

## II.

**Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut  
der Universität Breslau.**

**Ueber die Wirkung der Hydronaphthylamine auf den  
thierischen Organismus.**

Von Dr. Richard Stern, prakt. Arzt.

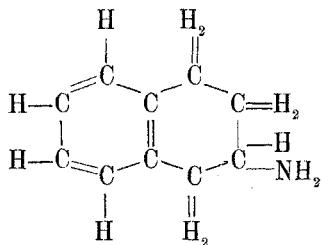
Nachdem sich bei verschiedenen Körpern der Chinolin- und Pyridin-Reihe herausgestellt hatte, dass ihre Hydrirung von besonderer Bedeutung für ihre pharmakologische Wirksamkeit ist, musste es von Interesse sein, dass es den Herren E. Bamberger und R. Müller in München gelang, die Naphthylamine, also Basen der Benzolreihe, bei welchen sich der Stickstoff nicht im Kern, sondern in einer Seitenkette befindet, zu hydriren<sup>1)</sup>.

Bei der Behandlung mit Natrium und Amylalkohol nimmt das  $\beta$ -Naphthylamin ( $C_{10}H_7NH_2$ ) $_\beta$  vier Atome Wasserstoff auf. Der so entstehende Körper weicht in seinem chemischen Verhalten vollkommen von dem  $\beta$ -Naphthylamin ab. Während letzteres eine Base von geringer Affinitätsgrösse ist, geruchlos, ohne alkalische Reaction, weder fähig, Kohlensäure zu fixiren, noch Schwefelkohlenstoff zur Bildung eines Sulfocarbaminats aufzunehmen, ist das Tetrahydro- $\beta$ -naphthylamin „eine der stärksten organischen Basen; es besitzt durchdringend ammoniakalischen Geruch und stark alkalische Reaction, absorbiert begierig und unter beträchtlicher Wärmetönung Kohlensäure, um damit krystallisirte neutrale und sogar saure Carbonate zu bilden und erzeugt mit Schwefelkohlenstoff schon bei 0° das entsprechende Sulfocarbaminat“.

Die genannten Forscher konnten weiter feststellen, dass die vier bei der Hydrirung aufgenommenen Wasserstoffatome nur den einen der beiden Benzolringe des  $\beta$ -Naphthylamins, und zwar

<sup>1)</sup> Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft. Bd. XX. S. 2915.  
Bd. XXI. S. 847 und 1112.

den stickstoffführenden, aufzusuchen, so dass die Constitution der hydrirten Base durch folgendes Schema wiedergegeben wird:



Die Salze dieser Base sind, soweit untersucht, „sämmtlich in Wasser mehr oder minder löslich und durch besonderes Krystallisationsvermögen ausgezeichnet; ihre Bildung erfolgt unter starker Wärmetönung“.

Das grosse chemische Interesse, welches sich an den neuen Körper knüpfte, veranlasste Herrn Dr. Bamberger, denselben Herrn Professor Filehne behufs pharmakologischer Untersuchung zur Verfügung zu stellen. Es hat sich gezeigt, dass das  $\beta$ -Tetrahydronaphtylamin auch durch eigenthümliche und ohne Analogie dastehende Wirkungen auf den thierischen Organismus ausgezeichnet ist.

Ueber die Pupillenerweiterung, welche dasselbe hervorruft, hat Herr Prof. Filehne bereits eine briefliche Mittheilung an Herrn Bamberger gemacht, welche von letzterem in den „Berichten der deutschen chemischen Gesellschaft“<sup>1)</sup> veröffentlicht worden ist. Im Folgenden sollen die Resultate der von mir im hiesigen pharmakologischen Institute weiter fortgeföhrten Untersuchung, die sich auch auf einige chemisch nahestehende, ebenfalls von Herrn Bamberger dargestellte Körper ausgedehnt hat, mitgetheilt werden.

