

XXI.

Ueber den Einfluss des schwefelsauren Chinins auf die Temperatur und Blutcirculation.

Von Dr. P. Lewizky aus Kasan.

(Hierzu Taf. XI.)

Der Nutzen des Chiningebrauches bei fieberhaften Prozessen ist eine längst anerkannte Thatsache. In der neueren Zeit war es besonders Liebermeister (Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. III.), der durch seine vielfältigen Beobachtungen über die Wirkung des Chinins in verschiedenen fieberhaften Erkrankungen, z. B. beim Typhus abdominalis, bei acutem Gelenk-Rheumatismus, Pneumonien u. s. w., viel dazu beigetragen hat, das Gebiet des Chiningebrauches in der Praxis bedeutend zu erweitern. Der Hauptnutzen des Chinins, in allen benannten Fällen, besteht wie bekannt hauptsächlich in der antipyretischen Wirkung.

Unter diesen Umständen sah ich mich veranlasst, zunächst die Frage zu lösen, ob das Chinin überhaupt die Temperatur bei Thieren herabsetzt, und im bejahenden Falle, auf welchem Wege diese Temperaturerniedrigung zu Stande kommt.

Meine Versuche wurden zum grössten Theile an Kaninchen angestellt. Die angewandte Chininlösung war immer (zur besseren Lösung des Chinins) mit einer kleinen Menge Schwefelsäure versetzt und dem Thiere durch Einspritzung in die Vena jugularis einverleibt. Die Temperatur wurde an einem Thermometer von Celsius beobachtet, das in seinem untersten Drittel unter einem geraden Winkel gebogen war; das obere Ende des Thermometers war mittelst eines Fadens an einem Stativ befestigt und so liess sich das Thermometer gut im Rectum fixiren, was sonst beim Gebrauch der gewöhnlichen klinischen Thermometer sehr schwierig ist. Diese während des ganzen Versuches sich gleichbleibende Versenkung des Thermometers im Rectum in einer und derselben Tiefe ist von wichtiger Bedeutung für die Geltung des Versuches, indem das Quecksilber im Thermometer höher oder niedriger zu

stehen kommt, je nachdem das Instrument mehr oder weniger tief im Rectum versenkt bleibt.

Das Kaninchen wurde an einem Tische angebunden und einige Zeit zu seiner Beruhigung sich überlassen. Die normale Temperatur wurde sodann bestimmt und aufgezeichnet, jedoch nur nachdem an dem Quecksilber im Thermometer 15 Minuten lang weder Erhöhung noch Erniedrigung zu beobachten war. Erst dann wurde das Chinin in die Jugularis eingeführt¹⁾.

Versuch I zeigt, dass die Temperatur langsam sinkt, wenn man dem Kaninchen alle 6, 10—15 Minuten zu je 0,5 Gr. Chinin einführt. In allen Fällen benutzte ich nur das schwefelsaure Chinin. Stärkere Dosen von 3, ja sogar 2 Gr. Chinins sind für die Kaninchen nicht zu ertragen und es stirbt unter Stillstand des Herzens. Da das von mir angewandte Chinin immer zur besseren Lösung mit etwas Schwefelsäure angesäuert war, so war es nöthig, den Verdacht zu beseitigen, ob nicht die überschüssige Säure als solche einen Einfluss auf die Temperatur ausübe? Zu diesem Zwecke stellte ich den parallelen Versuch an, wo ich statt einer Chininlösung einfaches mit derselben Menge Schwefelsäure, wie bei der Chininlösung angesäuertes Wasser in die Vene einspritzte.

Versuch II zeigt, dass unter dem Einflusse der Schwefelsäure allein die Temperatur allerdings sinkt, es ist aber leicht zu sehen, dass dieses Sinken im Vergleich mit dem, was wir beim Chinin beobachtet haben, für ein und dasselbe Zeitmaass, verhältnissmässig unbedeutend ist. Kalte Chininlösungen zeigen allgemein ein tieferes Sinken der Temperatur, was wohl ohne Zweifel im Zusammenhang mit der niedrigeren Temperatur der Lösung selbst steht, wovon man sich leicht überzeugen kann, indem man einem Kaninchen kaltes Wasser in die Gefässe einspritzt, in Folge dessen die Temperatur immer auf 0,5 und noch mehr sinkt. Ich sah mich daher veranlasst, in allen hier anzuführenden Versuchen eine auf 39 bis 40° C. aufgewärmte Chininlösung zu benutzen.

Das Sinken der Temperatur in Folge von Chininwirkung bei Kaninchen kann also als bewiesene Thatsache angenommen werden.

¹⁾ Ich halte es für unzulässig, eine grössere Anzahl von Versuchen hier anzuführen, und es wird wohl ausreichen, für jeden Satz auf einen entsprechenden Versuch anzuweisen. Diese Versuche finde ich zweckmässiger gesondert am Schlusse der Abhandlung anzuführen.

Beim gesunden Menschen bringt das Chinin auch ein Sinken der Temperatur hervor, das aber nicht bedeutend ist, nemlich auf $0,2-0,3^{\circ}$ nach einer Dosis von 10 Gr. für einen erwachsenen Menschen.

Bekanntlich bleiben die Schwankungen der inneren Temperatur bei warmblütigen Thieren in ziemlich engen Grenzen, mit anderen Worten, die innere Temperatur der warmblütigen Thiere ist eine mehr oder weniger constante. Dieses Gleichbleiben der Temperatur wird im normalen Zustande unterstützt durch ein bestimmtes ausgleichendes Verhältniss zwischen Wärmeproduction und Abgabe. Jede Störung des Gleichgewichts zwischen Wärmeproduction und Abgabe muss nothwendig die innere Temperatur verändern. Wenn also beispielsweise die Wärmeproduction vermehrt wäre, die Abgabe nach aussen aber nicht auch in entsprechender Weise vermehrt, so muss in der Folge die innere Temperatur steigen. Bleibt dagegen die Wärmeproduction dieselbe, die Wärmeabgabe aber vermehrt sich, so muss die innere Temperatur sinken. Um nun die Ursache des Sinkens der Temperatur beim Kaninchen nach Chininwirkung näher zu untersuchen, war es daher nöthig, vor Allem die Frage zu entscheiden, ob nun bei Chininwirkung eine Verminderung der Wärmeproduction stattfindet oder aber eine Vermehrung der Wärmeabgabe nach aussen vor sich geht?

