

Decubitus verursachte septicämische Fieber das Hinzutreten einer neuen Fieberursache nothwendig übersehen lassen musste.

Wenn wir somit zum Schluss den Versuch wagen sollen, ein Krankheitsbild der von einem cariösen Heerd der Wirbelsäule ausgehenden Oesophagusperforation, wie es sich unter gewissen für die klinische Beobachtung günstigen Umständen darstellen kann, zu entwerfen und eventuell für die Erkennung während des Lebens verwerthbar zu machen, so würde derselbe unserer Beobachtung gemäss folgendermaassen erscheinen: Plötzlicher Eintritt bis dahin nicht beobachteter Symptome, insbesondere Entleerung reichlicher, eitriger, blutig gefärbter Massen, welche mehr ausgewürgt, als ausgehustet werden, gesteigerte Empfindlichkeit der entsprechenden Hals- oder Brustgegend, Unvermögen zu schlucken und das Auftreten von Fiebersteigerungen und Schüttelfrösten, als den Zeichen der raschen Zersetzung und der Aufnahme fauliger Stoffe in die Blutbahn.

XXIII.

Versuche über die physiologische Wirkung des Chinolins.

Von Dr. Alois Biach und Dr. Gustav Loimann
in Wien.

Die Vermuthung, dass das Chinolin als eine im Cinchonin und aller Wahrscheinlichkeit nach auch im Chinin präformirte Atomengruppe ähnliche Wirkungen auf den thierischen Organismus zu äussern im Stande sei, wie das Chinin selbst, ist eine ziemlich naheliegende.

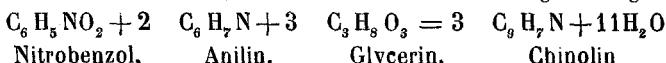
In der That haben es auch schon Einige unternommen diesbezügliche Versuche anzustellen, und hat insbesondere Dr. Donath durch einige Experimente gezeigt, dass dem Chinolin sowohl antipyretische als auch antiseptische Wirkungen zukommen.

Herr Dr. Donath hat zu seinen Versuchen ein aus Cinchonin dargestelltes Chinolin des Handels benutzt, ein Präparat, das auf absolute chemische Reinheit keinen Anspruch machen kann, da nach

allen bisherigen Erfahrungen Chinolin von seinen höheren Homologen nur auf mühevolle Weise getrennt werden kann.

Bei unseren Untersuchungen wurden Chinolin resp. Salze desselben benutzt, das auf synthetischem Wege von Dr. Zd. H. Skraup dargestellt und uns von demselben überlassen wurde.

Das Verfahren von Skraup besteht darin, dass ein Gemenge von Anilin, Nitrobenzol, Glycerin und Schwefelsäure auf etwa 140—150° erhitzt wird, wobei durch die Reactionsgleichung



unter dem wasserentziehenden Einfluss der Schwefelsäure, Chinolin gebildet wird. Die so entstehende Base ist, Reinheit der Rohmaterialien vorausgesetzt, chemisch rein, demnach zur Vornahme physiologischer Versuche weit geeigneter, als das von Donath benutzte Präparat; der beschriebene Prozess liefert ausserdem das Chinolin zu überaus mässigem Preise, während das Chinolin aus Cinchonin ein immerhin noch kostspieliges Präparat ist, so dass trotz der Veröffentlichung der Donath'schen Arbeit die Weiterführung unserer Versuche uns nicht nur gerechtfertigt, sondern auch geboten erschien.

Die Versuche wurden angestellt an Kaninchen mit einer 10prozentigen Lösung des neutralen weinsauren Salzes. Dieselbe reagirt vollkommen neutral, hat einen Stich in's Röthlich-Gelbliche, einen brennenden Geschmack und riecht intensiv nach Chinolin. Die Verabreichung des Mittels geschah theils innerlich, theils in Form von subcutanen Injectionen, und begannen wir sofort mit einer Dosis von 0,1. Die Temperaturen wurden mit einem Thermometer (von Kappeller in Wien), welches früher genau corrigirt worden war, im Rectum gemessen. Die Messung selbst geschah immer in der Rückenlage des Thieres, und wurde das Thermometer 7 Cm. weit in's Rectum eingeführt.