Wie in chemischer, so ist auch in toxikologischer Hinsicht die Anfügung der vier Wasserstoffatome an den stickstoffführenden Benzolring des  $\beta$ -Naphtylamins von grosser Bedeutung: das  $\beta$ -Naphtylamin — zu den Versuchen wurde das in Wasser gut lösliche Chlorhydrat der Base verwandt — hat keine von den

<sup>1)</sup> Bd. XXI. S. 1124 f.

Wirkungen, die wir am  $\beta$ -Tetrahydronaphtylamin kennen lernen werden. Dosen von 0,1 g, die bei dem letzteren für Kaninchen bereits letal sind, zeigen bei dem ersten gar keine Wirkung. Injicirt man einem mittelgrossen Kaninchen 1,0 g  $\beta$ -Naphtylamin auf einmal, so zeigt das Thier Schwäche und Betäubung; die Pupillen werden etwas enger — im Gegensatz zu der starken Pupillenerweiterung durch die hydrirte Base. Uebrigens erholt sich das Thier auch nach dieser Dosis wieder vollständig.

---

### Wirkungen des $\beta$ -Tetrahydronaphtylamins.

Es wurde stets das in Wasser gut lösliche Chlorhydrat der Base angewandt; dasselbe ist ein gelblich-weisses, krystallinisches Pulver. Die Lösungen sind vollkommen neutral und von aromatischem Geruch. Die Application geschah fast ausschliesslich durch subcutane Injection; bei Fröschen wurden 2½ procentige, bei Kaninchen und Hunden 5 procentige Lösungen angewandt; nur beim Menschen wurde die Substanz auch innerlich gegeben.

#### Versuche an Fröschen.

Dosen von 0,015—0,03 machen bei mittelgrossen Esculenten (30—40 g) folgende Erscheinungen: 10—15 Minuten nach der subcutanen Injection beginnt eine deutliche motorische Schwäche, besonders der hinteren Extremitäten; die Bewegungen werden unsicher und langsamer. Zuweilen vollführen jetzt die Thiere krampfartige, an hastiges Schwimmen erinnernde Bewegungen mit den Beinen; bald jedoch hören ihre spontanen Bewegungen ganz auf, und nur auf starke, sensible Reizung machen sie einen schwachen und ungeschickten Fluchtversuch. Zieht man ein Bein vom Rumpfe ab, so wird es nur langsam und zittrig wieder angezogen.

Die Pupillen sind deutlich erweitert; so zeigt z. B. der verticale Durchmesser eine Zunahme von 3 auf 4 mm, der horizontale von 4½ auf 5 mm.

Die Lähmungserscheinungen nehmen allmählich zu; meist lässt sich der Frosch schon eine halbe Stunde nach der Injection ohne erhebliche Gegenwehr auf den Rücken legen. Später tritt völlige Paralyse ein, die Atmung hört auf, und schliesslich er-

lahmt auch das Herz, welches bis dahin zwar etwas verlangsamt, aber noch kräftig schlug. So erfolgt nach verschieden langer Zeit (1—2 Stunden und mehr) der Tod.

Die von unserer Substanz bewirkte Lähmung betrifft zum Theil sicher die peripherischen Apparate; denn schützt man die letzteren vor dem Zutritt des Giftes, — indem man z. B. das eine Hinterbein exclusive Plexus ischiadicus mit einem Faden unterbindet und somit dasselbe von der Communication mit dem Blute und der Lymphe des übrigen Körpers ausschliesst, während die Innervation normal bleibt, — so hält sich nach Injection des Giftes das geschützte Bein viel länger beweglich, als das andere; schliesslich aber wird es doch ebenfalls völlig paralytisch, womit bewiesen ist, dass ein bedeutender Anteil der lähmenden Wirkung unserer Substanz auf centrale Beeinflussung bezogen werden muss.

Untersucht man die elektrische Erregbarkeit der Nerven und Muskeln, so ist dieselbe an der geschützten Extremität etwas besser, als an der anderen; doch ist der Unterschied nicht gross.

Bedeutender, als die resorpitive, ist die locale Wirkung auf die motorische Peripherie. Injicirt man z. B. in einen Lymphraum des Beines, so zeigt dasselbe sehr bald völlige Lähmung, Die Musculatur sieht glanzlos und etwas trübe aus; ihre Erregbarkeit ist gegenüber der anderen Seite beträchtlich herabgesetzt.