Diese Frage konnte auf verschiedene Weise gelöst werden. Es lässt sich z. B. nach vorausgegangener Bestimmung der Normaltemperatur beim Kaninchen dasselbe sorgfältig in eine dichte Schicht Watte einhüllen und dann Chinineinspritzungen machen, wobei nach jeder Einspritzung in bestimmten Pausen die Temperatur jedesmal bestimmt werden könnte. Durch die Watte-Einhüllung muss natürlich die Wärmeabgabe vermindert werden; wenn daher das Chinin durch unmittelbare Vermehrung der Wärmeabgabe nach Aussen das Sinken der inneren Temperatur hervorbringen würde, so müsste die Watte-Einhüllung, indem sie die Wärmeabgabe nach Aussen, als das Hauptmoment der Chinacwirkung beschränkt, zu gleicher Zeit auch die ganze Chininwirkung paralysiren oder wenigstens in bedeutendem Grade vermindern.

Versuch III zeigt jedoch, dass das Sinken der inneren Temperatur in Folge der Chininwirkung auch bei Einhüllung in Watte in gewöhnlicher Weise zum Vorschein kommt. Der Grund der

Temperaturerniedrigung nach Chinineinwirkung kann folglich nicht in einer Vermehrung der Wärmeabgabe nach Aussen gesucht werden. Zu demselben Resultate gelangt man auch auf anderem Wege, nemlich durch eine parallele Bestimmung der inneren, wie der äusseren Temperatur des Kaninchens, nach Einführung des Chinins. Sollte das Sinken der allgemeinen Temperatur nach Chinin die Folge einer vermehrten Wärmeabgabe sein, so müsste in solchem Falle die äussere Temperatur höher gefunden werden, die innere dagegen niedriger als im normalen Zustande.

Versuch IV zeigt jedoch deutlich, dass die innere wie die äussere Temperatur des Kaninchens nach Chinineinwirkung beide gleichmässig sinken.

Unsere Frage liesse sich noch auf eine andere Weise entscheiden; der Zustand der peripheren Gefässe muss nothwendig einen grossen Einfluss auf die allgemeine Temperatur ausüben; wenn also das Chinin nur durch eine Vermehrung der Wärmeabgabe nach Aussen das Sinken der inneren Temperatur hervorbringt, so wäre das am leichtesten durch eine zu Stande kommende Erweiterung der peripheren Gefässe zu erklären. Wir werden in der Folge einige Data mittheilen über das Verhalten der Gefässe nach Einwirkung des Chinins, vor der Hand aber wollen wir nur bemerken, dass wenn das Chinin eine Gefässerweiterung hervorbringen sollte, die äussere Temperatur eher steigen, keineswegs aber wie die innere Temperatur in demselben Grade sinken müsste, wie es an dem schon erwähnten Versuche IV zu ersehen ist. Dass aber das Sinken der Temperatur nach Chinineinwirkung nicht durch eine Erweiterung der peripheren Gefässe bedingt wird, kann noch durch folgenden Versuch bewiesen werden: Wird bei einem Kaninchen eine künstliche Erweiterung der peripheren Gefässe hervorgebracht, was am leichtesten und vollständigsten mittelst einer Durchschneidung des Rückenmarks erreicht werden kann, so sinkt dann die Temperatur. Wird dann dem Kaninchen Chinin eingespritzt, so müsste in der Voraussetzung, dass das Chinin das Sinken der inneren Temperatur durch eine Erweiterung der peripheren Gefässe zu Stande bringt, im vorliegenden Falle, beim Kaninchen mit durchschnittenem Rückenmarke, das Chinin ganz ohne Einfluss auf die Temperatur bleiben, da doch die schon ohnehin erweiterten Gefässe nicht mehr zu er-

weitem sind. Die Versuche V und VI zeigen aber das Gegentheil: durch Einspritzung von Chinin bei einem Kaninchen mit durchschnittener Rückenmark kann man das Sinken der Temperatur bedeutend beschleunigen. Zu diesem Versuche wurden Kaninchen von möglichst gleicher Grösse und von nahezu gleicher Normaltemperatur benutzt. Beiden wurde das Rückenmark durchgeschnitten und künstliche Athmung eingeleitet; im Versuche V wurde die Temperatur zur Controle gemessen, im Versuche VI wurde bei gleichzeitiger Temperaturmessung Chinin eingeführt. Die Temperaturmessungen wurden in beiden Fällen zu gleichen Zeiten vorgenommen. Der Vergleich dieser Versuche zeigt, dass im ersteren Falle die Temperatur während 45 Minuten von $37,8^{\circ}$ auf $36,4^{\circ}$ gesunken war, während im anderen Falle, wo dem Thiere Chinin eingeführt worden war, die Temperatur in derselben Zeit von $37,6^{\circ}$ auf $35,3^{\circ}$ gesunken war.

Diese Versuche, ebenso wie die früher angeführten (III, IV, V, VI) beweisen auf's Bestimmteste, dass das Gleichgewicht zwischen Wärmeproduction und Wärmeabgabe durch das Chinin nicht beeinträchtigt wird; es muss folglich der Grund der die Temperatur herabsetzenden Wirkung des Chinins auf anderem Wege gesucht werden und zwar in der Verminderung der Wärmeproduction selbst.

