

## XII.

### **Zur Kritik der thierexperimentellen Ergebnisse Kirchner's bei seinen Vergiftungsversuchen mit Salicylsäure und Chinin.**

(Ein Beitrag zur experimentellen Pathologie des Gehörorganes.)

Von

Priv.-Doc. Dr. **Karl Grunert**,

I. Assistent der Kgl. Universitäts-Ohrenklinik zu Halle.

(Hierzu Tafel II.)

Die gegen das Resultat der bekannten Kirchner'schen Thierversuche auf Grund theoretischer Speculation erhobenen Einwände auf ihre Stichhaltigkeit zu prüfen, ist der Zweck der folgenden thierexperimentellen Untersuchungen; bietet ja doch das Thierexperiment die zuverlässigste Handhabe, die Probe auf die Richtigkeit der aus den Ergebnissen früherer Experimente gezogenen Schlüsse zu machen, falls jene früheren Thierversuche in Bezug auf die Versuchsanordnung und damit auch auf die Schlussfolgerungen nicht ganz einwandsfrei erscheinen.

Es erscheint dem Verfasser geboten, ausführlicher das Ergebniss der Kirchner'schen Versuche hier zu beschreiben, nicht nur nicht, weil die betreffenden beiden Arbeiten Kirchner's an anderen Stellen publicirt sind, sondern vor allem, um dem Leser Gelegenheit zu geben, sich selbst an der Hand des Vergleiches der Kirchner'schen Resultate und der des Verfassers ein Urtheil über die Berechtigung oder Hinfälligkeit jener erhobenen Einwände zu bilden.‡

Kirchner<sup>1)</sup> hat bekanntlich die infolge des Fehlens einschlägiger histologischer Untersuchungen des menschlichen Gehörorganes fühlbare Lücke unseres Wissens in Bezug auf das anatomische Substrat, welches den bekannten klinischen Salicyl- und Chininintoxicationerscheinungen seitens des Ohres zu Grunde

---

1) Ueber die Einwirkung von Chinin und Salicylsäure auf das Gehörorgan. Berliner klin. Wochenschr. 1881. Nr. 49. S. 725 ff.

liegt, durch das Thierexperiment auszufüllen versucht. Zu diesem Zwecke hat er an Kaninchen, Katzen, Hunden, Meerschweinchen und Mäusen experimentirt. Kaninchen, Katzen und Hunde bekamen 2 g Natr. salicyl. pro dosi in einer Lösung von 1:30 Aq. dest. durch die Schlundsonde in den Magen gegossen. Kaninchen blieben durchschnittlich eine Woche am Leben „und gingen dann unter den Erscheinungen von starker Dyspnoe und Lähmung der hinteren Extremitäten zu Grunde“. „Am Gehörorgane zeigte sich als häufigster Befund starke Hyperämie im knöchernen Gehörgange in unmittelbarer Nähe des Trommelfelles, welches an seiner oberen Partie in Form einer rothen, hanfkorngrossen Perle hervorgewölbt war und beim Anstechen eine geringe Menge einer röthlich-gelben Flüssigkeit entleerte. Die mittlere und untere Partie des Trommelfelles war blass und wie im normalen Zustande glänzend. Die Paukenschleimhaut zeigte sich nach längerem Gebrauche von Natr. salicyl. und Chinin glanzlos und gelblich verfärbt; sowohl in dem vorderen nahe der Tubenmündung gelegenen, als auch im hinteren Abschnitte der Paukenhöhle fanden sich Ekchymosen vor in Form von zehn bis fünfzehn kleinen Blutpünktchen, oder auch als gleichmässig ausgebreitete, circa 2—3 mm grosse Flecken. In mehreren Fällen zeigte sich auch nach Eröffnung des Labyrinthes intensive Röthung an der inneren Fläche des Steigbügels und im Vestibulum selbst, das mit einer röthlichen Flüssigkeit angefüllt war, auch in der Schnecke zeigte die Endo- und Perilymphe dieselbe röthliche Färbung. Ekchymosen in der Paukenschleimhaut fanden sich nicht immer gleichzeitig an beiden Gehörorganen vor; zuweilen war die eine Paukenhöhle ganz frei, oder es fanden sich nur einzelne geschlängelte, stark ektatische Gefässe vor.