Die Wirkung des  $\beta$ -Tetrahydronaphtylamins auf die motorische Peripherie ist demnach im Wesentlichen die gleiche, wie die beim Anilin, Antifebrin etc. beobachtete; sie scheint somit den Amidoderivaten aromatischer Substanzen gemeinsam zu sein.

Im Uebrigen war auch eine schwache locale Wirkung des  $\beta$ -T. auf die sensible Peripherie zu constatiren. Dieselbe wurde nach einem von Alms<sup>1)</sup>) angegebenen Verfahren untersucht: Esculenten, denen, um willkürliche Bewegungen auszuschliessen, das Gehirn zerstört worden ist, wird das eine Bein mit der zu untersuchenden Lösung bepinselt. (Um die Diffusion der von der Haut resorbirten Lösung in die weitere Umgebung zu verlangsamen, ist es zweckmässig, die Frösche vor dem Versuch zu

<sup>1)</sup> Die Wirkung des Cocains auf die peripheren Nerven. Archiv für Anatomie und Physiologie. 1886. S. 294 f.

entbluten.) Hat die Lösung eine bestimmte Zeit eingewirkt, so wird das Bein gründlich in destillirtem Wasser abgespült. Zum Maassstab der Sensibilität nimmt man nun die Zeit, welche nach dem Eintauchen der beiden Hinterpfoten des Frosches in eine  $\frac{2}{3}$  procentige Salzsäurelösung verstreicht, bis er dieselben herauszieht. Diese Lösung reizt nehmlich die Haut der Esculenten schmerhaft, „ohne dieselbe materiell zu verändern oder die Sensibilität nach einiger Zeit herabzusetzen“ (Alms). Normale (vorher enthirnte) Esculenten ziehen die Pfoten nach 2—4 Secunden, meist unter lebhaft wischenden Bewegungen, heraus. Hat man dagegen auf das eine Hinterbein eine  $2\frac{1}{2}$  procentige Lösung von  $\beta$ -T. eine Minute lang einwirken lassen, so wird dieses z. B. erst nach 8—10 Secunden herausgezogen. Eine vollständige Anästhesie liess sich jedoch nicht erzielen.

Die erwähnte Pupillenerweiterung kommt auch bei localer Application zu Stande; hierbei wurde auch eine deutliche Herabsetzung der Empfindlichkeit der Cornea beobachtet.

Was die Circulation betrifft, so wird, wie bereits oben angegeben, die Frequenz des Herzschlages durch  $\beta$ -T. etwas verlangsamt. Die Herzarbeit selbst wird zunächst nicht geschädigt, sie erfolgt im Gegentheil eher kräftiger. Die Erregbarkeit des Herzvagus ist nicht geändert. Die Verlangsamung des Pulses wird durch Atropin nicht aufgehoben.

#### Versuche an Kaninchen.

Injicirt man einem mittelgrossen Kaninchen (von etwa 1500 g) subcutan 0,075 unseres Giftes, so zeigt sich schon nach ungefähr 5 Minuten eine deutliche Pupillenerweiterung; gleichzeitig oder kurz darauf beginnen sich die Ohrgefässer, wenn sie vorher weit gewesen sind, zu contrahiren. Das Allgemeinbefinden ist zu dieser Zeit noch nicht geändert.

Allmählich nimmt sowohl die Erweiterung der Pupille wie die Verengerung der Ohrgefässer immer mehr zu. Auch die Lidspalte erweitert sich in messbarer Weise, und das Auge tritt etwas aus der Orbita hervor. Das beim normalen Kaninchen beständig wechselnde Spiel der Ohrgefässer hat ganz aufgehört: dieselben bleiben dauernd eng, und die Löffel fühlen sich in Folge dessen kühl an.