Um nun genauer zu ermitteln, auf welchem Wege das Chinin eine Herabsetzung der Wärmeproduction bewirken kann, so lag dabei vor Allem die Möglichkeit vor, dass in diesem Falle die Wirkung des Chinins diejenigen Gehirncentra treffe, die von Tscheschichin als sogenannte Wärmeregulatoren beschrieben wurden. In der betreffenden Abhandlung: Zur Lehre von der thierischen Wärme (Archiv Dubois-Reimond und Reichert. 1866.) gibt Tscheschichin an, er habe nach Gehirndurchschneidung am Kaninchen an der Grenze zwischen Pons Varoli und verlängertem Mark eine starke Temperaturerhöhung beobachtet und zwar stieg die Temperatur in der ersten halben Stunde von $39,4^{\circ}$ auf $40,1^{\circ}$, nach einer Stunde bis auf $41,2^{\circ}$; die Athmung stieg von 78 auf 90 in der Minute, der Puls war nicht zählbar. Nach $1\frac{1}{2}$ Stunden hob sich die Temperatur auf $42,1^{\circ}$, nach 2 Stunden auf $42,6^{\circ}$ und dann eine halbe Stunde später erfolgte der Tod unter Krämpfen. Diese Temperaturerhöhung will Tscheschichin durch das Vor-

handensein bestimmter Centra im Gehirne, die die Thätigkeit des Rückenmarks reguliren oder mässigen, erklären. In Folge der geschehenen Durchschneidung zwischen verlängertem Marke und Pons Varoli sollen die besagten Centra entfernt werden und somit ihr regulirender Einfluss auf das Rückenmark beseitigt sein; das letztere bliebe daher in seiner Function unbehindert sich selbst überlassen und äussere dieselbe in unmässigem Grade, wie es sich durch die erhöhte Reflexthätigkeit beschleunigter Athmung und Herzthätigkeit und Erhöhung der Temperatur kundgibt. Gäbe es in der That dergleichen Temperatur regulirende Gehirncentra, so liessen sich dieselben am Besten mit den vasomotorischen Nerven in Verbindung bringen; diese Centra wären dann von noch grösserer Bedeutung für die Lehre vom Fieber. Leider aber, abgesehen von der Unklarheit von diesen Centris, bleibt die Beobachtung Tscheschichin's so lange ganz isolirt in der Literatur stehen. Bevor ich daher an die Frage der Chininwirkung auf diese Centra gehen konnte, musste ich mich von den Thatsachen vergewissern, auf Grund deren Tscheschichin zur Annahme dieser Centra sich veranlasst sieht.

Es wurden in dieser Richtung eine gewisse Anzahl von Versuchen angestellt. Die Trennung des verlängerten Markes vom Pons Varoli erzielte ich Anfangs durch eine Nadel, die in das Hinterhauptbein des Kaninchens eingestochen wurde. Diese Operationsweise ist ziemlich unsicher und ich sah mich daher, um das Gelingen des Versuches zu sichern, nach einer anderen Methode um, die darin bestand, dass das Hinterhauptbein am Tuberculum occipitale trepanirt wurde und dann nach vorsichtiger Trennung der Hirnhäute drang ich mit einer Nadel oder einem feinen Bistouri zum Pons varoli, das nun vom verlängerten Marke getrennt wurde. Während der Durchschneidung selbst stellten sich gewöhnlich Krämpfe ein, welche bald schnell nachliessen, bald aber in Paroxysmen sich oft wiederholten oder aber ununterbrochen bis zum Tode des Thieres fort dauerten. Mehrere Kaninchen starben gleich nach der Operation, andere erst in einigen Minuten nach der Durchschneidung und nur wenige lebten 1—1½ Stunden. Nach dem Tode wurde immer der Schädel geöffnet, um genau zu sehen, welche Theile durch den Schnitt getroffen waren. Als schlussfähige beweisende Beobachtungen wurden nur diejenigen aufgenommen, die an Thieren

gemacht wurden, wo die nachberige Controle eine völlige Trennung des verlängerten Markes vom Pons Varoli ergeben hat. In allen diesen Versuchen gelang es mir nie, die starke Temperaturerhöhung zu sehen, wie sie Tscheschichin beobachtet haben will; im Gegentheil war die Temperatur in der Mehrzahl der Fälle vom Augenblicke der geschehenen Durchschneidung an bis zum Tode immer gesunken. Versuch VII zeigt dies handgreiflich. Die Herabsetzung der Temperatur, sagte ich, wurde in der Mehrzahl der Fälle beobachtet, denn in 2 Fällen sah ich eine kleine Steigerung der Temperatur; und dies war in solchen Fällen, wo die Krämpfe nach ausgeführter Hirndurchschneidung besonders stark sich entwickelt haben: dass eine stärker entwickelte Muskelthätigkeit eine Temperatursteigerung zur Folge hat, ist Jedermann bekannt. Versuch VIII beweist deutlich genug den Einfluss der Krämpfe auf die Temperatur, wie jedesmal gleich nach Auftreten der Krämpfe die Temperatur erhöht war, dann aber bald wieder sank, sobald das Thier nach dem Krampfe ausgeruht hatte. Man sieht aus diesem Versuche, dass der Krampf die Temperatur beinahe auf einen Grad erhöhen kann; die auffallendste Temperatursteigerung zeigt sich beim ersten Auftreten des Krampfes. Für die Fälle also, wo eine unbedeutende (im Vergleich zu der von Tscheschichin beobachteten) Temperatursteigerung nach Hirndurchschneidung beobachtet wurde und wo zugleich auch die Krämpfe besonders stark waren, findet die Temperaturerhöhung ihre vollständige physiologische Erklärung in den eingetretenen Krämpfen und wir können den Grund nicht einsehen, dafür das Vorhandensein sogenannter Temperatur regulirender Centra anzunehmen¹⁾.

¹⁾ Die von Tscheschichin beobachtete Steigerung der Reflexthätigkeit des Rückenmarkes nach erwähnter Hirndurchschneidung kann ich vollständig bestätigen. In vielen Fällen zeigte sich diese Reflexsteigerung nach ausgeführter Hirndurchschneidung besonders deutlich: man brauchte nur das Thier leise zu berühren, sogar nur an den Haaren, um einen bedeutenden Reflex hervorzurufen. Je näher die Durchschneidung dem verlängerten Marke gemacht wurde, um so intensiver kam die Reflexthätigkeit zum Vorschein, und umgekehrt waren dieselben um so schwächer, je entfernter vom verlängerten Marke die Durchschneidung ausgeführt wurde. In einem Falle, wo der Schnitt am oberen Theile des Pons Varoli geführt wurde, blieben die Reflexerscheinungen aus, kamen aber zum Vorschein, sobald ein neuer Schnitt näher dem verlängerten Marke angelegt wurde. Selbstverständlich sind diese Versuche lange

Die Wirkung des Chinin auf die von Tscheschichin sogenannten Wärmeregulatoren konnte also nicht weiter untersucht werden, da die Existenz dieser Centra selbst lange noch nicht bewiesen ist.