I. Versuch. Ein weibliches 1155 Grm. schweres Kaninchen A mit einer Temperatur von 38,3° und einer Respirationsfrequenz von 60—70 Athemzügen in der Minute erhält 0,1 Chinolin unter die Rückenhaut gespritzt. 3 Minuten nach der Injection ist die Respiration auffallend beschleunigt, etwa 140 in der Minute, nach 45 Minuten beträgt die Temperatur im Rectum 37,5. Die Respiration ist auf 39 Athemzüge verlangsamt. Nach 3 Stunden ist die Temperatur auf 39 gestiegen, Zahl der Athemzüge 115. In dem Benehmen des Thieres während der ganzen Zeit nichts Auffälliges. Am folgenden Tage Mittags ist die Temperatur 38,2, Respiration zwischen 60—70. Es wird nun

II. Versuch: demselben Kaninchen wieder 0,1 Chinolin unter die Rückenhaut gespritzt. Nach 45 Minuten ist die Temperatur auf 37,2 herunter gegangen, Respiration unverändert. Am folgenden Tage wird die Temperatur gemessen und ergibt 38,5, Respiration ungefähr 80 in der Minute.

III. Versuch. Ein weibliches 1050 Grm. schweres Kaninchen B, mit einer Anfangstemperatur von 38,4 und einer Respirationsfrequenz von etwa 80 Atemzügen in der Minute, erhält 0,2 Chinolin unter die Rückenhaut. Nach 15 Minuten sinkt die Temperatur auf 37,6, die Respiration ist so beschleunigt, dass sie nicht gezählt werden kann, das Thier selbst ist nicht im Stande sich auf den Beinen zu halten und fällt auf die eine oder andere Seite. Die Extremitäten werden bald ganz gelähmt, die Reflexbewegbarkeit ist erloschen. Nach einer Stunde ist die Temperatur 34,5 und die Respirationsfrequenz auf 36 gesunken. Das Thier liegt regungslos am Rücken. Nach weiteren zwei Stunden hat sich das Thier soweit erholt, dass es ruhig da sitzt, die Lähmung der Extremitäten ist geschwunden und die Reflexbewegbarkeit zurückgekehrt. Temperatur auf 36,7, die Anzahl der Respirationen auf 45 gestiegen. Am folgenden Tage Mittags ist das Thier sehr matt, die Respiration sehr beschleunigt — 140 — die Temperatur auffallend erniedrigt, 32,2. Als wir nun 5 Uhr Nachmittags neuerdings die Temperatur messen wollten, bekam das Thier plötzlich klonische Krämpfe, aus dem Maule quoll eine reichliche Menge einer schaumigen etwas klebrigen Flüssigkeit, das Thier versucht sich aufzurichten, stösst einen lauten Schrei aus, fällt auf die Seite und nach einigen terminalen Atembewegungen erfolgt der Tod. Die etwa 10 Mm. nach dem Tode vorgenommene Section ergibt schaumige Flüssigkeit in der Trachea und acutes Lungenödem.

IV. Versuch. Ein weibliches 1120 Grm. schweres Kaninchen C, mit einer Temperatur von 38,1 in der Minute und 70—80 Respirationen erhält 0,1 Chinolin subcutan injizirt, worauf alsbald eine auffallende Beschleunigung der Respiration eintritt. Nach einer halben Stunde ist die Temperatur auf 37,3 gesunken, die Respiration wie zu Anfang des Versuches. Nach weiteren 2 Stunden ist die Temperatur und Respiration genau wie vor dem Versuche — 38,1 — 80. Am folgenden Tage ergibt die Messung Temperatur 37,7, die Anzahl der Respirationen 70 bis 80. Es werden nun

V. Versuch: demselben Kaninchen 0,2 Chinolin unter die Rückenhaut gespritzt; unmittelbar darauf wird die Respiration auffallend beschleunigt, die Bewegungen des Thieres werden schwerfällig und verrathen eine gewisse Anstrengung. Reflexe werden jedoch noch prompt ausgelöst. Nach 20 Minuten ist jedoch die Reflexerregbarkeit so herabgesetzt, dass nur auf einzelne sehr tiefe Nadelstiche Zuckungen erfolgen; das Thier ändert aus eigenem Antriebe seinen Platz nicht. 2 Stunden nach der Injection ist die Temperatur auf 36,7 gesunken; am folgenden Tage hat sich das Thier vollkommen erholt. Die Temperatur beträgt 38,4, die Anzahl der Respirationen 90—100.

