

UEBER DIE EINWIRKUNG
DER
METHYLTRIHYDROOXYCHINOLINCARBONSÄURE
IN IHRER NATRONVERBINDUNG

AUF DAS

FROSCHHERZ

(AUS DEM INSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE PHARMAKOLOGIE
IN BERN)

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES DOCTORGRADES
DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT IN BERN

VORGELEGT VON

FRITZ KÜPFER

Practischer Arzt aus Bern

DV 4943

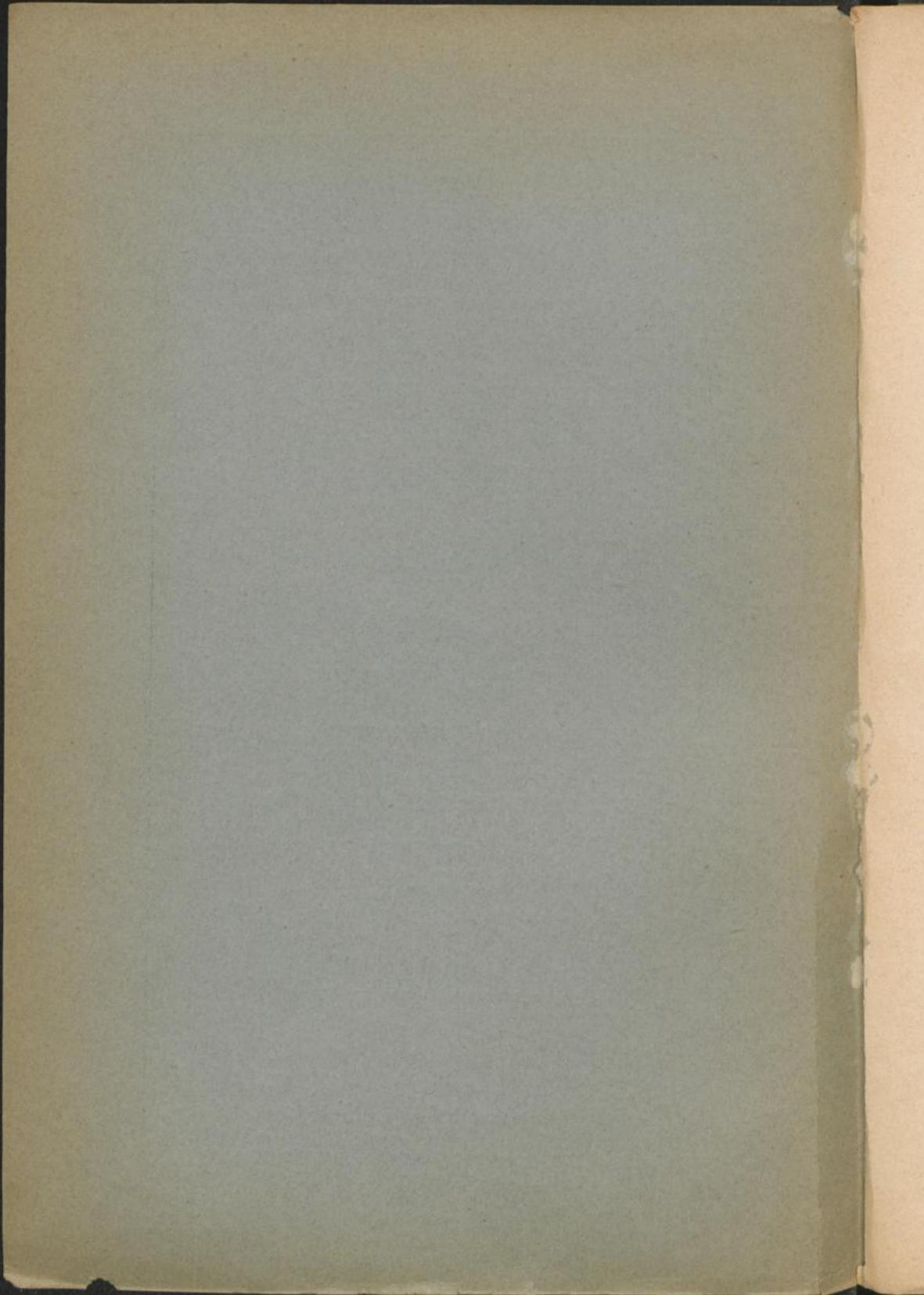


BERN

BUCHDRUCKEREI HALLER & COMP.

1888.

DV
4943



UEBER DIE EINWIRKUNG
DER
METHYLTRIHYDROOXYCHINOLINCARBONSÄURE

IN IHRER NATRONVERBINDUNG

AUF DAS

FROSCHHERZ

(AUS DEM INSTITUT FÜR EXPERIMENTELLE PHARMAKOLOGIE
IN BERN)

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG DES DOCTORGRADES

DER

HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT IN BERN

VORGELEGT VON

FRITZ KÜPFER

Practischer Arzt aus Bern

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. DEMME von der Facultät zum Druck
genehmigt.

Bern, den 25. Juli 1888.

DER DECAN:
H. KRONECKER.



BERN
BUCHDRUCKEREI HALLER & COMP.
1888.

UNIVERSITÄTSBIBLIOTHEK
— Med.-Histor. Abt. —
DÜSSELDORF

V 4990



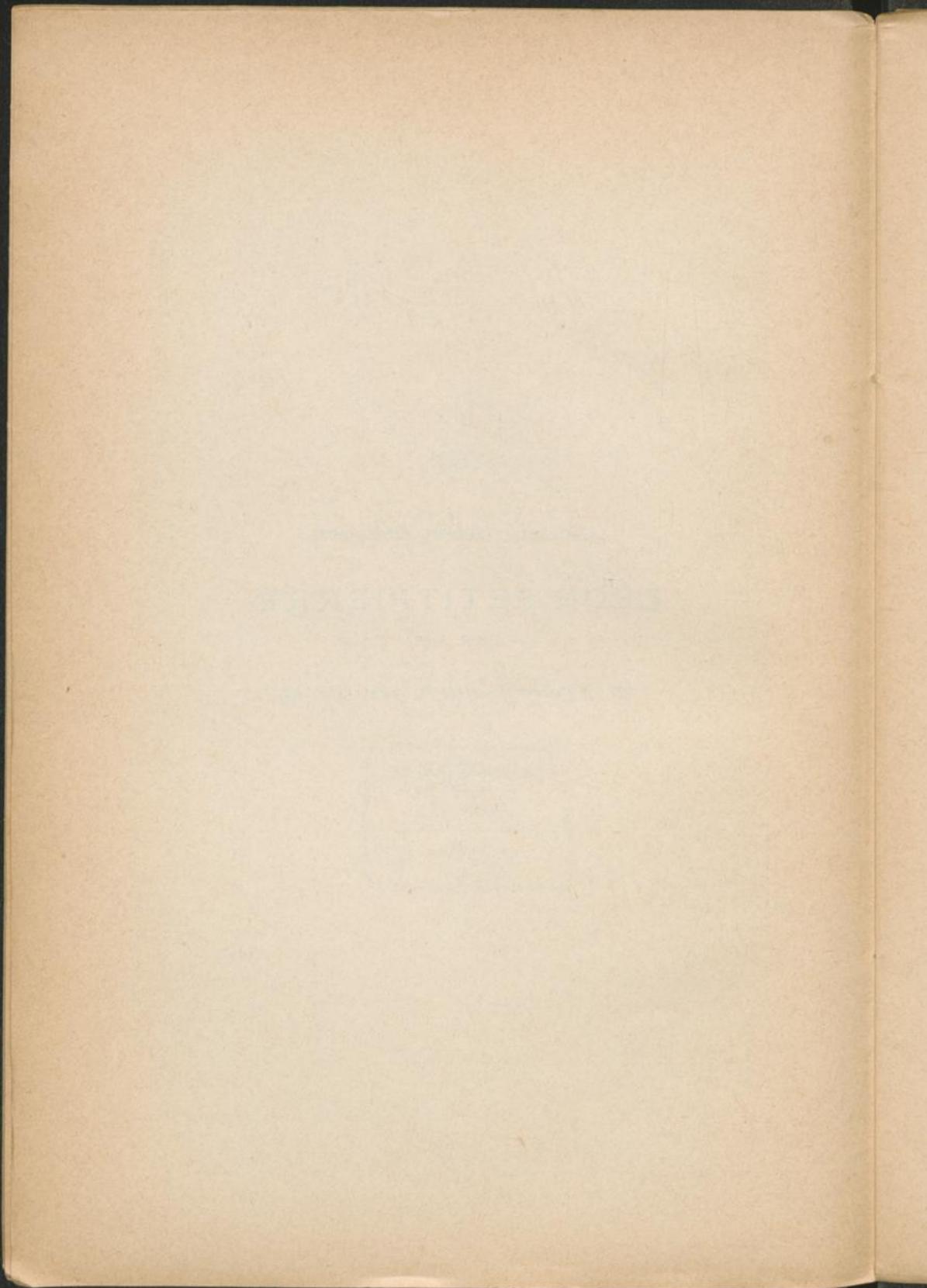
Meinem lieben Collegen

LÉON PETITPIERRE

Pract. Arzt

in Freundschaft gewidmet





I. Einleitung.

Zu den Arzneimitteln, welche gegenwärtig das Interesse der Aerzte und Pharmakologen in Anspruch nehmen, gehören besonders jene Arzneikörper, welche die Körpertemperatur des fiebernden Organismus herabsetzen, d. h. eine antipyretische Wirkung entfalten. Eine Reihe der uns geläufigsten Antipyretica, so das Antipyrin, Thallin, Salol, rufen neben der die Temperatur herabsetzenden Wirkung ebenfalls eine Verlangsamung der Herzcontractionen hervor. In grossen, toxischen Gaben erweisen sie sich in ihrer Einwirkung auf den Herzmuskel als Protoplasmagifte, d. h. sie führen zu Lähmung desselben und zwar zu Stillstand des Herzens in Diastole.