Für die Temperatur herabsetzende Wirkung des Chinin musste daher nach anderen Gründen gesucht werden und in diesem Sinne blieb also nichts Anderes übrig, als die anderen nebenher gehenden Erscheinungen der Chininwirkung am lebenden Organismus zu untersuchen.

Besonders auffallend sind die Veränderungen, welche das Chinin in der Herzthätigkeit hervorruft. Aus Versuch IX ist zu ersehen, dass die Einführung des Chinin in das Blut bei Kaninchen, Hunden und Katzen constant eine Verlangsamung der Herzthätigkeit zur Folge hat. Bei Einführung kleiner Mengen Chinin geht der Verlangsamung eine vorherige Beschleunigung zuvor. Diese Beschleunigung ist um so unbedeutender, je grösser die Dosis des Chinin war, so dass bei Einführung verhältnissmässig grosser Dosen z. B. 1 Gr., in einigen Fällen auch 0,5 Gr., beim Kaninchen die Verlangsamung der Herzschläge unmittelbar auf die Einspritzung folgt¹⁾. Nach Einspritzung von 2—3 Gr. Chinin in's Blut bleibt das Herz stillstehen und das Kaninchen stirbt unter Krämpfen. In diesen Fällen dauerte die Athmung unregelmässig und oberflächlich noch einige Zeit fort, nachdem das Herz schon längst stillstand. Das Kaninchen stirbt folglich immer in Folge von Herzparalyse²⁾.

Vor Allem war es nun nöthig, den Grund der verlangsamten Herzthätigkeit zu ermitteln. Das Chinin konnte die Herzthätigkeit verlangsamen:

a) durch erregende Wirkung auf das centrale Ende des Vagus,

nicht ausreichend, um aus ihnen einen bestimmten Schluss ziehen zu können, sollten sich aber diese Thatsachen bestätigen, so wäre damit der beste Beweis geliefert für das Vorhandensein der Reflexhemmungscentra bei Warmblütern.

¹⁾ Dieselbe Verlangsamung der Herzschläge, abgesehen vom Versuch IX, ist an der Curve zu sehen, wenn man die Zahl der Pulswellen vor der Chinineinspritzung und nach derselben auf derselben Raumweite nachzählt.

²⁾ Angesäuertes Wasser bewirkt ebenso Verlangsamung der Herzthätigkeit, aber nur in unbedeutendem Grade.

b) durch paralsirende Wirkung auf das centrale Ende der motorischen Fasern des Herzens.

In der-Vermuthung, ob nicht das Chinin auf das centrale Ende des Vagus im Gehirn wirke, wurden Versuche angestellt mit Durchschneidung der Vagi und nachfolgender Chinineinspritzung. Versuch X zeigt jedoch, dass die gewöhnliche Verlangsamung der Herzschläge nach Chinineinspritzung ebenso gut nach vorausgegangener Durchschneidung der Vagi sich äussert.

Um nun die zweite Vermuthung zu lösen, ob nicht das Chinin paralsirend auf das Hirncentrum des motorischen Nervenapparates des Herzens wirke, wurden Versuche angestellt mit Durchschneidung des oberen Theiles des Rückenmarkes und des Sympathicus am Halse. Nach ausgeführter Durchschneidung wurde das Kaninchen mit Chinin vergiftet. Aus Versuch IV ist deutlich zu ersehen, dass die Chininwirkung auf's Herz, nach Durchschneidung des Rückenmarkes und Sympathicus, in derselben Weise, wie gewöhnlich sich äussert. Wir sind daher zu dem Schlusse vollständig berechtigt, dass das Chinin ohne alle Wirkung auf die Hirncentra, sowohl des motorischen, als auch des hemmenden Apparates der Herzthätigkeit bleibt.

Der Grund der verlangsamten Herzthätigkeit nach Chinineinwirkung muss daher in einer Affection der intracordialen Centra gesucht werden.

In diesem Falle kann das Chinin wirken:

- a) erregend auf das periphere Ende des Vagus; oder
- b) paralsirend auf die peripheren Endigungen der beschleunigenden Nervenfasern des Herzens; — das Resultat muss in beiden dieser Fälle dasselbe sein, nemlich eine Verlangsamung respective eine Unterdrückung der Herzthätigkeit.

Zur Entscheidung dieser Frage wäre es scheinbar am zweckmässigsten, die Wirkung des Inductionsstromes zu benutzen, der bekanntermaassen bei gewisser Stärke einen Herzstillstand in der Diastole hervorrufen kann. Es wäre dann im Voraus die Stromstärke, welche Herzstillstand hervorruft, bestimmt, dann müsste Chinin eingeführt werden und, nachdem dessen Wirkung deutlich durch eine eingetretene Verlangsamung der Herzschläge sich äusserte, müsste man wieder versuchen, durch neue Reizung bei derselben Stromstärke auf's Neue Herzstillstand hervorzurufen. Erfolgte dann

der Herzstillstand nach electricischer Reizung bei derselben Stromstärke, so gut nach wie vor der Chinineinspritzung, so würden wir zum Schlusse berechtigt, dass das Chinin keinen Einfluss auf die peripherischen Endigungen des Vagus ausübt.