Von den Chininpräparaten wurden den Kaninchen per Schlundsonde 1,0 Chinin. muriat.: 30,0 angesäuerten Wassers beigebracht. Die Einwirkung auf die Paukenhöhlenschleimhaut manifestirte sich auch hier durch Hyperämien und Ekchymosen. Da Kaninchen gegen Chinin weniger empfindlich sind als Fleischfresser und 1,5 g pro dosi noch gut vertragen konnten, so wurden die Thiere nach achttägiger Fütterung getödtet. Bei der sogleich vorgenommenen Section fiel der starke Blutreichthum im Inneren des Schädels auf, die Gefässe der Dura und Pia waren stark gefüllt, in der Rautengrube konnte ich dreimal unter 10 Fällen neben einem ektatischen Gefässe eine Ekchymose von 1 cm Aus-

dehnung beobachten. Dieser Blutreichthum im Gehirn fand sich nicht allein bei Chinin-, sondern auch bei Salicylvergiftung vor.

Die mit Chinin. muriat. gefütterten Katzen und Hunde gingen bei einer Gabe von 1—2 g in 5—8 Stunden zu Grunde. Die Thiere machten bereits 2 Stunden nach der Fütterung schüttelnde oder pendelnde Bewegungen mit dem Kopfe, darauf folgte heftiges Schreien, Speichelfluss, Beissbewegungen; die vorderen Extremitäten versagten zuerst den Dienst, so dass die Thiere beim Versuche zu gehen mit auseinander gespreizten Beinen nieder fielen und auf dem Bauche liegen blieben, hierauf folgte ein Stadium der Somnolenz, rasche Athmung, allmählich sistirendes Athmen bis zum Tode.

Natr. salicyl. wurde von Hunden und Katzen in Gaben von 3—5 g ziemlich gut vertragen; die Thiere speichelten anfangs stark, erbrachen sich häufig, zeigten einen unsicheren Gang, erholten sich jedoch wieder bis zum anderen Tage. Bei Katzen fand ich nach achttägiger Fütterung mit Natr. salicyl. (2 g pro dosi und die) grosse Empfindlichkeit gegen äussere Schalleindrücke. So zuckte z. B. beim Pfeifen oder bei irgend einem anderen Laute das Thier momentan zusammen, und es erfolgten regelmässig noch einige Erschütterungen des ganzen Körpers. Wie bei Kaninchen, so zeigte sich auch bei Hunden und Katzen nach Fütterung mit grossen Gaben von Chinin und Salicylsäure (1—3 g) Hyperämie und Hämorrhagie in der Paukenschleimhaut. Einige Male konnte ich auch bei Hunden lebhafte Röthe und ein stark gefülltes geschlängeltes Gefäss in der ersten Schneckenwindung beobachten. Den Meerschweinchen und Mäusen wurden die genannten Chinin- und Salicylsäurepräparate subcutan beigebracht, und zwar den ersteren zu 0,5 g pro dosi, den letzteren 0,06 g pro dosi. Die Erscheinungen von Hyperämie und Hämorrhagie in der Paukenhöhle waren dieselben wie bei den grösseren Versuchsthiere. „Aus den oben genannten Sectionsbefunden geht jedenfalls hervor, dass Chinin- und Salicylsäure an wichtigen Theilen des Gehörorganes Veränderungen hervorzurufen vermag, die das Gehörvermögen 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 Hämorrhagie führen kann, wird für längere Zeit nicht ohne schwere Beschädigung der Endausbreitung des Nerv. acust. ertragen.“ Weiterhin kommt

Kirchner zu dem Schluss: „Es handelt sich daher bei Chinintaubheit nicht blos um einen einfachen Reizzustand, um einfache nervöse Erregung der Sinnesorgane, die, ohne Schaden zu hinterlassen, wieder verschwindet, sondern um Entzündungsprocesse und bleibende pathologische Veränderungen.“

In einer 2. Arbeit<sup>1)</sup> berichtet Kirchner über das Resultat der mikroskopischen Untersuchung des Gehörorganes seiner Versuchsthiere. Von grösstem Interesse ist die Abbildung eines mikroskopischen Präparates, aus dem hervorgeht, dass auch in den Ductus cochlearis der Schnecke hinein erhebliche Blutextravasationen eingetreten sind, welche sehr wohl im stande sein können, das so empfindliche Neuroepithel in schwerer und einer Restitutio ad integrum kaum zugänglichen Weise zu schädigen.