Der Schädigung des Herzmuskels geht fast bei allen, den Körpern der aromatischen Reihe angehörenden Antipyreticis eine kürzer oder länger dauernde Erregung der Nervencentren voraus. Es äussert sich dieselbe zunächst als eine rasch vorübergehende Steigerung des Blutdruckes, bei der experimentellen Anwendung dieser Arzneisubstanzen bei Kaltblütern zum Theil in Hervorrufung von klonischen und tonischen Muskelkrämpfen. Der Reizung der Nervencentren folgt bei den erwähnten toxischen Gaben regelmässig die Lähmung und zwar zunächst der Centren der Circulation und Respiration nach.

Dem von Seite der technischen Chemie sehr wesentlich unterstützten Bestreben der Pharmakologen „Antipyretica auf-

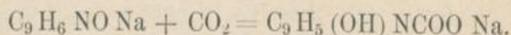
zufinden, welche bei promptem antipyretischem Effect eine möglichst lange Dauer desselben, dagegen eine möglichst geringe und nur bei sehr grossen Gaben eintretende, giftige Einwirkung in dem oben genannten Sinne entfalten,“ verdanken wir in neuester Zeit ebenfalls die Darstellung zweier Körper, welche mit dem Thallin in chemischer Verwandtschaft stehen: der Tetrahydrooxychinolincarbonsäure und der Methyltrihydrooxychinolincarbonsäure.

Ueber die Darstellungsweise und das chemische Verhalten dieser zwei Säuren entnehme ich aus *Demme*: „Zur Kenntniss der pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften der Methyltrihydrooxychinolincarbonsäure“ [Therapeutische Monatshefte 1888] folgendes:

Schmitt und *Engelmann* [Berliner chemische Berichte; Band 20. Seite 1217] stellten die Orthooxychinolincarbonsäure zuerst dar und zwar durch Erhitzen von Orthooxychinolinnatrium mit flüssiger Kohlensäure.

Die Procedur war folgende:

Zuerst wurde das Oxychinolin $C_9H_6(OH)N$ in seine Natronverbindung übergeführt, indem in einer alkoholischen Natronlauge von bestimmtem Gehalt die äquivalente Menge von Oxychinolin aufgelöst und dann auf dem Wasserbad zur Trockene verdampft wurde. Das trockene Salz wurde nun in einem Autoclaven mit einem Ueberschuss von flüssiger Kohlensäure 7—8 Stunden auf 140° — 150° erhitzt und es vollzog sich die Umwandlung des Oxychinolinnatriums in das oxychinolincarbonsaure Natrium nach der Gleichung:



Ein Molekül Oxychinolinnatrium bindet genau ein Molekül Kohlensäure. —

Um nun die reine Oxychinolincarbonsäure zu erhalten wird das Natronsalz in verdünnte Salzsäure eingetragen und durch Erwärmen gelöst; beim Erkalten krystallisirt die salzsäure Verbindung aus. Durch einmaliges Umkrystallisiren aus heisser, verdünnter Salzsäure erhält man das Chlorhydrat der Oxychinolincarbonsäure vollkommen rein. —

Wird das abfiltrirte Salz mit reinem Wasser angerührt, so bleibt, nachdem sich die Salzsäure abgespalten hat, die freie Säure als krystallinisch gelbe Masse im Wasser suspendirt.

Die Oxychinolincarbonensäure bindet mit Leichtigkeit 4 Atome Wasserstoff und wird zur Tetrahydrooxychinolincarbonensäure: Zu diesem Zweck kocht man das Oxychinolincarbonensäure-Chlorhydrat mit Zinn und Salzsäure; beim Erkalten der Flüssigkeit fällt sofort das Tetrahydrooxychinolincarbonensäure Chlorhydrat aus. Zersetzt man nun diese wässerige Lösung des Tetrahydrooxychinolincarbonensäure-Chlorhydrats mit Natriumcarbonat, so fällt die freie Tetrahydrooxychinolincarbonensäure $C_9H_9(OH)(CO_2H)N$ aus.

Die Tetrahydrooxychinolincarbonensäure wurde weiter in die Methyltrihydrooxychinolincarbonensäure übergeführt. Die hydrirte Säure wurde mit Jodmethyl in methylalkoholischer Lösung im geschlossenen Rohr auf 120° erhitzt. Nach dem Erkalten krystallisirt das Jodhydrat aus; durch Umkrystallisiren aus Methylalkohol wird es als weisse Krystallmasse erhalten. Versetzt man nun die wässerige Lösung des Jodhydrats mit einer concentrirten Lösung von essigsäurem Natrium, so fällt nach kurzer Zeit die Methyltrihydrooxychinolincarbonensäure aus $C_9H_8(OCH_3)(CO_2H)N$.

Eine isomere Verbindung erhielten *Lippmann* und *Fleissner* [Berliner chemische Berichte, Band 19, Seite 2467 und Monatshefte für Chemie 1887 Seite 311 (Juniheft)] durch Kochen einer alkoholischen Kalilösung mit Orthooxychinolin und Tetrachlorkohlenstoff. Auch sie erhielten bei Behandlung der Orthooxychinolincarbonensäure $C_9H_5N(OH).CO_2H$ mit nascirendem Wasserstoff die Tetrahydrooxychinolincarbonensäure $C_{10}H_{11}NO_3$.

Die Hydrosäure schmilzt unter Zersetzung bei $265^\circ C$. Sie ist in Wasser und Alkohol schwer löslich, löst sich dagegen gar nicht in Aether, Chloroform und Benzol. Die wässerige Lösung zeigt eine deutliche saure Reaction. Mit Mineralsäuren gibt die Hydrosäure in Wasser lösliche Salze; dasselbe gilt auch von der schön krystallisirenden Methyltrihydrooxychinolincarbonensäure. —

Sowohl die Tetrahydrooxychinolincarbonsäure als die Methyltrihydrooxychinolincarbonsäure wurden von meinem verehrten Lehrer Herr Prof. Dr. *Demme* auf ihr pharmakologisches und therapeutisches Verhalten geprüft und es war Herr Prof. *Demme* so gütig mir die Untersuchung der Einwirkung der Methyltrihydrooxychinolincarbonsäure auf das Froschherz als Dissertationsarbeit zu überlassen. Ich spreche ihm hier für seine bereitwillige Hülfe und Unterstützung bei meiner Arbeit meinen tiefgefühlten Dank aus.

Es folgen hier zunächst die Protokolle der einzelnen mit dieser Säure angestellten Versuche. — Der schweren Löslichkeit dieser Säure wegen wurden unsere Versuche mit ihrer weit leichter löslichen Natronverbindung ausgeführt. —

Es sei hier noch mitgeteilt, dass Herr *Prof. Demme* in Uebereinstimmung mit Herrn *Prof. v. Nencki* die Methyltrihydrooxychinolincarbonsäure mit der weit handlicheren Bezeichnung „Rubrochinolin“ belegt hat. Es bezieht sich diess auf die schön dunkelrothe Färbung, welche eine wässrige Lösung dieses Körpers bei Behandlung mit Liquor Ferri sesquichlorati erleidet. Wir bedienen uns jedoch hier im weiteren Verlaufe der Arbeit noch der ursprünglichen weitläufigeren chemischen Bezeichnung.

II. Experimenteller Theil.

Die hier mitzutheilenden mit der Methyltrihydroxychinolin-carbonsäure vorgenommenen Versuche scheiden sich in solche langsamer und schneller Vergiftung. Ausserdem wurden Durchspülungsversuche des Herzens in situ und endlich Versuche über die Einwirkung der uns beschäftigenden Substanz auf das ausgeschnittene Froschherz unter Anwendung des *Kron-ecker'schen* Froschherzmanometers vorgenommen.

Als schnelle oder rasche Vergiftung wurden von uns alle jene Versuche bezeichnet, bei welchen der schliessliche Herzstillstand in wenigen Minuten eintrat, während jene Experimente, bei welchen das Auftreten der auf das Herz bezüglichen Erscheinungen mit dem schliesslichen diastolischen Herzstillstand erst nach Ablauf einer Stunde sich einstellte, als langsame Vergiftung bezeichnet wurden.

Die Zahl unserer Experimente mit rascher Vergiftung beträgt 9, diejenige mit langsamer Vergiftung 8.

Wir lassen hier zunächst die Protokolle unserer Versuche in gedrängter Kürze folgen. Es finden sich dabei fast ausschliesslich nur die auf die Erscheinungen am Herzen bezüglichen Giftwirkungen erwähnt. Als eine constante, bei allen unseren Versuchen wiederkehrende Erscheinung stellte sich einige Minuten nach der ersten subcutanen Einspritzung des Giftes in den Rückenlymphsack der Frösche, ein oft nur wenige Secunden dauerndes Flimmern und fibrilläres Zucken in den Skelettmuskeln ein. Es wurde diess in unseren Versuchsprotokollen nicht jedes Mal hervorgehoben.

A. Langsame Vergiftung.

I. Froschversuch vom 29. Juni 1887.

Kräftiger, männlicher Frosch.

- 9¹⁰ Herz bloßgelegt. 64 kräftige Contractionen in der Minute.
9¹² Injection von 0,015 Substanz in Lösung.
9²⁰ Bis jetzt keine Veränderung bemerkbar.
9³⁰ Injection von 0,005. 58 Herzcontractionen in der Minute.
9⁴⁵ Injection von 0,005. Herzcontractionen sehr ergiebig.
10⁰⁰ Herzcontractionen weniger kräftig, jedoch ganz regelmässig, 47 in der Minute.
10⁰⁵ In den hintern Extremitäten treten kleine fibrilläre Muskelzuckungen auf.
10¹⁰ Injection von 0,005.
10¹⁵ 36 schwache Herzcontractionen in der Minute. Keine Muskelzuckungen mehr bemerkbar.
10¹⁸ Wurmformige Herzcontractionen. 36 in der Minute.
10³⁰ 29—30 Contractionen in der Minute mit theilweiser Unterbrechung während 10—30 Sekunden, sodass das Herz in Diastole vorübergehend stillsteht.
10⁴⁵ 26 oberflächliche Herzcontractionen.
11⁰⁰ 16 an den Herzventrikeln kaum bemerkbare Contractionen
11¹⁵ 12—14 Herzcontractionen in der Minute.
11³⁰ 8 ganz schwache nur von den Vorhöfen ausgeführte Herzcontractionen in der Minute.
11⁴³ Herzstillstand in Diastole.