Diese Versuche aber, durch electricische Reizung das Herz zum Stillstand zu bringen, sind überhaupt lange nicht zuverlässig. Gelingt es z. B. (was nicht immer der Fall ist), einmal beim Kaninchen durch eine bestimmte Stromstärke den Herzstillstand zu bewirken, so kann man keineswegs sicher darauf rechnen, nach einiger Zeit, nachdem das Kaninchen wieder beruhigt sein wird, mittelst derselben Stromstärke abermals Herzstillstand herbeizuführen. Viel häufiger ist man dann genöthigt, einen viel stärkeren Strom zu benutzen, oder es wird gar nicht gelingen, einen Herzstillstand herbeizuführen. Ich suchte daher den Einfluss des Chinins auf die peripherischen Endigungen der Vagi auf anderem Wege zu ermitteln. Mittelst eines schwachen Stromes wurde das periphere Stück des Vagus gereizt und dabei aufgezeichnet, bei welcher Stromstärke eine Verlangsamung der Herzschläge auf eine bestimmte Schlagzahl eintritt; es wurde dann Chinin eingeführt und, sobald die Herzschläge merklich in Folge der Chinineinwirkung verlangsamt waren, wurde dann derselbe periphere Abschnitt des Vagus durch den electricischen Strom der früheren Stärke gereizt und dabei beobachtet, ob die nemliche Stromstärke auch von derselben Verlangsamung der Herzthätigkeit, wie vor Einführung des Chinins begleitet wird. Diese Versuchsweise hat vor Allem den Vorzug, dass die Vagi durch die dabei angewandten schwächeren Ströme kaum in ihrer Function alterirt werden und folglich nach gewissen Ruhepausen ganz in derselben Weise auf dieselbe Stromstärke fort reagiren konnten¹⁾.

Aus dem Versuche XII ist zu ersehen, dass nach eingetretener Verlangsamung der Herzthätigkeit auf Chinineinwirkung die electricische Reizung mit einer und derselben Stromstärke von derselben Verlangsamung auf dieselbe Zahl der Schläge begleitet wird, wie die Reizung vor der Chinineinwirkung. Dieses wäre wohl nicht möglich, wenn das Chinin auf die peripherischen Endigungen der

¹⁾ Alle Versuche mit den Vagi, besonders mit den Sympathici, beanspruchen besondere Vorsicht beim Herauspräpariren derselben, und der ganze Versuch gelingt um so sicherer, je mehr diese Nerven bei der Präparation geschont blieben.

Vagi im Herzen eingewirkt hätte. Es folgt daraus, dass der Grund der die Herzthätigkeit verlangsamen- den Wirkung des Chinins in keiner Beziehung zu den peripherischen Endigungen des Vagus stehen kann.

Um nun den Zustand der peripherischen Endigungen der beschleunigenden Nerven im Herzen nach Chinineinwirkung zu prüfen, wurden einem Kaninchen die beiden Vagi durchschnitten, ebenso das Rückenmark und die Sympathici am Halse, dann wurde dem Thiere Chinin eingespritzt. (Selbstverständlich muss immer nach geschehener Durchschneidung des Rückenmarks künstliche Respiration eingeleitet werden.) Nach deutlichem Eintreten der Chininwirkung aufs Herz wird dann das periphere Stück des Sympathicus durch den Inductionsstrom von bestimmter Stärke gereizt. Versuch XIII zeigt uns, dass nach Durchschneidung des Rückenmarks, der Vagi und Sympathici, nachdem die Herzthätigkeit bereits in Folge der Chinineinwirkung verlangsamt war, es noch immer gelang, durch Reizung des peripherischen Abschnittes des Sympathicus eine Beschleunigung der Herzschläge herbeizuführen. Im besagten Versuche war es übrigens nur zwei Mal gelungen, eine Beschleunigung der Herzthätigkeit durch electriche Reizung zu erzielen, spätere Reizung blieb ohne Erfolg. Der Grund davon wird wohl in der schnellen Erschöpfbarkeit des Sympathicus zu suchen sein. Dieser Versuch beweist nun deutlich, dass die peripherischen Endigungen der motorischen Nerven des Herzens vom Chinin nicht afficirt werden.

Es bliebe noch ein dritter möglicher Erklärungsgrund für die Verlangsamung der Herzthätigkeit zu suchen, nemlich in der Affection der motorischen Nervenfasern im Herzen oder der Muskelfasern selbst. Diese Untersuchung bietet die wenigsten Schwierigkeiten: es genügt nur, das Kaninchen mit einer beträchtlichen Dosis Chinin bis zum vollständigen Herzstillstande zu vergiften und dann die Reaction des Herzmuskels auf electriche Reize zu prüfen. Die vielen in dieser Richtung angestellten Versuche an Katzen und Kaninchen ergaben nun aufs Bestimmteste, dass das Herz dieser mit Chinin vergifteten Thiere sehr wenig oder gar nicht auf den electriche Reiz reagire, während alle übrigen Muskeln des Körpers sehr gut auf Application electriche Reize sich contrahiren.

Wenn wir nun einerseits gesehen haben, dass die peripherischen Endigungen weder der Vagi, noch der Sympathici nach Einwirkung des Chinins ganz unverändert bleiben, dass andererseits aber das Muskelfleisch des Herzens seine Reizbarkeit auf electriche Reize einbüsst, so sind wir wohl zu dem Schlusse berechtigt, dass der Grund der Verlangsamung der Herzthätigkeit nach Chinineinwirkung wohl in einer Affection der motorischen Nervenfasern des Herzens oder in den Muskelfasern des Herzens selbst zu suchen ist.

Gleichzeitig mit der Verlangsamung der Herzschläge beobachteten wir nach Chinineinwirkung eine Abschwächung der Energie der Herzthätigkeit bei Contractionen. Dem entsprechend wird auch immer eine Herabsetzung des Blutdruckes auf Einwirkung des Chinins beobachtet. An der Curve A ist deutlich zu sehen, wie auf Chinineinspritzung die Höhe der Pulswellen herunterfällt und zugleich der Blutdruck bedeutend sinkt. Um in diesem Falle das Sinken des Blutdrucks der Chinineinwirkung zuschreiben zu können, war es noch nöthig, den möglichen Einfluss der Schwefelsäure und des Wassers hier auszuschliessen. Die Curve B zeigt nun, dass der Einfluss der Schwefelsäure und des Wassers auf den Blutdruck ganz unbedeutend bleibt. Bei a z. B. wurde mit Schwefelsäure angesäuertes Wasser eingespritzt; der Blutdruck sank Anfangs unbedeutend, erhob sich aber bald wieder zur normalen Höhe. Bei a' aber, wo Chinin eingespritzt war, sank der Blutdruck sehr bald und bedeutend. In allen diesen Versuchen wurde die Chininlösung vor der Einspritzung bis zu 38—39° C. aufgewärmt.