VI. Versuch. Nun gaben wir demselben Kaninchen in der Absicht es zu tödten 0,35 Chinolin innerlich. Nach 1½ Stunden ist an dem Thiere noch nichts

Auffallendes wahrzunehmen, die Temperatur unbedeutend um $0,3^{\circ}$ gesunken. Am folgenden Tage jedoch finden wir dieselbe auf 34° herabgesetzt, die Respiration auffallend beschleunigt, die Reflexerregbarkeit scheint aufgehoben, da selbst auf tiefe Nadelstiche keine Zuckungen erfolgen, die Bewegung vollkommen frei. In der folgenden Nacht verendete das Thier und die am Morgen vorgenommene Section ergab: das Blut in dem Sinus der Dura mater dunkelflüssig, im Herzen und den Gefässen compacte Gerinnsel, die Lunge stark hyperämisch und ödematos; die im Magen reichlich vorhandenen Speisereste in einem dicken zähen Schleim eingehüllt.

VII. Versuch. Das Kaninchen A, mit einer Anfangstemperatur von $38,5$ und $70-80$ Respirationen in der Minute, erhält in Zwischenräumen von einer halben Stunde $0,5$ Chinolin unter die Haut gespritzt, worauf die Temperatur auf $36,9$, die Zahl der Atemzüge auf 68 sinkt. Die Bewegungen des Thieres werden etwas schwerfällig, doch tritt weder Lähmung ein, noch werden die Reflexe aufgehoben. Am folgenden Tage fanden wir die Respiration sehr beschleunigt, die Temperatur auffallend niedrig, $34,5$; dabei war das Thier ziemlich lebhaft, verendete jedoch am anderen Tage. Die nach 1 Stunde vorgenommene Section ergab: die Trachea aufgefüllt mit einer schaumigen, etwas klebrigen Flüssigkeit und acutes Lungenödem.

VIII. Versuch. Ein 1400 Grm. schweres männliches Kaninchen mit einer Anfangstemperatur von $38,9$ und 80 Respirationen in der Minute erhält $0,1$ Chinolin unter die Rückenhaut. Nach 1 Stunde ist die Temperatur auf 37 gesunken, die Frequenz der Atemzüge auf 43 verlangsamt. Nach einer weiteren Stunde ist die Temperatur auf $38,5$ gestiegen und abermals nach einer Stunde hat sie ihre frühere Höhe $38,9$ erreicht. Respiration unverändert. Am folgenden Tage Zahl der Respirationen 90 , regelmässig, Temperatur $38,7$. Nach 1tägiger Pause werden die Versuche mit demselben Kaninchen wieder aufgenommen.

IX. Versuch. Bei einer Anfangstemperatur von $39,2$ und 90 Respirationen in der Minute sinkt nach Injection von $0,1$ Chinolin die Temperatur auf $38,3$, die Zahl der Atemzüge auf 60 . Nach einer weiteren Stunde ist die Temperatur $38,9$, Respirationsfrequenz 66 und abermals nach einer Stunde $39,1$, Respiration 88 .

X. Versuch. Demselben Thiere werden am nächsten Tage bei einer Temperatur von $39,0$ und Respirationszahl 80 $0,1$ Chinolin eingespritzt. Nach einer Stunde ist die Temperatur auf $38,1$, die Zahl der Respirationen auf 66 gesunken.

XI. Versuch. Am nächsten Tage ist die Temperatur desselben Kaninchens $39,0$, Respiration 90 , abermals Injection von $0,1$ Chinolin. Nach einer Stunde Temperatur $38,7$, Respirationsfrequenz 66 . Nach einer weiteren Stunde Temperatur 39 , Respiration 68 .

XII. Versuch. Demselben Thiere wurden am folgenden Tage bei einer Temperatur von 39° und Respirationszahl 100 $0,2$ Chinolin injiziert. Nach einer Stunde Temperatur $37,5$, Respirationsfrequenz 60 . Zittern des Thieres. Nach einer weiteren Stunde ist die Temperatur auf $38,9$ gestiegen, die Zahl der Atemzüge unverändert, das Zittern verschwunden.

Ueberblicken wir nun diese Thiersuche, so tritt uns bei allen die Thatsache entgegen, dass das Chinolin im Stande sei, die Temperatur herabzusetzen. Dies tritt ein, sowohl bei subcutaner als innerlicher Application bei Dosen von 0,1 nach aufwärts und vollzieht sich mit solcher Regelmässigkeit, dass man mit vollem Rechte das Chinolin in die Reihe der Antipyretica stellen kann. Der Grad und die Dauer dieser Temperaturerniedrigung ist proportional der verabreichten Dosis und hängt wahrscheinlich auch von der Grösse und individuellen Verschiedenheit des Versuchsthiere ab.