Résumé: Im Ganzen wurden 0,03 Substanz in Lösung injicirt. Von besonderem Interesse erscheint bei diesem Versuche der initiale, der Digitaliswirkung ähnliche Einfluss des Giftes auf die Qualität der Herzcontractionen: Steigerung der Energie der Kammersystole, Verlängerung der diastolischen Phase, stärkere Füllung des arteriellen Gefässsystems.

II. Froschversuch vom 30. Juni 1887.

Kräftiger, männlicher Frosch.

Herz blösgelegt. 60 mässig kräftige Contractionen in der Minute.

- 2⁴⁰ Injection von 0,015 Substanz in Lösung.
3⁰⁰ Injection von 0,015.
3⁴⁰ Deutliche Steigerung der Energie der Kammerystole bei Abnahme der Zahl der Contractionen bis auf 50 in der Minute. Sehr vollständige Kammerdiastole.
3⁵² Herzcontractionen oberflächlich und schleppend.
4¹⁰ Injection von 0,015.
Herzcontractionen sehr unvollständig. 24 in der Minute.
4¹⁰—4⁵⁵ Die Herzcontractionen nehmen an Zahl ab, sie erfolgen als peristaltische Bewegungen des Herzmuskels.
5⁰⁵ Herzstillstand in Diastole.

Résumé: Die Resultate dieses Versuches schliessen sich an diejenigen des vorhergegangenen an.

III. Froschversuch vom 2. Juli 1887.

Mittelgrosser, männlicher Frosch.

Herz blösgelegt, Ruhe abgewartet. 68 Contractionen in der Minute.

- 1⁴⁰ Injection von 0,03 Substanz in Lösung.
1⁵⁰ 60 Contractionen in der Minute. Die Systole ist auffallend kräftig. Diastole vollständiger und länger dauernd.
2⁴⁰ Die Ventrikelcontractionen werden unvollständig und peristaltisch. 46 in der Minute. Injection von 0,01.
3⁰⁰—4 Die Ventrikelcontractionen werden rasch schwächer; 20 in der Minute. Injection von 0,01.
4²⁵ Zwei mühsame, unvollständige Ventrikelcontractionen in der Minute.
4³⁵ Systole und Diastole dauern je über eine Minute.
4⁴⁵ Seit 5 Minuten steht das Herz in Diastole still, von Zeit zu Zeit erfolgen kaum sichtbare Kammercontractionen; zur eigentlichen Systole kommt es nicht mehr.
4⁵⁰ Vollständiger Herzstillstand in Diastole.

Résumé: Auch dieser Versuch bildet bezüglich der initialen Digitalisähnlichen Wirkung der uns beschäftigenden Substanz eine Ergänzung zu den beiden ersterwähnten Versuchen. Auf 0,05 des Präparates erfolgte der diastolische Herzstillstand innerhalb 2 Stunden und 10 Minuten, somit um 43 Minuten rascher als bei 0,015 des ersten Versuches. —

IV. Frochversuch vom 13. Juni 1887.

Kräftiger, männlicher Frosch.

Herz blosgelegt. Ruhe abgewartet. 64 kräftige Herzcontractionen in der Minute.

- 9¹⁰ Injection von 0,04 Substanz in Lösung.
9¹⁵ Herzcontractionen sehr kräftig. Herz strotzend gefüllt.
9⁴⁰ 48 – 50 schwache, peristaltische Herzcontractionen in der Minute.
9⁵⁰ Kammercontractionen unvollständig. Die Contractionen der Vorhöfe noch regelmässig und ergiebig.
10⁵⁰ Injection von 0,015.
10¹⁵ Nur noch 40—42 Herzcontractionen in der Minute.
10²⁰ Injection von 0,03 Substanz in Lösung. Nur noch 12 Herzcontractionen in der Minute, ausgesprochene Peristaltik derselben.
10³⁰ Herzstillstand in Diastole. —

V. Froschversuch vom 9. Juli 1887.

Mittelgrosser, weiblicher Frosch.

Herz blosgelegt. Ruhe abgewartet. 60 Herzcontractionen in der Minute.

- 8⁵⁵ Injection von 0,15 Substanz in Lösung.
9⁰⁰ Die Ventrikelcontractionen nehmen rasch an Energie zu; ihre Frequenz hebt sich bis auf 64 in der Minute. Dyspnoëtisches Athmen. Hin und wieder treten blitzähnliche, fibrilläre Muskelzuckungen an den Extremitäten auf.
9⁰⁵ Die Herzcontractionen erfolgen weniger kräftig; 56 in der Minute.
9²⁰ Herzcontractionen in Form peristaltischer, wurmförmiger Bewegungen.

- 9²⁰–9³⁰ Die Contractionen nehmen allmählig an Zahl und Intensität ab. 28 bis 30 in der Minute.
- 9⁴⁵ 13 sehr schwache Herzcontractionen in der Minute.
- 9⁵⁵ Herzcontractionen kaum sichtbar; sie erfolgen in unregelmässigen Zwischenräumen. Vorübergehender Herzstillstand in Diastole. —
- 10⁰⁰ Vollständiger Herzstillstand in Diastole.

Résumé: für Versuch IV und V: Die initiale Zunahme der Energie der Kammerystole trat hier nur ganz vorübergehend auf und machte sofort peristaltischen Contractionen des Herzmuskels Platz. Hervorzuheben sind hier die Erscheinungen der Dyspnœ, sowie der fibrillären Muskelzuckungen an den Extremitäten. Die Steigerung der injicirten Gabe von 0,03 auf 0,04 (Versuch No. IV) und ebenso auf 0,15 (Versuch No. V) kürzte gegenüber Versuch No. III den Eintritt der Herzperistaltik um 30 Minuten, denjenigen des diastolischen Herzstillstandes um 1 Stunde und 10 Minuten ab. Von der Einverleibung von 0,04 an machen sich somit die schädigenden Einwirkungen des Präparates auf den Herzmuskel in energischer Weise geltend. —

B. Rasche Vergiftung.

VI. Froschversuch vom 13. Juni 1887.

Kräftiger, weiblicher Frosch.

Herz blossgelegt. Ruhe abgewartet. 56 kräftige Herzcontractionen in der Minute.

- 5⁰⁰ Injection von 0,3 Substanz in Lösung.
- 5⁰³ 60 kräftige, sehr ausgiebige Ventrikelcontractionen.
- 5⁰⁵ Es beginnt leichte Peristaltik der Herzcontractionen. Die wurmförmigen Bewegungen sind mehr an den Vorhöfen als an den Ventrikeln bemerkbar. 28 bis 29 Contractionen in der Minute.
- 5¹⁵ Die peristaltischen Kammercontractionen halten je 20 bis 40 Sekunden an; dann tritt vorübergehend Stillstand des Herzens in Diastole ein.

- 5⁹⁰ Ganz seltene, peristaltische Kammercontractionen, etwa 4—6 in der Minute.
- 5⁴⁰ Dauer des vorübergehenden diastolischen Herzstillstandes 30 bis 50 Minuten.
- 5⁵⁸ Nach einigen ganz seltenen, hauptsächlich nur an den Vorhöfen bemerkbaren, wurmförmigen Contractionen erfolgt absoluter Stillstand des Herzens in Diastole.

VII. Froschversuch vom 27. Juni 1887.

Kräftiger, männlicher Frosch.

Herz bloßgelegt, Ruhe abgewartet. 62 kräftige Herzcontractionen in der Minute.

- 9²² Injection von 0,5 Substanz in Lösung. Zwei Minuten nach der Injection Auftreten über die gesammte Skelettmusculatur verbreiteter fibrillärer Zuckungen, besonders in den hintern Extremitäten.
- 9²³ Athmung mühsam. Die Contractionen werden kräftiger, namentlich an den Ventrikeln, nehmen jedoch an Zahl ab. 46 in der Minute. Vorübergehend tetanische Contraction der Extremitätenmusculatur.
- 9²⁷ Herzcontractionen wurmförmig und schwächer, jedoch noch regelmässig. 38 in der Minute.
- 9⁴⁰ 26 ausgesprochen peristaltische Contractionen. Vorübergehend treten Unterbrechungen der Contractionen für 10 bis 20 Sekunden auf, wobei das Herz in Diastole stillsteht.
- 9⁵⁵ 18 sehr kleine, ausgesprochen wurmförmige Kammercontractionen.
- 10¹³ Herzstillstand in Diastole.
Eintritt der Peristaltik nach 5 Minuten. Herzstillstand nach 53 Minuten.

VIII. Froschversuch vom 14. Juni 1887.

Kräftiger, weiblicher Frosch.

Herz bloßgelegt. Ruhe abgewartet. 60 Herzcontractionen in der Minute.

- 10³⁶ Injection von 0,6 Substanz. 2 bis 3 Minuten nach der Injection treten besonders in den hintern Extremitäten

flimmernde Muskelbewegungen auf, dieselben dauern ca. 20 bis 30 Sekunden an. Zeitweise erfolgen starke tetanische Muskelzuckungen.

- 10³⁸ Herz strotzend mit Blut gefüllt. Auftreten wurmförmiger Ventrikelcontractionen.
- 10⁴¹ 38 peristaltische Herzcontractionen in der Minute.
- 11⁰⁰ 18 unregelmässige, peristaltische Herzcontractionen.
- 11¹⁵ 10 bis 12 Herzcontractionen.
- 11³⁰ Alle 30 Sekunden 1—2 Contractionen.
- 11³² Herzstillstand in Diastole. —

Résumé für Versuch VI, VII und VIII: Wir sehen aus diesen, die Reihe der raschen Vergiftung einleitenden Versuchen, dass bei grösseren Gaben der Substanz jene eigenthümlichen an die Digitaliswirkung erinnernden Erscheinungen, d. h. die Zunahme der Energie der Kammerstole (mit Blutdrucksteigerung) ferner die Vergrösserung der diastolischen Phase bei Verlangsamung der Frequenz der Contractionen nur ganz im Anfang der Giftwirkung und nur ganz vorübergehend auftritt, dass dagegen die Peristaltik schon wenige Minuten nach Einverleibung des Giftes einzutreten pflegt.

IX. Froschversuch vom 23. August 1887.

Grosser, männlicher Frosch.

Herz blossgelegt. Ruhe abgewartet. 56 Herzcontractionen in der Minute.