Dieses Herabsinken des Blutdrucks in den Arterien nach Chinineinwirkung und die gleichzeitige Abschwächung der Herzcontractionen sind wohl als Effect der Chinineinwirkung auf die motorischen Nervenfasern im Herzen selbst zu betrachten.

Es wäre wohl noch die Vermuthung nicht zurückzuweisen, dass das Chinin möglicher Weise alternirend auf die Gefässe einwirke und dann erst auf indirectem Wege die Veränderungen im Blutdrucke und in der Herzthätigkeit zu Stande kommen.

Um dies zu entscheiden, wurden verschiedene Methoden in Anwendung gebracht. Diejenigen, welche darauf ausgingen, das Blut in einem bestimmten Gefässbezirke von der Herzwirkung zu isoliren, erwiesen sich als unzuverlässig. Isolirung wurde dadurch herzustellen versucht, dass erst die abführende Vene und dann die

zuführende Arterie eines Gefässbezirkes zugeklemmt wurde, während das Manometer unterhalb der Unterbindungsstelle communicirte. Nachdem nun dieses geschehen, wird das Gift in's Blut des Thieres eingeführt und dann der Blutdruck in dem isolirten Gefässabschnitte am Manometer beobachtet. Die Erhöhung des Blutdrucks soll dann die Zusammenziehung der Gefässe andeuten; das Sinken derselben — die Gefässerweiterung. Allein es ist leicht einzusehen, dass der Hauptzweck dieser Methode: die vollständige Isolirung der Blutsäule unterhalb der eingeklemmten Stelle von der Einwirkung des Herzens, hier nicht erreicht wird. Wird die Aorta abdominalis oder die Arteria cruralis mit den entsprechenden Venen bei einem Hunde durch Klemmpincetten verschlossen und dann die Röhre des Manometers eingeführt, so zeigt sich der Blutdruck im abgeschlossenen Abschnitte immer noch vom Blutdrucke im übrigen Gefässsystem abhängig, wie man leicht erkennt, wenn man z. B. einen Inductionsstrom auf das peripherische Ende des N. vagus einwirken lässt. Die Curve C zeigt, dass nach Anlegung der Pincette über der Art. und V. cruralis die electriche Reizung der peripherischen Endigungen des Vagus immer ein Sinken des Blutdrucks zur Folge hatte.

Ich sah mich daher genöthigt, andere Methoden zu benutzen, wobei ich die Wirkung des Chinins auf die Gefässe des Gekröses am Frosche beobachtete, dem das Chinin direct in's Blut eingeführt war. Ausserdem spritzte ich auch Chinin in das peripherische Ende der Art. carotis einer Katze ein und beobachtete dann die Gefässe der Retina. In beiden Fällen waren keine Veränderungen an den Gefässen zu sehen. Ich verkenne übrigens nicht das relativ Ungenügende dieser Methode.

Nachdem der Einfluss des Chinins auf die Herzthätigkeit in ausgesprochener Weise sich geäussert hat, tritt in der Folge eine Störung in der Athmung ein: sie erscheint unregelmässig und oberflächlich.

Bei der Entscheidung der Frage, auf welchem Wege nach Einwirkung des Chinins die Herabsetzung der Temperatur zu Stande kommt, sind also 2 Momente in Betracht zu ziehen, nemlich die zuerst eintretende Störung in der Herzthätigkeit und dann die in der Athmung. Hierbei wäre es von grossem Interesse, bei einem mit Chinin vergifteten Thiere, beispielsweise bei einem Kaninchen, die ausgeathmete Luft in einem Respirationsapparate genau zu unter-

suchen. Die Verhältnisse erlauben es mir aber vor der Hand nicht, jetzt auf die Frage näher einzugehen.

Diese Versuche wurden im Physiologischen Laboratorium des Prof. Hering in der Josephi-Academie angestellt.

Versuch I.

Ein junges Kaninchen. Normaltemperatur 38°.

11 Uhr 30 Min. wurde die Vene eröffnet und die Spritze eingeführt.

11 Uhr 40 Min. 37,8°.

Es wird $\frac{1}{2}$ Gr. Chinin eingespritzt.

11 Uhr 50 Min. 37,6°.

Abermals $\frac{1}{2}$ Gr. Chinin eingespritzt.

12 Uhr — Min. 37,5°.

Abermals $\frac{1}{2}$ Gr. Chinin.

12 Uhr 6 Min. 37,3°.

12 - 12 - 37,3°.

12 - 25 - 37,1°.

Abermals $\frac{1}{2}$ Gr. Chinin.

12 Uhr 37 Min. 36,9°.

Noch $\frac{1}{2}$ Gr. Chinin.

12 Uhr 51 Min. 36,6°.

Versuch II.

Ein Kaninchen. Normaltemperatur 38,2°. Es wird mit Schwefelsäure angesäuertes Wasser eingespritzt.

11 Uhr 38,2°.

Abermalige Einspritzung.

11 Uhr 15 Min. 38,1°.

11 - 30 - 38,1°.

Abermalige Einspritzung.

11 Uhr 40 Min. 37,9°.

11 - 50 - 37,9°.

Abermalige Einspritzung.

12 Uhr — Min. 37,8°.

12 - 15 - 37,8°.

Versuch III.

Ein Kaninchen mittlerer Grösse. Normaltemperatur 37,8°.

11 Uhr 5 Min. wird es in Watte eingehüllt.

11 Uhr 25 Min. 38,1°.

Einspritzung von $\frac{1}{2}$ Gr. Chinin.

11 Uhr 40 Min. 37,8°.

Abermals $\frac{1}{2}$ Gr.

12 Uhr 37,4°.

Abermals $\frac{1}{4}$ Gr. Chinin.

12 Uhr 15 Min. 37,3°.

Noch $\frac{1}{4}$ Gr.

12 Uhr 40 Min. 37°.

Noch $\frac{1}{2}$ Gr.

12 Uhr 55 Min. 36,9°.

Versuch IV.

Ein Kaninchen mittlerer Grösse mit einer Normaltemperatur von

innerer äusserer
Temperatur
38,5° 32,2°.