In dem ersten Präparat, welches einer mit Chinin. muriat. gefütterten Katze entstammt, sieht man von oben in den Schneckenkanal hinein. Es findet sich hier ein ziemlich grosses Extravasat, bestehend aus rothen und weissen Blutkörperchen nebst zahlreichen Körnchen, wovon Theile des Sulcus spiral., des Vas spiral., die Gehörstäbchen, Corti'sche Bögen und die Membrana basilaris bedeckt sind. „Dieses Extravasat entstammt jedenfalls dem Vas spirale, mit dem es unmittelbar im Zusammenhange steht, und es scheint hier an dieser Stelle jedenfalls eine Gefässruptur stattgefunden zu haben. In wie weit die zarten Nervenfädchen, welche unter den Bogenfasern hinwegziehen, um mit den Stäbchenzellen in Verbindung zu treten, in vorliegender Frage alterirt oder zerstört werden, darüber konnten wegen der grossen technischen Schwierigkeiten, womit die Untersuchung dieser Gebilde verbunden ist, keine Anhaltspunkte gefunden werden; jedenfalls lässt sich annehmen, dass diese zarten Theile des Schneckenkanales durch derartige Insulte höchst nachtheiligen Veränderungen ihrer Structur und damit bedeutenden Störungen der Funktion ausgesetzt sind.“

Die 2. Abbildung eines einem mit Natr. salicyl. in grossen Dosen gefütterten Kaninchen entstammenden Präparates stellt ein grosses Extravasat dar zwischen häutigem Bogengang und der Innenwand des Halbzirkelkanales.

Dies sind die schönen histologischen Ergebnisse der Kirchner'schen Versuche. Indess bemächtigte sich dieser Ergebnisse

---

1) Extravasate im Labyrinth durch Chinin- und Salicylwirkung. Monatschrift f. Ohrenh. Jahrg. XVII. 1883. Nr. 5.

sehr bald die Kritik und stellte in Zweifel, dass die aus den anatomischen Ergebnissen gezogenen Schlussfolgerungen als einwandfrei zu betrachten seien. Es wurde zwar die Möglichkeit nicht bestritten, dass die Veränderungen, die Kirchner in allen Theilen des Gehörorganes gefunden und als Folge der Intoxication ansieht — die Hyperämien und Hämorrhagien —, die unmittelbare Folge der Vergiftung seien, und somit das anatomische Substrat der bekannten klinischen Salicyl- und Chininvergiftungserscheinungen seitens des Ohres darstellen, andererseits aber die Möglichkeit offen gelassen, dass dieselben unmittelbar mit der Giftwirkung nichts zu thun hätten und lediglich als Suffocationswirkung auf das Gehörorgan aufzufassen seien.

So giebt z. B. Jacoby<sup>1)</sup> in seinem Referat der 1. Kirchner'schen Arbeit seinem Zweifel gegenüber der Berechtigung der Kirchner'schen Schlussfolgerungen in den Worten Ausdruck: „Da die Versuchsthiere nach Kirchner's Angabe an Suffocation zu Grunde gehen, so bleibt zweifelhaft, ob diese oder das Chinin die Ursache der Hyperämie im Schädel ist (Ref.)“. Auch Gradenigo<sup>2)</sup> glaubt, dass „die Hyperämien und Hämorrhagien, welche Kirchner im Labyrinthe von Thieren, die mit Chinin vergiftet wurden, antraf, vielleicht mit schweren Circulationsstörungen in Beziehung gebracht werden können, welche durch dasselbe in den Respirationsorganen hervorgebracht werden.“ Aus demselben Grunde erklärte Moos<sup>3)</sup> die Versuchsergebnisse Kirchner's für nicht unanfechtbar.

Selbst mit Thierversuchen über den Einfluss gewisser Arzneistoffe auf das Gehörorgan beschäftigt, konnten die genannten Einwände von uns nicht ignoriert werden; es lag uns daran, sie entweder zu entkräften oder auf eine sicherere Basis zu stellen, als die aprioristische ist, auf welche sie von den genannten Autoren gestellt waren. Selbstverständlich musste von dem Resultat dieser Untersuchung die Anordnung unserer weiteren Vergiftungsversuche abhängig sein.