- 11⁰⁵ 0,7 Substanz in Lösung injicirt. 1½ bis 2 Minuten nach der Injection treten fibrilläre Zuckungen in den Extremitätenmuskeln auf. Die Kammercontractionen sind gegenüber dem Beginn des Versuches auffallend ergiebiger. 52 Contractionen in der Minute. Tetanische Zuckungen der Extremitäten.
- 11¹⁰ Die Herzcontractionen nehmen an Kraft ab; sie erfolgen nur noch in Form peristaltischer Bewegungen, 30 in der Minute.
- 11²⁰ Die Ventrikel nehmen an den Contractionen nur noch sehr geringen Antheil. 34 Contractionen der Vorhöfe in der Minute.
- 11²⁰—11⁴⁰ Keine weiteren Veränderungen.

11⁴² Die Herzcontractionen setzen zeitweise aus. 10 Contractionen in der Minute.

12⁰² Nach einigen unregelmässigen Contractionen Herzstillstand in Diastole.

Résumé: Die einmalige Injection von 0,7 Substanz in Lösung führte schon nach fünf Minuten zu einer Abschwächung der Herzcontractionen und ausgesprochener Peristaltik derselben.

X. Froschversuch vom 24. August 1887.

Mittelgrosser, weiblicher Frosch.

Herz blossgelegt. Ruhe abgewartet. 48 kräftige Herzcontractionen in der Minute.

2⁴⁵ 0,8 Substanz in Lösung injicirt. Die Contractionen werden schon nach 1½ Minuten bedeutend schwächer, namentlich nimmt die Füllung der Ventrikel von 5 zu 5 Sekunden ab. Die Contractionen treten als peristaltische Bewegungen auf, 32 in der Minute. Starke tetanische Zuckungen der Extremitäten.

2⁵⁵ Die Herzcontractionen nehmen fortwährend an Intensität ab, zudem treten von Zeit zu Zeit Ruhepausen in Diastole ein.

3⁰⁰ Die Diastole dauert 2—3 Sekunden.

3⁰⁰—3³⁵ Keine weiteren Veränderungen. Die Zahl der Contractionen beträgt nur noch 2—3 in der Minute.

3³⁶ Herzstillstand in Diastole.

Résumé: Es bestätigt dieser Versuch die beim vorhergehenden beobachteten Erscheinungen.

XI. Froschversuch vom 24. August 1887.

Kleiner, männlicher Frosch.

Herz blossgelegt. Ruhe abgewartet. 54 Herzcontractionen in der Minute.

3⁴⁵ 0,9 Substanz in Lösung injicirt. 3 Minuten nach der Einspritzung Auftreten fibrillärer Muskelzuckungen in den Schenkelmuskeln. Kammersystole sehr ergiebig. Ventrikel strotzend gefüllt. 2 Minuten später Tetanus der Extremitätenmuskeln.

- 3⁵⁰ Die Herzcontractionen nehmen zusehends an Kraft ab. Die Ventrikel werden nicht mehr genügend gefüllt. Contractionen schleppend. 40 in der Minute.
- 4⁰⁰ Nur noch 30 Herzcontractionen in der Minute.
- 4⁰⁵ Am Ende jeder Diastole tritt eine kurze Ruhepause ein. 20 Contractionen in der Minute.
- 4¹⁵ Herzcontractionen sehr unregelmässig; oft treten 2—3 Contractionen rasch nacheinander auf, dann steht das Herz einige Secunden in Diastole still.
- 4²⁰ Herzstillstand in Diastole.

XII. Froschversuch vom 25. August 1887.

Kleiner, weiblicher Frosch

Herz blosgelegt. Ruhe abgewartet. 48 Herzcontractionen in der Minute.

- 9²⁵ 1,5 Substanz in Lösung injicirt. Nach 3 Minuten fibrilläre Muskelzuckungen. Stärkere, tetanische Krämpfe in den Muskeln der Hinterbeine. Auffallend kräftige Kammercontractionen bei Verlängerung der diastolischen Phase. 44 Contractionen in der Minute.
- 9³⁰ Die Herzcontractionen werden schwächer und langsamer.
- 9⁴⁰ 32 Herzcontractionen in der Minute. Die Ventrikel werden kaum mehr ausgedehnt.
- 9⁴⁵ 16 Herzcontractionen in der Minute. Dieselben erfolgen in unregelmässigen Intervallen.
- 10⁰⁰ Herzcontractionen äusserst schwach, 6 in der Minute. Von Zeit zu Zeit Stillstand in Diastole.
- 10¹¹ Herzstillstand in Diastole. —

Anschliessend an die eben mitgetheilten Experimente rascher Vergiftung wurden noch drei ebensolcher Versuche mit bedeutend grösseren Gaben (2,5. 3,0 und 3,5 Gr.) vorgenommen. (Vergleiche hierüber die unserer Arbeit beigegebene tabellarische Uebersicht.) Die Resultate dieser 3 letzten Versuche stimmen mit denjenigen der vorhergenannten raschen Vergiftungsreihe überein.

Tabellarische Uebersicht.

Langsame Vergiftung.							
No. des Versuchs	Eintritt der Peristaltik			Herzstillstand			Bemerkungen
	nach Gabe	nach Zeit		nach Gesamt-Gabe	nach Zeit		
		Stunden	Minuten		Stunden	Minuten	
I.	0,03	1	16	0,03	2	53	
II.	0,045	1	12	0,045	2	25	
III.	0,03	1	—	0,05	2	10	
IV.	0,04		30	0,085	1		
V.	0,15		20	0,15	1		
Rasche Vergiftung.							
VI.	0,3		5	0,3		58-60	
VII.	0,5		5	0,5		53	
VIII.	0,6		5	0,6		57	
IX.	0,7		2-3	0,7		52	
X.	0,8		2-3	0,8		51	
XI.	0,9		1-2	0,9		35	
XII.	1,5		1-2	1,5		46	
XIII.	2,5		1-2	2,5		18	In globo mitgeteilt und resümiert
XIV.	3,0		1-2	3,0		16	
XV.	3,5		1/2-1	3,5		15-16	

Als constante Erscheinung wurde bei der Injicirung grosser Gaben unserer Substanz, schon 3 bis 5 Minuten nach der Einspritzung, das Auftreten allgemeiner klonischer häufiger tetanischer Muskelkrämpfe beobachtet. Allerdings dauerte diese Krampfperiode nur sehr kurze Zeit an. Meist handelte es sich nur um 2 bis 4 derartige Paroxysmen. Zur Entscheidung der Frage nach dem Ursprunge derselben wurden diese Einspritzungen ebenfalls an Fröschen vorgenommen,

bei welchen durch Schnitt die Verbindung zwischen verlängertem Mark und Rückenmark aufgehoben worden war. In diesem Falle traten diese Krämpfe nicht auf. Sie scheinen somit durch die toxische Einwirkung auf die Medulla oblongata beziehungsweise das hier gelegene Krampfcentrum hervorgerufen zu werden. Krampfcentren sind meines Wissens im Froschhirn bis jetzt noch nicht nachgewiesen worden.

C. Versuche mit dem Froschmanometer von Kronecker.

Das Wesen dieses Froschmanometers besteht darin, dass die Contractions des ausgeschnittenen Froschherzens durch eine Quecksilbersäule auf eine darauf schwimmende Glasnadel übertragen wird, welche ihre Schwankungen auf eine berusste, rotirende Trommel schreibt. Eine in das Herz eingebundene Canüle steht mit zwei Gefässen in Verbindung, von welchen das eine einfach defibrinirtes Blut, das andere eine Blutlösung enthält, welcher die zu untersuchende Substanz in einem gewissen Procentgehalt in Lösung beigesezt ist. Beide Glasgefässe sind durch einen Hahn von der Doppelcanüle abgeschlossen; man kann daher nach Belieben Blut oder Gift-Blut-Lösung ins Herz fliessen lassen und erhält so die gewöhnliche Herzcurve oder andererseits die Curve, deren Eigenthümlichkeit von der Einwirkung der zu untersuchenden Substanz auf das isolirte Herz abhängt.

Die auf diese Weise mit dem methyltrihydrooxychinolincarbon-sauren Natron angestellten Versuchen ergaben, wie aus den beigelegten Curven, von welchen wir nur die charakteristischsten auswählten, folgendes:

Es üben schon schwache Lösungen von methyltrihydrooxychinolincarbon-saurem Natron einen Einfluss auf die Herzaktion aus und zwar in der Weise, dass die Systole im Beginn der Giftwirkung ergiebiger wird und der Blutdruck sofort steigt.

Dabei erscheint die diastolische Phase etwas verlängert und ausgeprägter. Je nach der Grösse der auf das Herz einwirkenden Gabe erfolgt alsdann unter Abnahme der Energie der Ventrikelcontractionen in verhältnissmässig sehr kurzer Zeit (10 bis 30 Sekunden) Sinken des Blutdruckes bis zu der unter zunehmender Peristaltik eintretenden Lähmung des Herzmuskels resp. dem Stillstand des Herzens in Diastole.

Bei bedeutend stärkerem Giftgehalt des durchströmenden Blutes wiederholen sich die eben beschriebenen Erscheinungen; jedoch unter wesentlich kürzerer Dauer der Steigerung der Energie der Kammersystole. Der lähmende Einfluss auf den Herzmuskel, das Auftreten der Kammerperistaltik, der Eintritt des diastolischen Herzstillstandes wickeln sich in viel kürzerer Zeitdauer, d. h. der grösseren Dosis des Giftes entsprechend, ab. Es werden diese Einwirkungen der uns beschäftigenden Substanz durch die dieser Arbeit beigegebenen Curventafeln am besten veranschaulicht.

Ganz grosse Gaben unserer Arzneisubstanz lassen die anfängliche, bei den kleineren Gaben hervorgehobene Zunahme der Energie der Kammersystole, die Steigerung des Blutdruckes nicht zu Stande kommen. Es erfolgt hier sofort der lähmende Einfluss auf den Herzmuskel, das Auftreten der Kammerperistaltik und die Lähmung des Herzens mit Stillstand desselben in Diastole.