Den grössten Temperaturabfall, den wir bei Gaben von 0,1 Chinolin erzielten, betrug $1,1^{\circ}$, der geringste $0,3^{\circ}$, sonst war derselbe gleich: $1,0^{\circ}$, $0,9^{\circ}$, $0,8^{\circ}$, $0,3^{\circ}$. Dieser Temperaturabfall wurde gewöhnlich innerhalb einer Stunde erreicht, hierauf begann die Temperatur wieder zu steigen und überstieg nicht selten die vor dem Versuche vorhanden gewesene Temperatur.

Mit Gaben von 0,2 Chinolin erzielten wir zuweilen ganz bedeutende Temperaturerniedrigung, zuweilen jedoch war dieselbe eine eben solche als bei einer Gabe von 0,1 Chinolin.

So betrug im Versuch III der Temperaturabfall nach einer Stunde $3,9^{\circ}$ und am folgenden Tage hatten wir eine Differenz von $6,2^{\circ}$ im Vergleich zur Temperatur des vorigen Tages zu verzeichnen. Im Versuch V konnten wir 2 Stunden nach gemachter Injection einen Temperaturabfall von 1° , im Versuch XII nach einer Stunde einen Temperaturabfall von $1,5^{\circ}$ constatiren.

Bei Verabreichung von grösseren Gaben, 3—5 Decigrm., sinkt die Temperatur allmählich sehr oft bis 32° und darunter, steigt nicht wieder und das Thier geht zu Grunde.

Was den Einfluss des Chinolins auf die Athemfrequenz anbelangt, so war zu bemerken, dass dieselbe meist sofort nach der Injection eine Beschleunigung erfährt, was aller Wahrscheinlichkeit nach, nicht als Wirkung des Chinolins, sondern als Folge des Insultes aufzufassen ist, welcher dem Kaninchen durch Einstechen der Canüle zugeführt wird.

Hingegen ist die ziemlich beträchtliche Verringerung der Athemfrequenz, welche meist nach kleinen und mittleren Dosen erfolgt, unzweifelhaft auf Rechnung des Chinolins zu setzen. So betrug beispielsweise in Versuch I die Athemfrequenz in einer Minute

60—70, 45 Minuten nach dem Versuche 39, im Versuche VII vor dem Versuche 70—80, nach dem Versuche 68 Respirationen, im Versuche III vor dem Versuche 80, 1 Stunde nach demselben 36 Respirationen.

Hiebei ist jedoch zu bemerken, dass die Kaninchen fast durchgehends sehr unregelmässig und oberflächlich athmen, so dass es oft kaum möglich ist, die Respiration zu zählen, und können deshalb die Zählungen keinen Anspruch auf vollständige Genauigkeit machen. Grosse lethale Dosen scheinen die Atemfrequenz nicht immer herabzusetzen, sondern eher zu beschleunigen, und konnten wir in den meisten Fällen, wo grössere Gaben, 0,5—1,0, verabreicht wurden, die Respiration nicht mehr gut zählen.

Allgemeine Erscheinungen konnten bei kleinen Dosen von 0,1 an den Versuchstieren nicht wahrgenommen werden. 2—3 Decigrm. wirkten jedoch schon toxisch und 0,2 war in einem Falle (Kaninchen B) sogar schon lethal. Auffallend ist die, nach Verabreichung solcher Dosen eintretende Unbeholfenheit der Thiere in ihren Bewegungen, meist sind sie matt, betäubt, die Reflexerregbarkeit pflegt manchmal sehr herabgesetzt zu werden. Nach Verlauf einiger Stunden erholten sich die Thiere und genasen dann entweder vollkommen oder es trat wie beim Kaninchen B neuerdings Temperaturabfall ein und die Thiere gingen zu Grunde.

Gaben von 6 Decigrm. bis zu 1 Grm. führen zu vollständiger Lähmung. Aufhören aller Reflexe. Der Tod erfolgt im Collaps oder erst nach einigen Stunden. Eine cumulative Wirkung scheint beim Chinolin nicht stattzufinden, da einem Versuchstiere (Kaninchen D) durch mehrere Tage Dosen von 0,1 und einmal 0,2 eingespritzt wurden, ohne dass an dem Thiere irgend etwas Auffälliges bemerkt worden wäre. Einmal wurde das Chinolin innerlich verabreicht, die Wirkung war dieselbe wie bei der subcutanen Injection, nur trat sie ungleich später ein.

Endlich müssen wir noch der charakteristischen Sectionsbefunde erwähnen, welche unter 4 Fällen 3mal Hyperämie und Oedem der Lungen ergaben.

