fullung der Gefässe in Paukenhöhle und Labyrinth sind, ebenso wie die Petechien in Pleura und Endokard, bei den unter heftigen Krämpfen und äusserst forcirten Athembewegungen zu Grunde gegangenen Thieren regelmässig aufzufinden. Dagegen können sie fehlen bei den Thieren, bei denen der Verlauf der Vergiftung weniger stürmisch war. Gerade dieser letztere Umstand legt den Gedanken nahe, die gefundenen Blutungen ebenso wie die starke Erweiterung der Gefässe nicht als auf specifischer Giftwirkung beruhend, sondern als secundäre aufzufassen. Als eigentliche Ursache wurden dann die schweren Suffocationerscheinungen, unter denen die vergifteten Thiere zu Grunde zu gehen pflegen, und die durch sie bedingte intensive venöse Stauung anzunehmen sein. Für diese Annahme sprechen ferner der negative Ausfall der auf der Höhe der Intoxication vorgenommenen Trommelfelluntersuchungen und die Versuche

Grunert's, der die gleichen Veränderungen — starke Füllung der Gefässe in Paukenhöhle und Labyrinth, Blutungen in der Paukenhöhlenschleimhaut und Blutansammlungen in den perilymphatischen Räumen — bei erdrosselten Thieren nachweisen konnte. Einen weiteren Anhaltspunkt für diese Annahme bieten die Untersuchungen Ferreri's, der, wie schon erwähnt, bei den dem Erstickungstode erlegenen Thieren vollständig analoge Befunde erhob wie bei denen, die an einer Chininintoxication zu Grunde gegangen waren.

Bezüglich der Blutungen im Akustikusstamm ist ferner die Frage zu erwägen, ob sie überhaupt als intravitale Blutungen aufzufassen sind oder auf Täuschungen beruhen, dadurch entstanden, dass bei der Durchtrennung des Akustikusstammes, während der Herausnahme des Gehirns, sich Blut aus einem hierbei mit durchtrennten grösseren Gefässe nachträglich in den Nervenstamm ergossen hat. Ebenso könnten die Blutansammlungen in den perilymphatischen Räumen durch Hereinpressen von Blut aus einer prall gefüllten Knochenvene bezw. der Vene des Aquaeductus cochleae während der Herausnahme der Schläfenbeine erklärt werden.

Um auch hierüber völlige Klarheit zu erhalten, habe ich mich bemüht, in einer weiteren Versuchsreihe sämtliche Fehlerquellen, die in dieser Beziehung Täuschungen hervorrufen konnten, auszuschalten. Zu diesen gehört z. B. auch die Application des Giftes mit Schlundsonde. Sie ist nur nach Aufspannen des Thieres auf einen Thierhalter möglich, wobei der Hals des Thieres von zwei eisernen Klammern umfasst wird. Fängt das Thier an sich zu sträuben und Abwehrbewegungen zu machen, so stösst es sehr leicht gerade mit dem Boden der Paukenhöhle gegen die beiden eisernen Klammern, und ich habe thatsächlich bei einer Katze lediglich nach dem Aufspannen, ohne dass ich ihr Chinin applicirt hatte, reichliche kleine Hämorrhagien in der Paukenhöhle feststellen können. Auch muss, falls die Thiere in das Krampfstadium verfallen, selbstverständlich Aufschlagen des Kopfes gegen den Boden oder die Wandung des Käfigs vermieden werden. Ich habe mich daher in dieser neuen Versuchsreihe stets der subcutanen Application des Giftes bedient. Ich schlug folgendes Verfahren ein: Die theils durch eine einmalige sicher tödtliche Dosis, theils durch längere Zeit hindurch verabreichte kleinen Dosen vergifteten Thiere wurden, kurz bevor der Exitus zu erwarten war, einmal durch Combination von Verblutung mit