Auch bei den grossen Gaben, bezw. dem Durchströmen stärkst vergifteten Blutes durch die Herzhöhlen lässt sich die Kammerperistaltik mit dem drohenden diastolischen Herzstillstand durch Nachströmen unvergifteten Blutes sofort wieder ausgleichen. Nach einer 2- bis 3 maligen versuchsweisen Prüfung der Einwirkung vergifteten und nicht vergifteten Blutes auf den Herzmuskel, lässt sich die toxische, resp. lähmende Einwirkung der Substanz auf denselben dagegen nicht mehr aufheben. —

III. Schlussfolgerungen

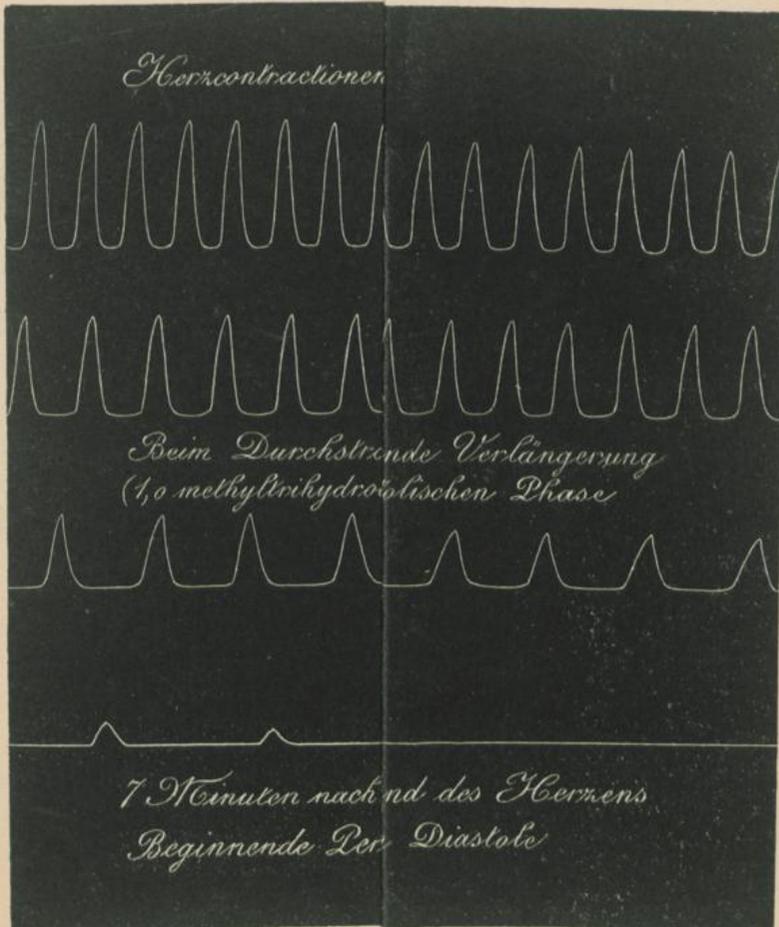
Fassen wir nunmehr die aus den als langsame und rasche Vergiftung beschriebenen Injectionsversuche, sowie aus den Untersuchungen am ausgeschnittenen Froschherz mit dem *Kronecker'schen* Froschherzmanometer sich ergebenden Resultate zusammen, so ergibt sich, — weitere Untersuchungen vorbehalten — dass die Methyltrihydroxychinolincarbonensäure und zwar in ihrer Natronverbindung in ihrer initialen Wirkung die Elastizitätsverhältnisse des Herzmuskels in eigenthümlicher, an die Digitaliswirkung erinnernden Weise beeinflusst. Die Systole erscheint in dieser Periode der Giftwirkung verstärkt, das Pulsvolumen (wie sich aus den von *Demme* an Warmblütern vorgenommenen Untersuchungen ergibt) vergrößert, der Blutdruck gesteigert, die Kammerdiastole verlängert. Die bei fortdauernder Giftwirkung auftretende Verlangsamung der Pulzfrequenz dürfte dabei wahrscheinlich durch eine Reizung der peripheren Hemmungsapparate des Herzens bedingt sein, da sie bei lokaler Application von Atropin auf den Herzmuskel bei der Mehrzahl der hierauf bezüglichen Versuche sich nicht oder doch nur unvollkommen einstellte. Unsere Untersuchungen über diese Seite der Giftwirkung sind übrigens noch keineswegs abgeschlossen und ist eine definitive Beurtheilung dieser Verhältnisse deshalb noch nicht möglich.

Die der Steigerung der Energie der Kammercontractionen folgende Peristaltik des Herzmuskels mit zunehmender Dauer der Kammerdiastole und schliesslichem Stillstand des Herzens in Diastole sind wohl als directe Protoplasmagiftwirkung der Substanz auf den Herzmuskel aufzufassen und reiht sich in dieser Beziehung die Wirkung der Methyltrihydrooxychinolincarbonensäure der Wirkung der Mehrzahl der zu den Protoplasmagiften gehörenden Körper der aromatischen Reihe, so dem Antipyrin, Thallin, an.



methylnitrohydrene Froschherz

Per:

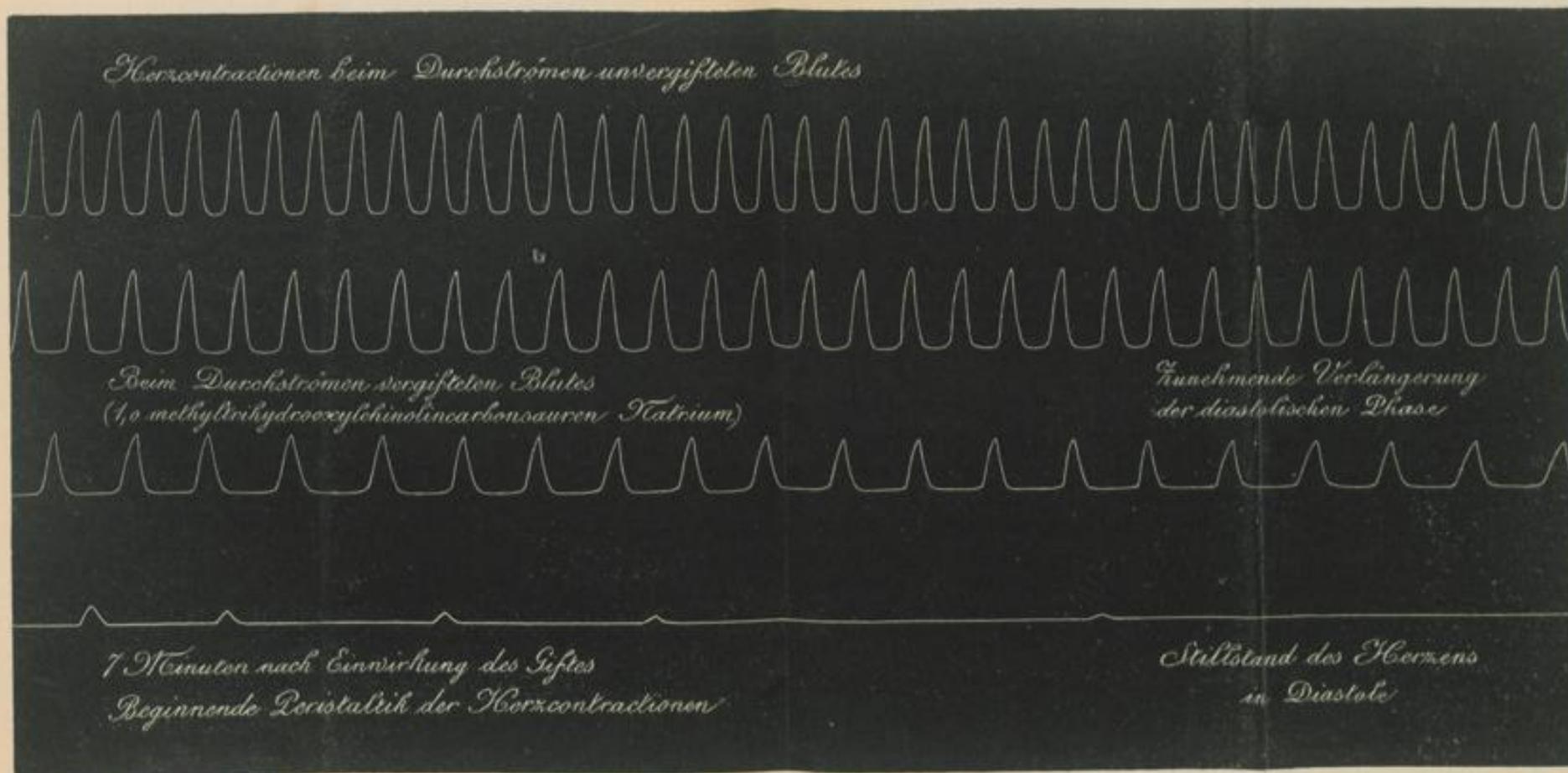


Der Regeben.