11 Uhr 20 Min. Eröffnung der Vena jugularis, mit Verlust von einigen Tropfen Blut, bei Einführung der Spritze in die Vene

11 Uhr 35 Min. 38,3° 32,9°

Einspritzung von $\frac{1}{8}$ Gr. Chinin.

11 Uhr 53 Min. 38,2° 32,9°.

Einspritzung von $\frac{1}{4}$ Gr. Chinin.

12 Uhr 2 Min. 37,9° 32,6°.

Abermals $\frac{1}{4}$ Gr.

12 Uhr 8 Min. 37,7° 32,1°.

Noch $\frac{1}{4}$ Gr.

12 Uhr 15 Min. 37,6° 31,8°.

Versuch V.

Ein Kaninchen. Normaltemperatur 37,8°. Um 11 Uhr wird das Rückenmark durchschnitten und künstliche Athmung eingeleitet.

11 Uhr 15 Min. 37,6°.

11 - 20 - 37,2°.

11 - 25 - 37°.

11 - 40 - 36,7°.

11 - 45 - 36,4°.

Versuch VI.

Junges Kaninchen. Normaltemperatur 37,4°.

10 Uhr 50 Min. wird das verlängerte Mark vom Pons Varoli getrennt.

11 Uhr 5 Min. 37,5°.

11 - 21 - 37°.

11 - 30 - 36,7°.

Das Kaninchen starb.

Versuch VII.

Ein Kaninchen von derselben (mittleren) Grösse, wie im vorhergehenden Versuche. Normaltemperatur 37,6°.

12 Uhr 3 Min. wird das Rückenmark durchschnitten.

12 Uhr 15 Min. 36°.

12 - 25 - 35,9°.

Einspritzung von $\frac{1}{4}$ Gr. Chinin.

12 Uhr 35 Min. 35,5°.

Abermals $\frac{1}{4}$ Gr. Chinin.

12 Uhr 42 Min. 35,4°.

Einspritzung von $\frac{1}{2}$ Gr. Chinin.

12 Uhr 48 Min. 35,3°.

Versuch VIII.

Junges Kaninchen. Normaltemperatur 37,5°. 11 Uhr 40 Min. Durchschneidung an der Grenze zwischen Pons Varoli und verlängertem Marke.

11 Uhr 48 Min. 37,6°.

Starke Krampfanfälle, dauern von 11 Uhr 48 Min. bis 12 Uhr 37 Min. an. Während der Zeit zeigt die Temperatur folgende Ziffern.

12 Uhr 38,2°.

12 - 25 Min. 38,3°.

12 - 37 - 38,4°.

Nachlassen der Krampfanfälle.

12 Uhr 42 Min. 38,3°.

12 - 48 - 38,2°.

1 - — - 37,8°.

Abermaliges Auftreten starker Krämpfe

um 1 Uhr 15 Min. 38,1°,
die Krämpfe hören auf
1 Uhr 30 Min. 37,7°.
Kurz darauf starb das Kaninchen.

Versuch IX.

Ein grösseres Kaninchen. Normale Zahl der Herzschläge in 1 Min.: 252.

11 Uhr wird $\frac{1}{4}$ Gr. Chinin eingespritzt.

11 Uhr 10 Min. 264.

Abermals $\frac{1}{4}$ Gr. Chinin.

11 Uhr 25 Min. 234.

Einspritzung von $\frac{1}{2}$ Gr. Chinin.

11 Uhr 30 Min. 192.

Noch $\frac{1}{2}$ Gr. Chinin.

11 Uhr 45 Min. 168.

Versuch X.

Ein grösseres Kaninchen. Normale Anzahl der Herzschläge in 1 Min. 240. 10 Uhr 45 Min. wurde $\frac{1}{4}$ Gr. Chinin eingespritzt.

10 Uhr 53 Min. 252.

Einspritzung von $\frac{1}{2}$ Gr. Chinin.

11 Uhr 20 Min. 192.

Durchschneidung beider Nn. vagi.

11 Uhr 40 Min. 216.

Einspritzung von $\frac{1}{4}$ Gr. Chinin.

11 Uhr 58 Min. 208.

Noch $\frac{1}{2}$ Gr. Chinin.

12 Uhr 16 Min. 180.

Versuch XI.

Junges Kaninchen. Normale Zahl der Herzschläge in 1 Min. 252—264. Durchschneidung des Rückenmarkes und beider Nn. vagi und sympathici.