Als gute Handhabe zur Entscheidung der Stichhaltigkeit der gegen die Resultate Kirchner's erhobenen Einwände erwies sich uns das Thierexperiment. An der Hand desselben haben wir die Frage zu beantworten versucht, ob es überhaupt möglich ist, experimentell durch Suffocation an gewissen Thieren Ver-

1) Dieses Archiv. Bd. XVIII. S. 305.

2) Schwartz's Handbuch. II. S. 476.

3) Ebenda. I. S. 598.

änderungen im Gehörorgan zu erzeugen, welche sich mit den von Kirchner (l. c.) bei seinen Vergiftungsversuchen gefundenen mehr oder weniger decken.

Ich habe an der weissen Maus und Haustaube meine Versuche angestellt. Die Thiere wurden durch Strangulation getödtet; Gehörorgane und Gehirn wurden theils in Zenker'scher Flüssigkeit, theils in Formalin fixirt. Zerlegung in Schnittserien, Färbung der Schnitte theils mit Hämatoxylin-Eosin, theils nach Weigert oder Weigert-Pal.

Die mikroskopische Untersuchung ergab folgendes:

A. Maus: Beginnen wir mit der Beschreibung der Veränderungen, welche wir an dem in funktioneller Hinsicht wichtigsten Theile des Gehörorganes, dem Ohrlabyrinth nachweisen konnten; zunächst sprang eine starke Hyperämie des Ohrlabyrinthes in allen seinen Theilen in die Augen; die grösseren Gefässe erwiesen sich in ihren Querschnitten als strotzend mit Blut gefüllt; aber auch bis in die Capillaren hinein liess sich diese Hyperämie nachweisen.

Im Gegensatze zu der allgemeinen Hyperämie des ganzen Labyrinthes liessen sich Hämorrhagien nicht in allen Schnitten, sondern nur vereinzelt nachweisen. Vorausschicken möchte ich, dass, wo wir Blutextravasate fanden, dieselben stets in den funktionell minderwerthigeren Theilen des Ohrlabyrinthes ihren Sitz hatten, in den perilymphatischen Räumen. In keinem einzigen Schnitte haben wir einen Blutaustritt in die mit Endolymph gefüllten Räume des Ohrlabyrinthes nachweisen können. Was nun den Sitz der Blutungen im einzelnen anbetrifft, so sahen wir in den Halbeirkelkanälen nur sehr vereinzelte Blutaustritte und dieselben stets so klein und circumscripirt, dass wir sie nur als Ekchymosen bezeichnen können. Dieselben befanden sich in dem perilymphatischen Stützgewebe und standen meist in inniger Lagebeziehung zu dem zwischen den Bindegewebstrabekeln verlaufenden Gefässe, welchem sie ihren Ursprung verdankten. Ob sie durch Rhexis oder per diapedesin entstanden, liess sich mit Sicherheit an keinem der Schnitte nachweisen, Verfasser neigt indess per analogiam der an den Gehörorganen der Taube erhobenen Befunde (s. u.) der ersteren Auffassung zu. Abgesehen von den anderen Theilen des Ohrlabyrinthes, in denen wir in den perilymphatischen Räumen ebenfalls nur spärliche Ekchymosen in einzelnen Schnitten nachweisen konnten, fanden wir im Schneckenkanal ein ausgedehnteres Extravasat, und zwar in