PRÜFUNG DER EINWIRKUNG DES
methyltrihydrooxychinolincarbonsauren Natriums auf das ausgeschnittene Froschherz

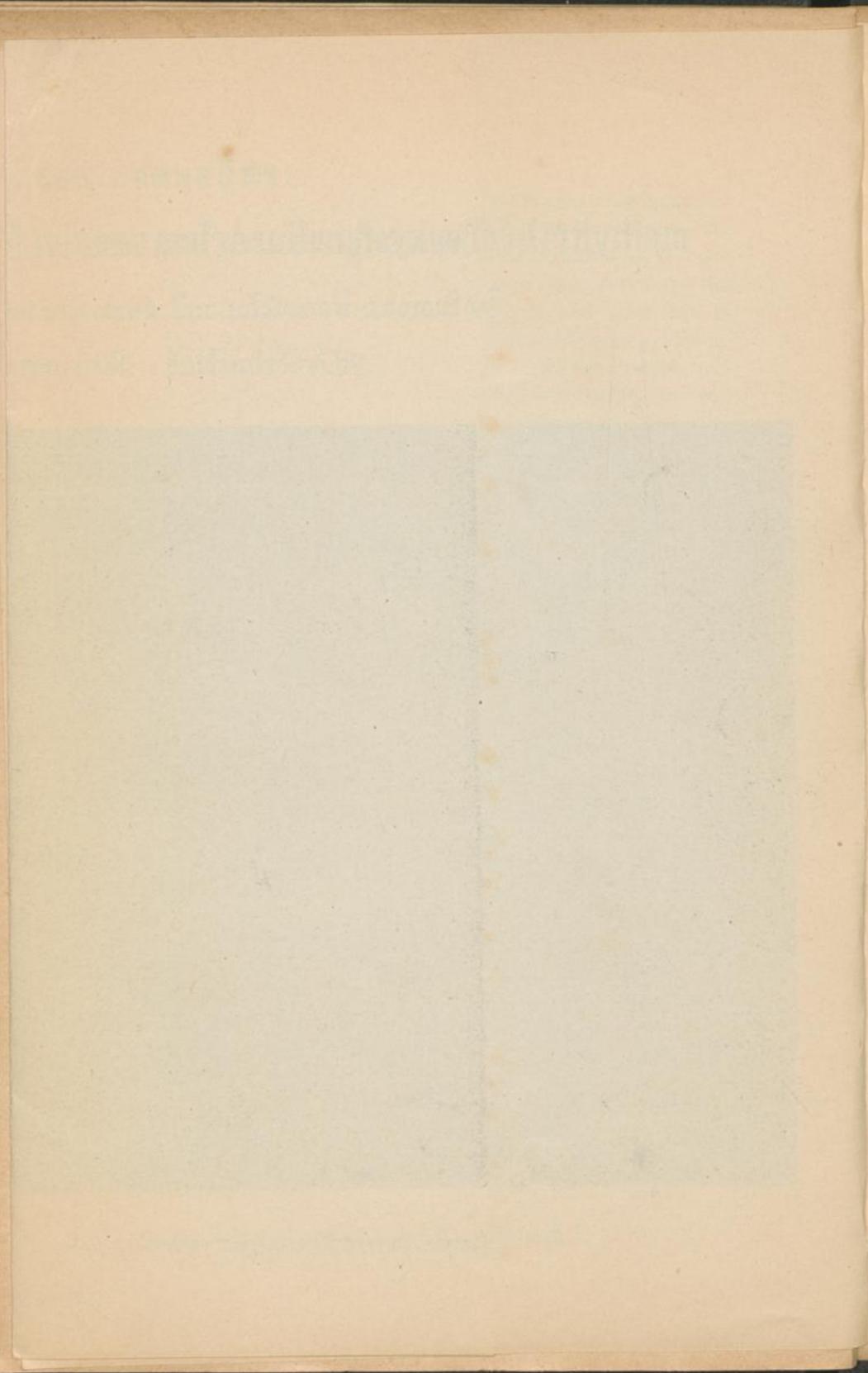
Perfusions-Versuche mit dem Kronecker'schen Froschherzmanometer:

10% Schafblut 90% physiologische Kochsalzlösung.



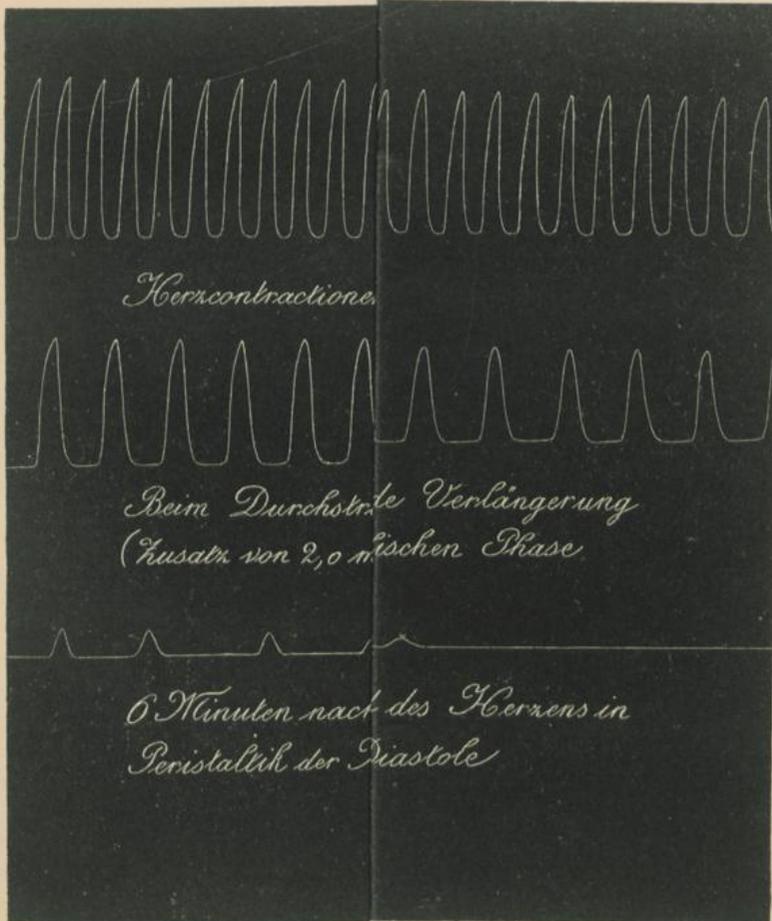
Der Raumerparniss wegen wurden die Curven hier nur abschnittsweise angegeben.

Lith. v. H. Schmidt, Bern.



methylnatrium Froeschherz

Per:

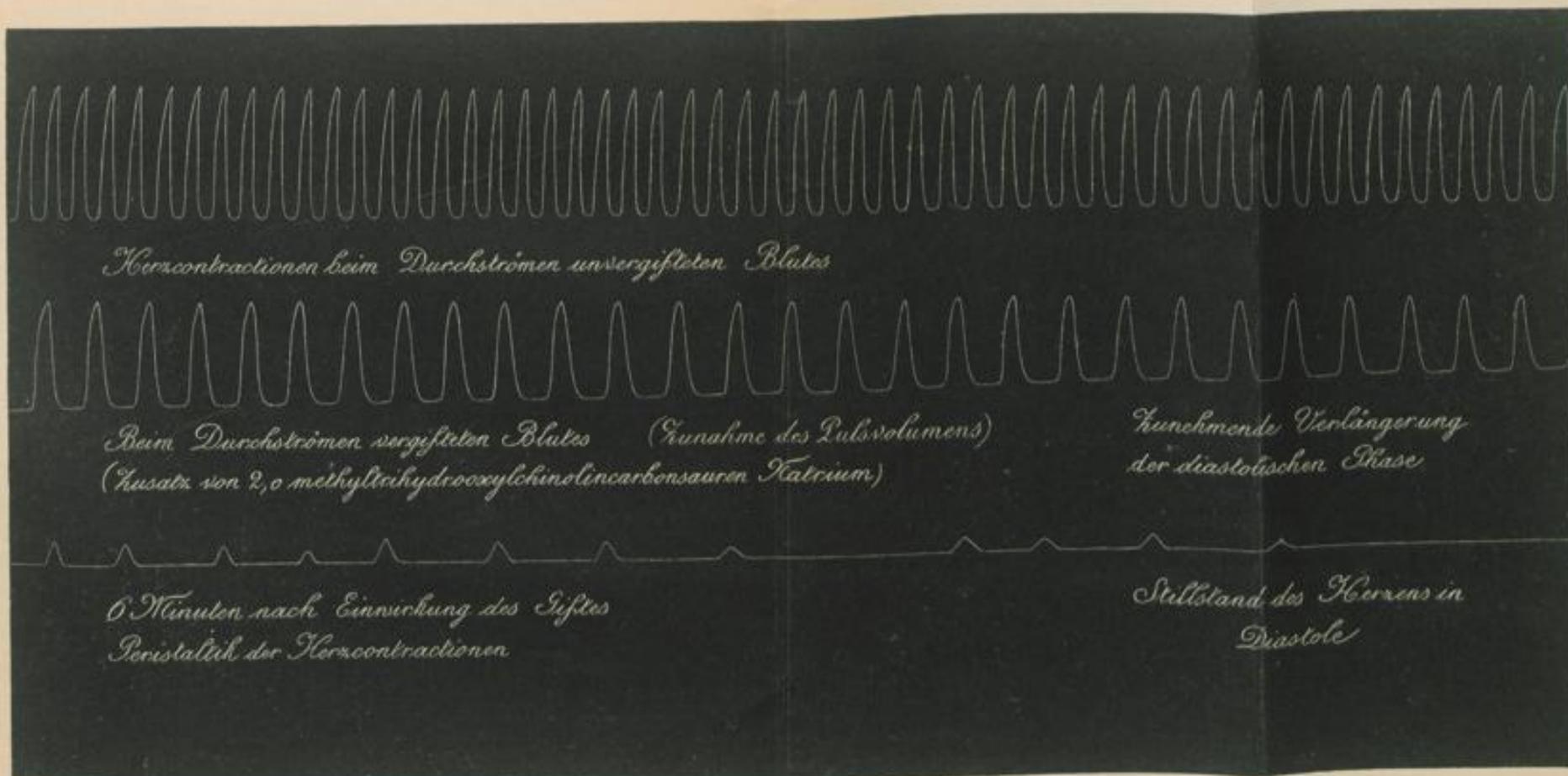


Der Fregeben.