Durchspülung des Gefässsystems (mit isotonischer Kochsalzlösung), in den übrigen Fällen einfach durch Entblutung nach Durchtrennung beider Karotiden und Jugularvenen getötet. Hierdurch war die Möglichkeit des Zustandekommens einer stärkeren venösen Stauung im Gefässgebiet der Paukenköhle und des Labyrinths während der Agone ausgeschlossen. Um ferner bei der Herausnahme des Gehirns das nachträgliche Eindringen von Blut in den Akustikusstamm nach dessen Durchtrennung, und bei der Herausnahme der Schläfenbeine die Möglichkeit des Hereinpressens von Blut in die perilymphatischen Räume auszuschliessen, wurden zunächst die ganzen Köpfe der Thiere nach vorsichtiger Eröffnung der Schädelhöhle von Foramen magnum aus in die Fixierungsflüssigkeit übertragen und erst mehrere Stunden später, als also das Vorhandensein noch flüssigen Blutes innerhalb der Gefässe ausgeschlossen war, die Schläfenbeine selbst herauspräparirt. Ihre weitere Behandlung glich völlig der in den vorhergehenden Versuchsreihen angewandten. Die einzelnen Versuche gestalteten sich, ebenfalls in abgekürzter Form wiedergegeben, folgendermaassen:

I. Durch einmalige Application einer grossen Dosis getödtete Thiere.

1. Kaninchen, 1300 g schwer. Erhalt 1,0 g Chinin. mur.; nach $\frac{1}{2}$ Stunde schon schwere Vergiftungserscheinungen, nach 50 Minuten völlige Lahmung, Reflexlosigkeit, beschleunigte keuchende Athmung, so dass der Exitus nahe bevorstand. Tödtung durch Spulung.

Allgemeinsection: Vereinzelte kleine Petechien in der Pleura, sonst nirgends Blutungen.

Schläfenbeine: Beiderseits weder im Mittelohr noch im Labyrinth oder Akustikusstamm Blutergüsse.

2. Kaninchen, 1500 g schwer. Erhalt 1,0 g Chinin. mur. Beginn der Vergiftungserscheinungen nach $\frac{1}{2}$ Stunde. Nach zwei Stunden völlige Erschöpfung, so dass der Exitus bevorstand. Tödtung durch Durchtrennung beider Karotiden und Venae jugulares.

Allgemeinsection: Nirgends Blutungen, auch nicht in Pleura und Endokard.

Schläfenbeine: Beiderseits weder im Mittelohr noch im Labyrinth oder Akustikusstamm Blutergüsse.

3. Meerschweinchen, 380 g schwer. Erhalt 1,0 g Chinin. mur.; getödtet nach $\frac{1}{2}$ Stunde, als der Exitus bevorstand. Durchtrennung beider Karotiden und Venae jugulares.

Allgemeinsection: Nirgends Blutungen, auch nicht in Pleura und Endokard.

Schlafenbeine: Beiderseits weder im Mittelohr noch im Labyrinth oder Akustikusstamm Blutergüsse.

4. Maus. Erhalt 0,05 g Chinin. mur. Nach 30 Minuten getodtet, als der Exitus bevorstand; analog wie 2 und 3.

Allgemeinsection: Nirgends Blutungen, auch nicht in Pleura und Endokard.

Schlafenbeine: Beiderseits weder im Mittelohr noch im Labyrinth oder Akustikusstamm Blutergüsse.

5. Maus. Erhalt 0,05 g Chinin mur. subcutan. Nach 60 Minuten getodtet, kurz bevor der Exitus zu erwarten; wie die vorhergehenden Versuchsthiere.

Allgemeinsection: Keine Blutungen, auch nicht in Pleura und Endokard.

Schlafenbeine: Beiderseits weder im Mittelohr noch im Labyrinth oder Akustikusstamm Blutergüsse.

II. Durch längere Zeit hindurch verabreichte kleine Dosen vergiftete Thiere.

1. Kaninchen, 1450 g schwer. Erhalt taglich 0,3 g Chinin. mur. Am sechsten Tage eine Stunde nach Application der letzten Dosis Einsetzen schwerer Vergiftungserscheinungen, denen das Thier zu erliegen droht. Kurz bevor der Exitus zu erwarten, Tödtung durch Durchtrennung beider Karotiden und Venae jugulares.

Allgemeinsection: Nirgends Blutungen, auch nicht in Pleura und Endokard.

Schlafenbeine: Beiderseits weder im Mittelohr noch im inneren Ohre oder Akustikus Blutungen.