der Scala tympani. Die Localisation und die Grösse des Umfanges, welchen es auf einem Querschnitt des Schneckenkanales einnimmt, ist in der Abbildung Nr. 1 deutlich zu ersehen. Die Abbildung Nr. 2 lässt uns das nach der Paukenhöhle zu gelegene Ende der Scala tympani erkennen mit der sie von der Paukenhöhle trennenden runden Fenstermembran. Auch in diesem Theile der Paukenhöhlentreppe erkennen wir einen nicht unerheblichen Blutaustritt, welcher theilweise der Innenwand der Membran des runden Fensters aufliegt. Der Ductus cochlearis ist in allen Schnitten frei von Blutaustritt. Wir sehen das Epithel, insbesondere das Neuroepithel der Basilar membran gut erhalten; die Gefässe der Stria vascularis sind stark gefüllt, die Reissner'sche Membran ist in den der Mitte des Schneckenkanales entsprechenden Schnitten eingerissen — ob als Folge der veränderten Circulationsverhältnisse, mag dahin gestellt bleiben —, aber von einem Blutaustritt in den Ductus cochlearis ist keine Rede, wie auch die Scala vestibuli in allen Schnitten frei von Blutextravasationen ist. Zu erwähnen ist noch die in Abbildung Nr. 2 sichtbare Blutung zwischen Nerv und knöchernem Kanal im Modiolus der Schnecke.

Was die von uns gefundenen Veränderungen im Mittelohr anbetrifft, so sind vereinzelte Ekehymosen in das Lumen der Paukenhöhle hinein zu erwähnen, ferner grössere Extravasate im oberen Theile der Paukenhöhle und schliesslich hier und da kleine submuköse Ekehymosen. Letztere finden sich auch am Trommelfell und haben an einzelnen Stellen die Schleimhautschicht des Trommelfelles von der Membr. propria deutlich abgehoben. In der Rautengrube fanden sich sowohl kleine aus den Gefässschlingen des Plexus chorioid. stammende Ekehymosen, als auch einzelne rothe Blutkörperchen, welche per diapedesin ausgetreten waren. Die Akustikuskerne waren frei von Blutaustritten.

B. Taube: Im ganzen decken sich unsere mikroskopischen Befunde bei der Taube mit denen bei der Maus. Auch hier finden wir eine allgemeine hochgradige Hyperämie des ganzen Gehörorganes und Hämorrhagien in allen Theilen desselben. Was indess die Hämorrhagien anbetrifft, so besteht insofern ein gradueller Unterschied gegenüber dem Verhalten bei der Maus, als dieselben viel ausgedehnter sind und nicht so vereinzelt vorkommen, sondern in fast allen Schnitten nachweisbar sind.

Wenn wir wieder mit dem Ohrlabyrinth beginnen, so sind zunächst die ausgedehnten Blutextravasate in das Lumen der

knöchernen Halbeirkelkanäle zu erwähnen. Wir haben fast in allen Schnitten derartige Extravasate, welche theilweise so gross sind, dass sie die Maschen fast des ganzen Stützgewebes im perilymphatischen Raume ausfüllen. In anderen Schnitten wieder sehen wir an einer Stelle ein strotzend gefülltes Blutgefäss in diesem Stützgewebe, um ein zweites Blutgefäss herum sehen wir eine Anhäufung des ausgetretenen Blutes. Ja an einzelnen Schnitten lässt sich deutlich erkennen, dass wir es mit Hämorrhagien per rhexin zu thun haben. In das Lumen der häutigen Bogengänge hinein lässt sich indess an keinem Schnitte eine Extravasation nachweisen. Unsere Abbildung Nr. 3 illustriert auf das deutlichste die Ausdehnung der Blutaustritte in die perilymphatischen Räume der Halbeirkelkanäle hinein. Auch in den anderen Theilen des Ohrlabyrinthes finden wir verschiedene kleinere Blutaustritte, so z. B. an verschiedenen Stellen in das Gewebe der Basis der Maculae und Cristae acusticae. Indessen sind auch hier die endolymphatischen Räume von Blutaustritten vollkommen verschont, nirgends findet sich z. B. ein Blutaustritt in den Ductus cochlearis hinein, so sehr auch die Capillarschlingen des Tegmentum vasculosum mit Blut gefüllt sind. Auch in der Paukenhöhle sind die Hämorrhagien viel ausgedehnter als in der Paukenhöhle der Maus; ausgedehnte Extravasate in das Lumen der Paukenhöhle hinein, grosse Hämorrhagien, welche die Schleimhaut der Paukenhöhle von ihrer knöchernen Grundlage in grösseren Strecken abheben, ausgedehnte Blutungen in den pneumatischen Hohlräumen des Gehörorganes, das sind die besonders erwähnenswerthen Befunde. Die Befunde in der Rautengrube entsprechen vollkommen denen, welche wir bei der weissen Maus festgestellt haben.