PRÜFUNG DER EINWIRKUNG DES
 methyltrihydrooxychinolincarbonsauren Natriums auf das ausgeschnittene Froschherz

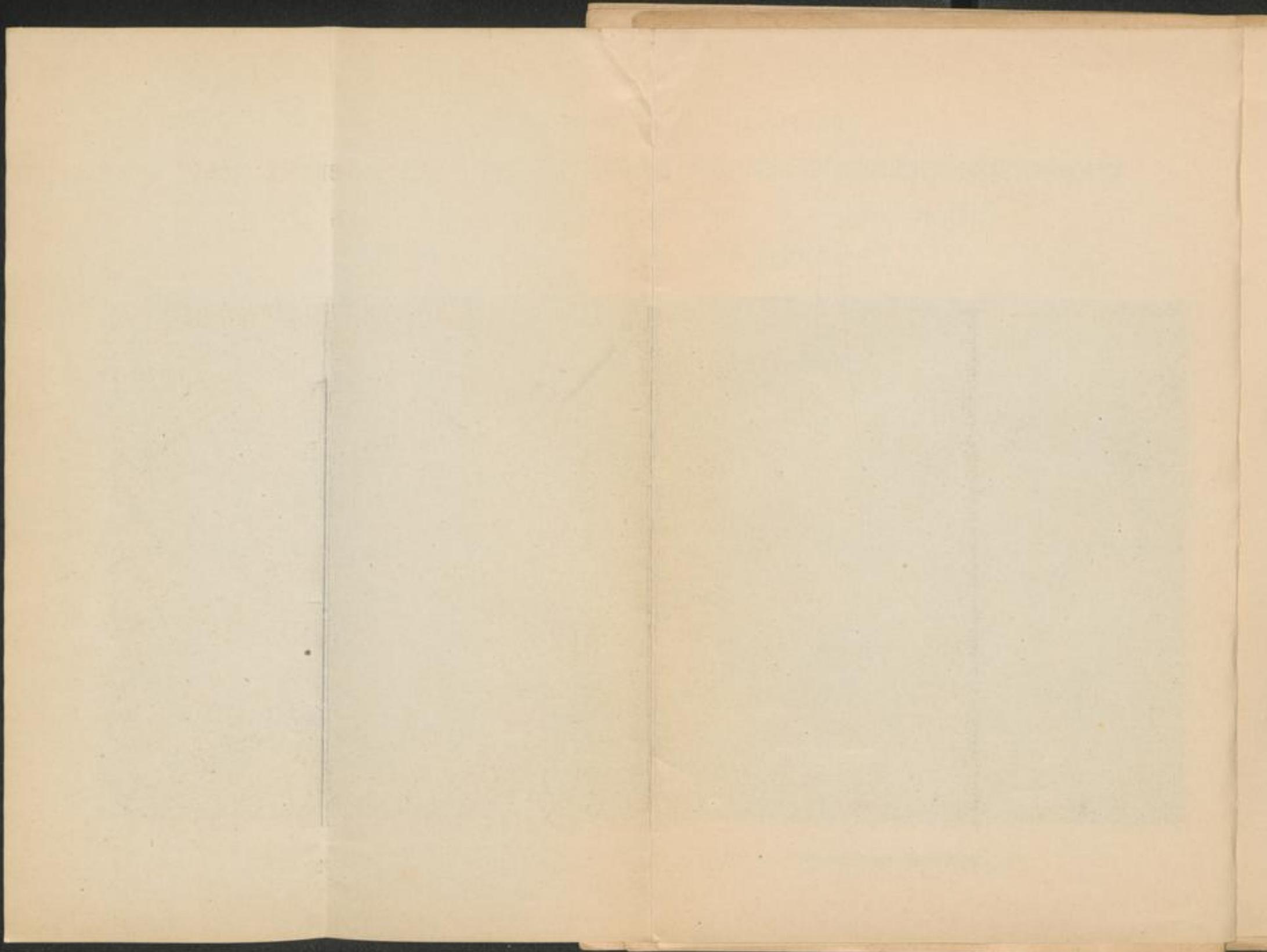
Perfusions-Versuche mit dem Kronecker'schen Froschherzmanometer:

10% Schafblut 90% physiologische Kochsalzlösung.



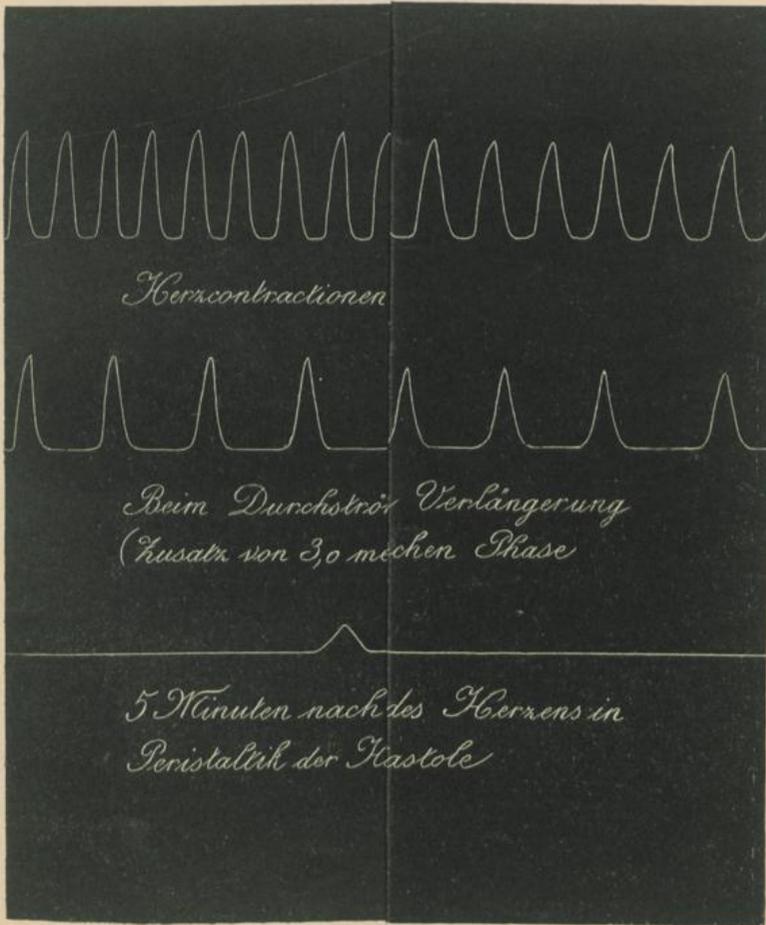
Der Raumerparniss wegen wurden die Curven hier nur abschnittsweise angegeben.

Lith. v. H. Schmidt, Bern.



methylntrihydrne Froschherz

Per

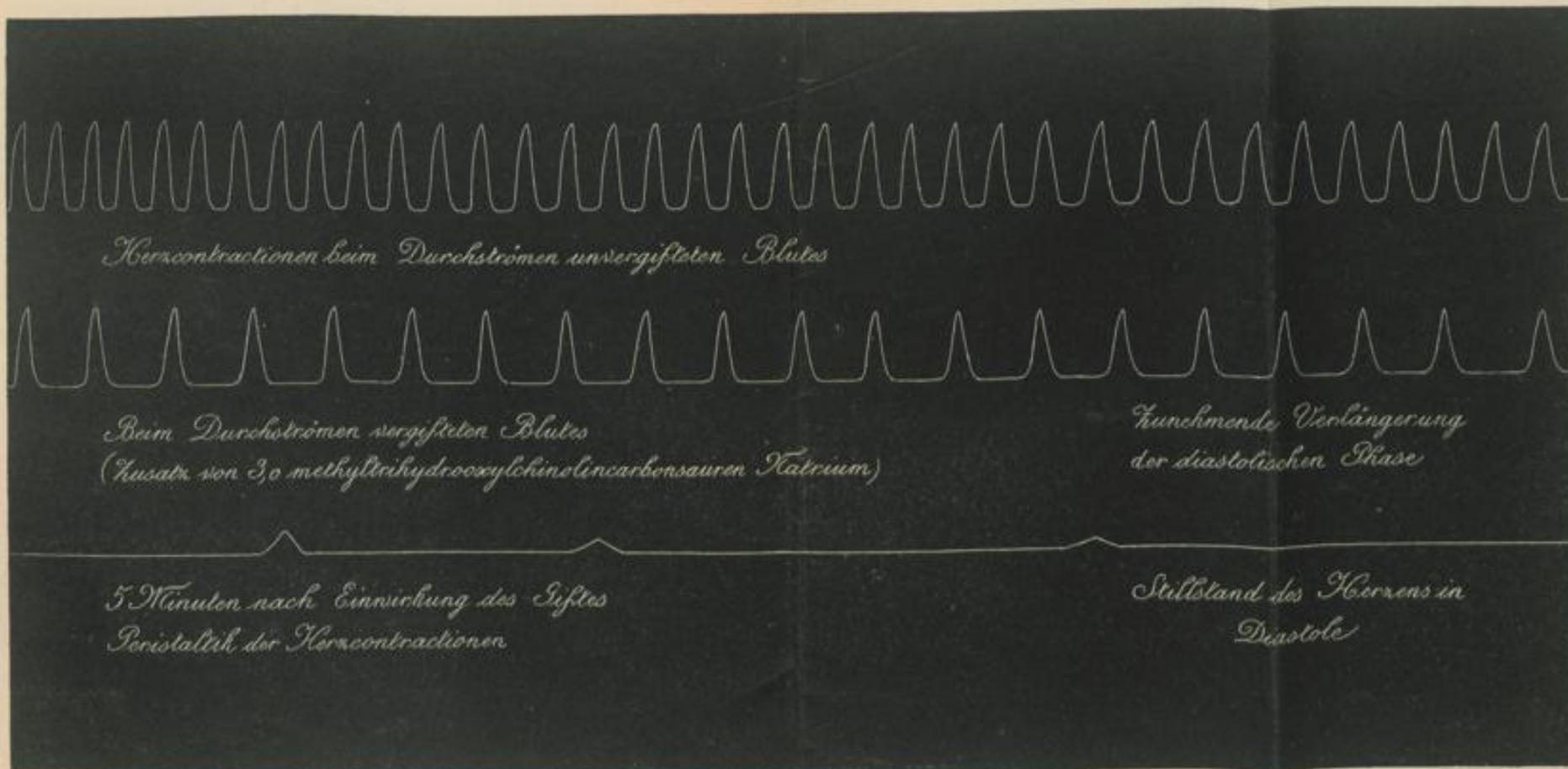


Der Rageben.