2. Meerschweinchen, 360 g schwer. Erhalt taglich 0,025 g Chinin. mur. Am siebenten Tage $\frac{1}{2}$ Stunde nach Application der letzten Dosis Einsetzen schwerer Vergiftungserscheinungen, denen das Thier zu erliegen droht. Tödtung wie bei 1.

Allgemeinsection: Nirgends Blutungen, auch nicht in Pleura und Endokard.

Schlafenbeine: Beiderseits weder im Mittelohr noch im inneren Ohre oder Akustikus Blutungen.

Diese letzte Versuchsreihe beweist einwandsfrei, dass auf spezifische Chininwirkung zuruckzuführende Blutungen in der Regel weder in der Paukenhöhle noch im Labyrinth oder Akustikusstamm vorkommen. Blutergüsse in der Paukenhöhlenschleimhaut bei Thieren, die der Chininintoxication erlagen, müssen, ebenso wie die Petechien in Pleura und Endokard, als agonale aufgefasst werden. Sie sind den

schweren Suffocationerscheinungen, unter denen die Thiere zu Grunde zu gehen pflegen, zuzuschreiben. In gleicher Weise muss, falls wirklich einmal eine unzweifelhafte Blutung in's Labyrinth oder den Akustikusstamm nach Chininintoxication beobachtet werden sollte, das Zustandekommen dieser erklärt werden. Aber auch die Annahme, dass das Chinin einen Congestionszustand in Paukenhöhle und Labyrinth hervorzurufen im Stande sei, entbehrt nach diesen Untersuchungen jeder sicheren Begründung. Denn es erscheint unzweifelhaft, dass die Erweiterung und starke Füllung der Gefässe in Paukenhöhle und Labyrinth, wie sie Kirchner beschreibt und wie ich sie bei den Versuchsthiere der ersten Versuchsreihe fand, ebenso wie die Blutungen in der Paukenhöhlenschleimhaut, auf agonale Veränderungen, vielleicht auch auf die Tödtungsweise oder dergl. zurückzuführen sind. Da es sich voraussichtlich bei einem durch specifische Chininwirkung unterhaltenen Congestionszustand in Paukenhöhle und Labyrinth um eine rein durch vasomotorische Störung bedingte stärkere Gefässfüllung, und nicht um entzündliche Hyperämie mit Emigration weisser Blutkörperchen, seröser Exsudation und anderen Entzündungserscheinungen einhergehend, handeln würde, so erscheint es unmöglich, einen exacten Nachweis ihres Vorhandenseins oder Fehlens durch eine post mortem angestellte Untersuchung zu erbringen. Denn wir kennen keine Tödtungsart, die eine agonale Veränderung im Füllungszustande der einzelnen Gefässe ausschliesse. Am ehesten wäre dies noch bei Tödtung durch einen elektrischen Schlag denkbar. Immerhin ist selbst dann die Fällung eines Urtheiles über den Füllungszustand der Gefässe durch mikroskopische Untersuchung oft recht schwierig. Auch eine directe Besichtigung der Paukenhöhle in vivo nach Entfernung des Trommelfelles verspricht keinen Erfolg, da durch diese Eröffnung schon Circulationsstörungen hervorgerufen werden müssen. Die Untersuchung des Trommelfelles selbst auf der Höhe der Intoxication hat weder beim Menschen (Guder) noch beim Thier (eigene Versuche) constant das Vorhandensein einer auf einen Congestionszustand hindeutenden Injection ergeben.

Wenn wir aber, wie dies sehr nahe liegt, nach Analogie der Veränderungen im Auge Circulationsstörungen auch im Labyrinth in Folge specifischer Chininwirkung annehmen wollen, so wird der Schluss auf eine der Ischämie der Retina entsprechende Ischämie

des häutigen Labyrinthes weit berechtigter erscheinen als der auf einen hyperämischen Zustand, ohne dass wir aber, wie gesagt, hierfür einen sicheren Beweis erbringen können. Mit dieser Annahme stehen weder die klinischen Beobachtungen noch die experimentellen Untersuchungen am Menschen, noch auch meine eigenen Untersuchungen am Thier, in Widerspruch.