Können wir aus diesen unseren mikroskopischen Befunden irgend welche Rückschlüsse ziehen in Bezug auf die Berechtigung oder Hinfälligkeit der gegen die Kirchner'schen Ergebnisse erhobenen Einwände?

Wenn wir unsere histologischen Ergebnisse mit denen Kirchner's vergleichen, so scheint der Befund bei unseren Thieren zunächst gegen die Eindeutigkeit der Schlussfolgerungen Kirchner's zu sprechen. Denn wie jener bei seinen Intoxicationsversuchen, so haben auch wir bei unseren nur an Suffocation zu Grunde gegangenen Thieren Hyperämie und Blutungen in allen Theilen des Ohres auftreten sehen. Indess besteht doch, von graduellen Verschiedenheiten der Blutaustritte abgesehen, ein Unterschied,



der wohl hervorgehoben zu werden verdient: Kirchner hat ausgedehnte Blutergüsse in den endolymphatischen, funktionell wichtigsten Räumen des Gehörorganes nachgewiesen. Solche Extravasate können nicht belanglos sein, weil bei ihrem Vorhandensein die Möglichkeit auf der Hand liegt, dass durch sie ein schwerer Insult der funktionell so wichtigen und structurell so zarten und wenig widerstandsfähigen Neuroepithelien, vielleicht durch directe Zertrümmerung, gesetzt wird, eine Schädigung, welche einer Restitutio ad integrum kaum zugänglich sein wird. Uns ist es nicht gelungen, experimentell durch Suffocation Blutaustritte in diesen Theilen des Ohres zu erzeugen, obwohl wir gerade bei unserer Versuchsanordnung (Strangulation) um so eher auch Blutaustritte in diesen Theilen, wenn solche überhaupt als Folge der Suffocation eintreten können, hätten erwarten müssen, als die Suffocation, an der unsere Thiere zu Grunde gingen, eine ganz acute war, und infolge dessen nicht in dem Grade die Möglichkeit eines gewissen Ausgleiches der veränderten Circulationsverhältnisse gegeben war, wie dies bei mehr subacut verlaufender Suffocation der Fall ist. Ob dieses Verhalten ein constantes ist, und ob, wenn dies der Fall sein sollte, die Structurverhältnisse der diesen Theilen zugehörenden Blutgefässe oder gewisse mechanische Verhältnisse diese Theile des Ohres vor Blutaustritten bei der Suffocation schützen, das zu entscheiden, bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Ohne aus seinen Ergebnissen zu weit gehende Schlussfolgerungen ziehen zu wollen, glaubt doch Verfasser, auf Grund dieser Resultate die Meinung vertreten zu können, dass jene rein theoretischen Einwände nicht für ganz stichhaltig angesehen werden können; er hält es vielmehr für wahrscheinlich, dass die von Kirchner nachgewiesenen so wichtigen Blutaustritte in den Ductus cochlearis hinein als specifische Giftwirkung aufzufassen sind, vielleicht bedingt durch schwere Schädigung der in Betracht kommenden Blutgefässe.

Zum Schlusse danke ich meinem Conassistenten, Herrn Dr. Walther, bestens für die freundliche Unterstützung bei der Ausführung meiner Thierversuche.

## Erklärung der Abbildungen.

### (Tafel II.)

**Fig. 1.** Querschnitt durch eine Schneckenwindung der Maus.  
*sc. t* = Scala tympani. *sc. v* = Scala vestibuli. *d. c* = Ductus cochlearis, Reissner'sche Membran eingerissen. *E* = Blutextravasat in der Scala tympani.

**Fig. 2.** Schnitt durch das Felsenbein der Maus.  
*sc. t* = Scala tympani, das Extravasat *E*<sub>1</sub> enthaltend. *E*<sub>2</sub> = Extravasat in dem knöchernen Kanal für den Nerven. *r. m* = runde Fenstermembran. *c. t* = Paukenhöhle. *st* = Steigbügel.

**Fig. 3.** Schnitt durch den Canalis semicircul. vertic. ant. der Taube.

*E* = zwei grosse Extravasate zwischen dem trabeculären Stützgewebe des perilymphatischen Raumes. *h. b* = Lumen des häutigen Bogenganges.

---