PRÜFUNG DER EINWIRKUNG DES
methyltrihydrooxychinolincarbonsauren Natriums auf das ausgeschnittene Froschherz

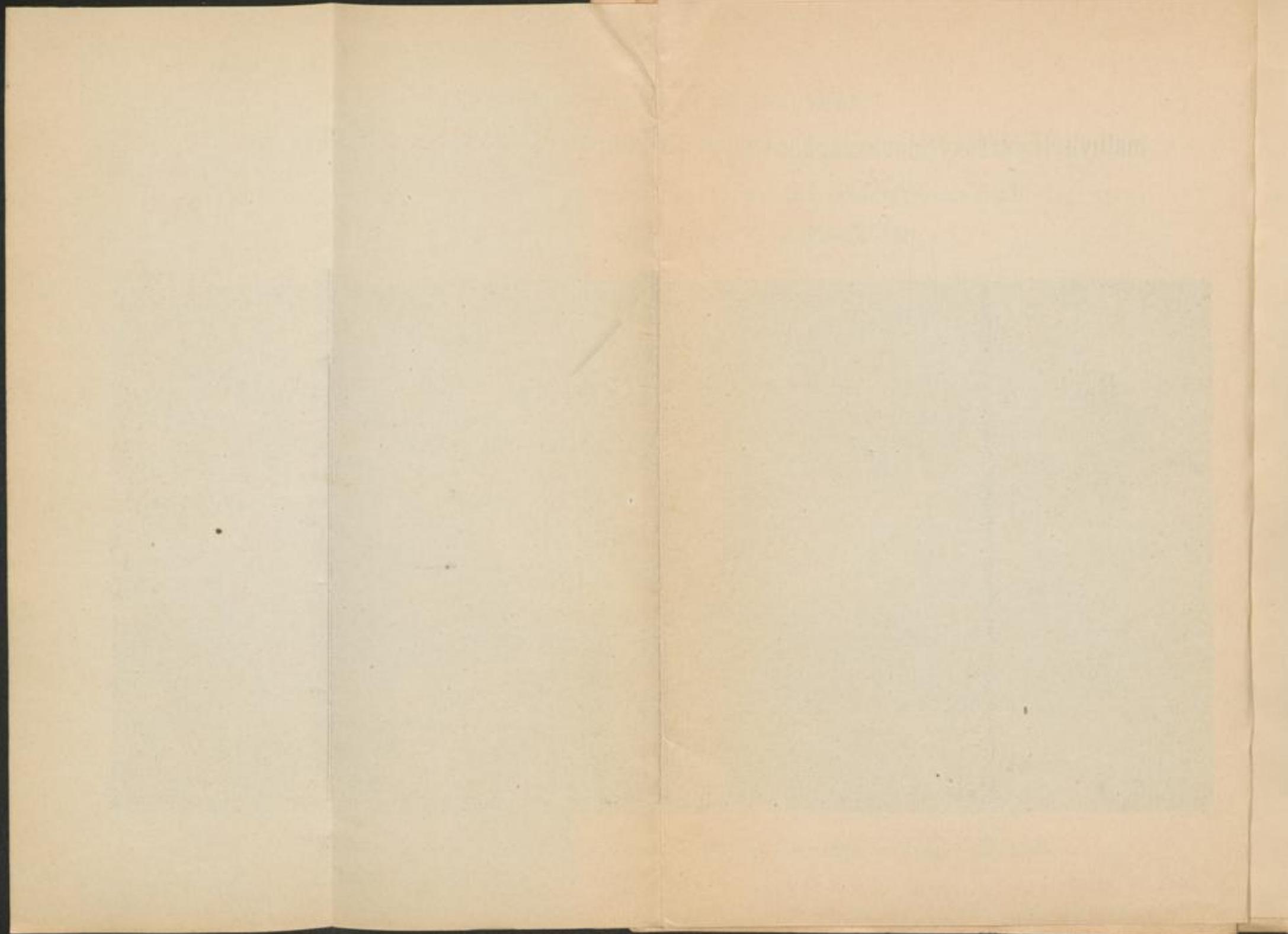
Perfusions-Versuche mit dem Kronecker'schen Froschherzmanometer:

10% Schafblut 90% physiologische Kochsalzlösung.



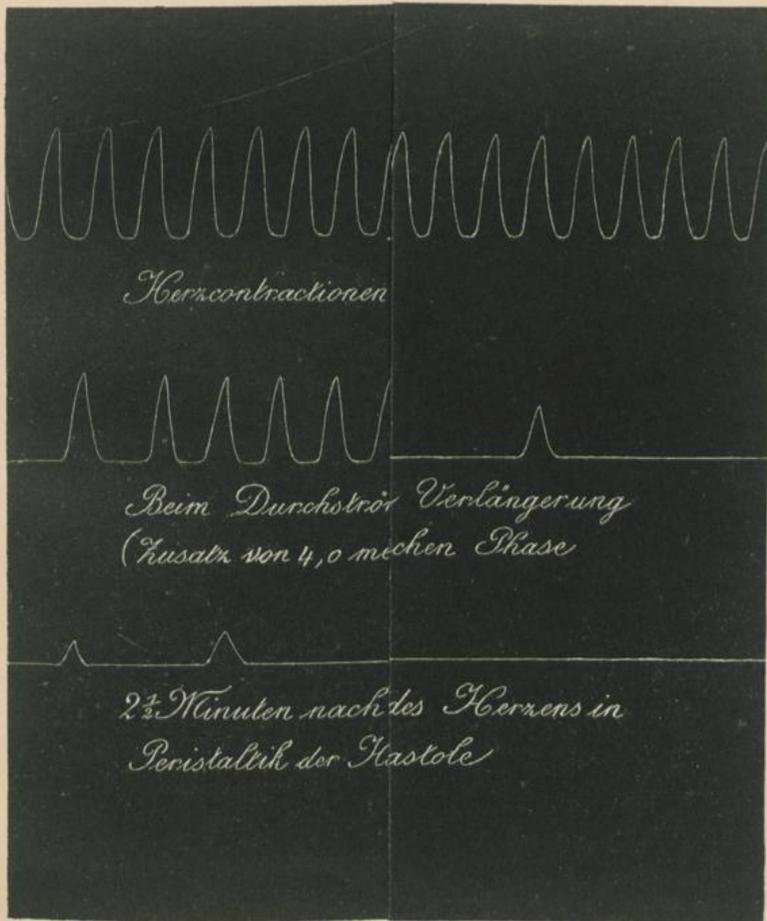
Der Raumerparniss wegen wurden die Curven hier nur abschnittsweise angegeben.

Lith. v. H. Schmidt, Bonn.



methylnhydrne Froschherz

Per

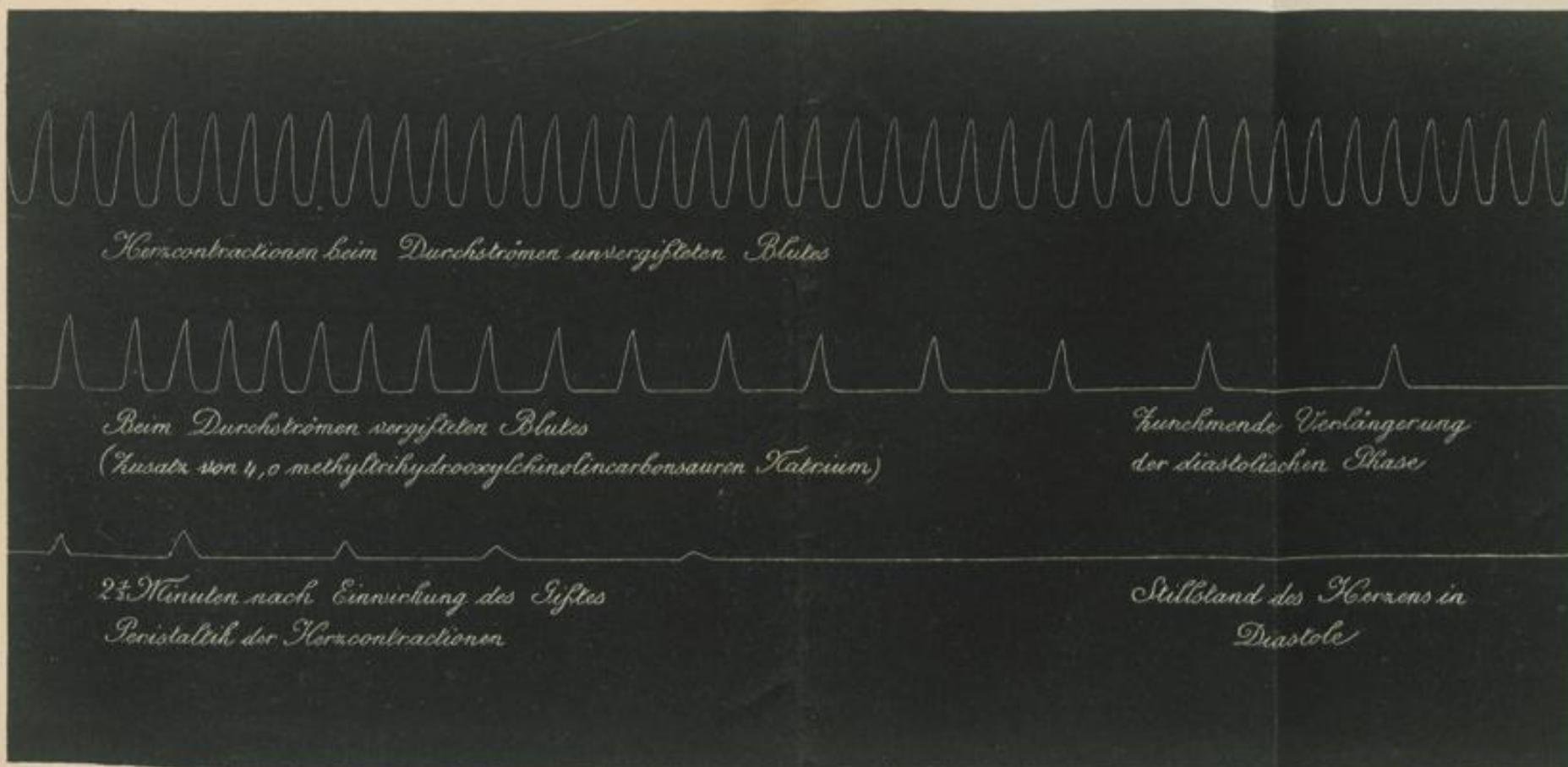


Der Ragen.

PRÜFUNG DER EINWIRKUNG DES
methyltrihydrooxychinolincarbonsauren Natriums auf das ausgeschnittene Froschherz

Perfusions-Versuche mit dem Kronecker'schen Froschherzmanometer:

10% Schafblut 90% physiologische Kochsalzlösung.



Der Raumerparniss wegen wurden die Curven hier nur abschnittsweise angegeben.

Lith. v. H. Schmidt, Bern.