11 Uhr 50 Min. 216.

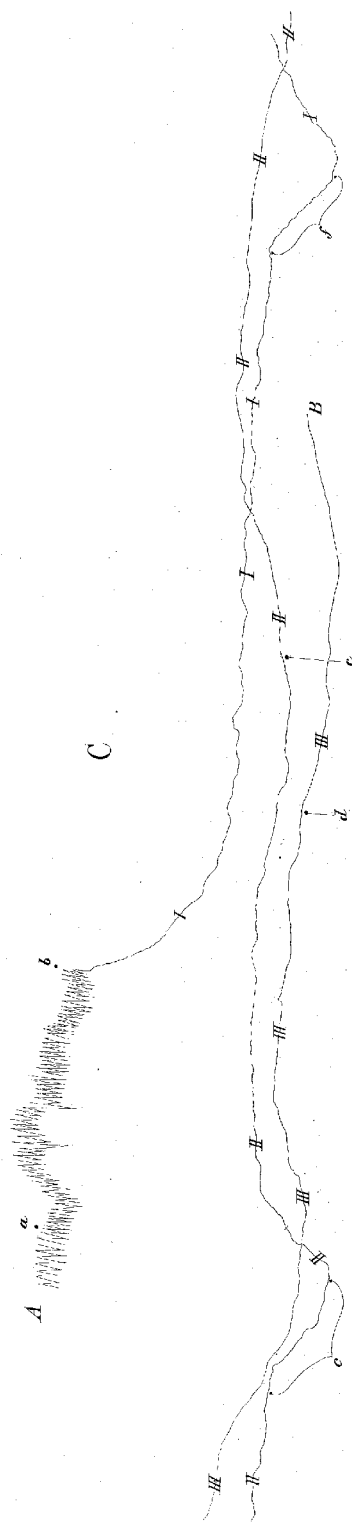
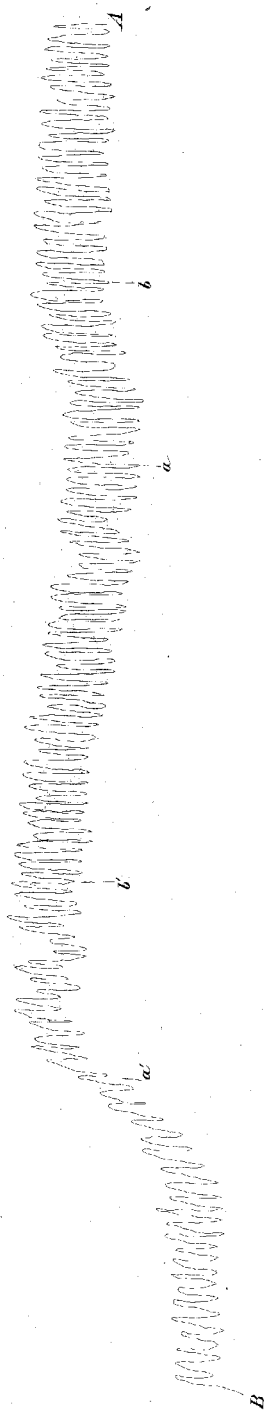
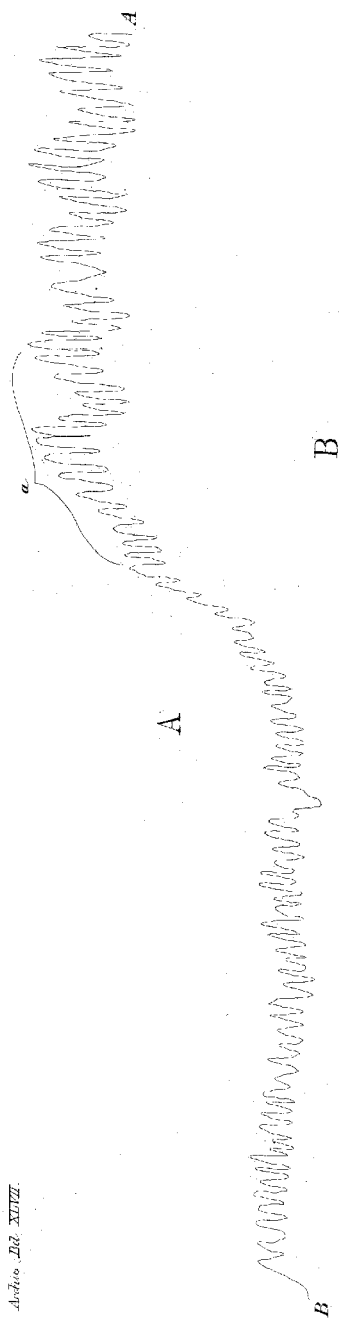
12 Uhr 5 Min. wird $\frac{1}{4}$ Gr. Chinin eingespritzt 192.

Abermals $\frac{1}{4}$ Gr. Chinin.

12 Uhr 8 Min. 156.

Noch $\frac{1}{4}$ Gr.

12 Uhr 15 Min. 144.



Versuch XII.

Ein grösseres Kaninchen. Beide Nn. vagi werden durchschnitten.

Die Zahl der Herzschläge in 5 Sec. 25. — Bei Reizung mit einem Strome von bestimmter Stärke, sinkt die Zahl der Herzschläge auf 8 in 5 Sec. Es wurde $\frac{1}{4}$ Gr. Chinin eingespritzt; Zahl der Herzschläge in 5 Sec.: 25. Es wurde abermals $\frac{1}{2}$ Gr. eingespritzt; die Zahl der Herzschläge 14 in 5 Sec. Bei wiederholter Reizung der Endigungen der Nn. vagi, mit einem Strome von derselben Stärke, beträgt die Zahl der Herzschläge 8 in 5 Sec. Nach Ausruhen des Thieres wird demselben $\frac{1}{2}$ Gr. Chinin eingespritzt, und die Zahl der Herzschläge beträgt 11 in 5 Sec.

Hierauf wird die Reizung mit derselben Stromstärke vorgenommen, und die Zahl der Herzschläge fällt auf 8 in 5 Sec.

Versuch XIII.

Ein Kaninchen mittlerer Grösse. Das Rückenmark und die Nn. vagi und sympathici werden durchschnitten.

Die Zahl der Herzschläge beträgt 15 in 5 Sec. — Bei Einspritzung von $\frac{1}{2}$ Gr. Chinin 11 auf 5 Sec. In 20 Minuten wird wieder $\frac{1}{2}$ Gr. eingespritzt, die Zahl beträgt 11 auf 5 Sec. Bei Reizung der durchschnittenen Enden des N. sympathicus 16 in 5 Sec., nach einer Rast von 10 Min. 10 auf 5 Sec., und bei neuerlicher Reizung 12 auf 5 Sec.

XXII.

Eine bisher nicht beschriebene Hautkrankheit (Papilloma area-elevatum).

Von Dr. Hermann Beigel,

dirigirendem Arzte am Metropolitan Free Hospital in London.

(Hierzu Taf. XII.)

Am 6. April d. J. habe ich in der hiesigen pathologischen Gesellschaft und am 14. April in der Hunterian Society einen Patienten vorgestellt, welcher eine interessante, wie ich anzunehmen glaubte, bisher noch nicht beschriebene Erkrankung der Haut an sich trägt. Da meine Annahme durch zwei Autoritäten, wie Hilton Fagg und Jonathan Hutchinson bestätigt worden ist, darf wohl als festgestellt angenommen werden, dass es sich thatsächlich um eine neue Form von Hautkrankheit handelt.

Der Patient, Samuel Thompson, ist 12 Monate alt und das erste Kind gesunder, anständiger Eltern. Soweit durch ein minutiöses Examen hat festgestellt werden können, ist bei den Eltern des Kindes weder von Syphilis, noch von ernsten