Etwa eine Viertelstunde nach der Injection beginnt das Thier unruhig zu werden: es stöhnt von Zeit zu Zeit, setzt öfters die beiden Hinterpfoten zugleich mit Wucht auf („trommelt“), die Athmung wird beschleunigt. Aufmerksam, mit gespitzten Ohren, blickt das Thier um sich; bald steigern sich die Unruhe und die Dyspnoe; es bewegt sich fortwährend von der Stelle, aber seine Bewegungen haben etwas Unsicheres: sie sind ausfahrend, zuweilen zittrig; es stöhnt öfter und wiederholt immer wieder das klappende Aufsetzen der Hinterbeine.

Die Temperatur ist jetzt — etwa eine halbe Stunde nach der Injection — meist schon um  $\frac{1}{2}$ — $1^{\circ}$  höher als beim Beginn des Versuchs. Sie steigt von nun an rasch, oft in einer halben Stunde um  $2^{\circ}$ , und erreicht nicht selten Werthe von  $44^{\circ}$  und darüber.

Das Thier wird inzwischen immer unruhiger, schleppt sich, soweit es die zunehmende Schwäche seiner Extremitäten gestattet, im Zimmer umher; zuweilen treten convulsivische Zuckungen auf.

Unter zunehmender Schwäche tritt meist — etwa  $1\frac{1}{2}$  bis 2 Stunden nach der Injection — der Tod ein. Einige Thiere erholen sich jedoch: ihre Unruhe, ihre Dyspnoe nimmt ab, ihre Temperatur sinkt, und sie zeigen nach mehreren Stunden wieder normales Verhalten. Indess starben auch manche von den Thieren, die sich anscheinend völlig erholt hatten, noch nach 1 bis 2 Tagen.

Bei kleineren Dosen treten die Pupillenerweiterung und die Verengerung der Löffelgefässe schon sehr deutlich auf, während die Unruhe, die Schwäche und die Erhöhung der Eigenwärme nur gering sind oder ganz fehlen.

Sehr grosse Dosen (0,2 g und darüber) bewirken ein etwas abweichendes Vergiftungsbild: bald nach der Injection tritt grosse Schwäche ein, das Thier bekommt Zuckungen und Krämpfe, die Temperatursteigerung ist gering oder bleibt vollständig aus. Die Wirkungen auf Pupille und Ohrgefässe sind dieselben, wie bei minder schwerer Vergiftung.

Ganz vereinzelt finden sich Kaninchen, welche für die Wirkungen unseres Giftes weniger empfänglich sind: ihre Pupillen erweitern sich nicht so stark, wie man es sonst sieht, die Ohr-

gefässe werden nur wenig verengt, die Temperatur steigt nicht erheblich.

Zur Veranschaulichung der oben beschriebenen Wirkungen des  $\beta$ -T. geben wir folgende

Versuchsprotocolle.

I. Kleinere Dosis.

Graues, über mittelgrosses Kaninchen.

Pupille (stets im verticalen Durchmesser gemessen): 6 mm. Lidspalte (grösster verticaler Abstand der Lidränder) 13 mm. Ohrgefässe mässig weit. Temperatur<sup>1)</sup> 38,6°.

10 Uhr 33 Min.	0,05 $\beta$ -T. in 1,0 Aq. subcutan injicirt.
10 - 40 -	Pupillenerweiterung bereits deutlich.
10 - 44 -	Pupille 9 mm. Lidspalte fast 15 mm. Ohrgefässe noch ziemlich weit. Temp. 38,6°.
10 - 54 -	Pupille 10 mm. Lidspalte 15 mm. Temp. 38,7°. Thier ruhig. Ohrgefässe enger.
11 - 12 -	Pupille fast 11 mm. Lidspalte 15 mm. Temp. 39,0°.
11 - 26 -	Pupille 11 mm. Lidspalte 16 mm. Temp. 39,1°.
11 - 45 -	Pupille und Lidspalte ebenso. Temp. 39,2°. Thier ruhig, jedoch etwas schwach; dasselbe erholt sich jedoch wieder vollständig.

II. Grössere Dosis.

Albino von 1600 g. Temp. 40,0° (Zimmertemp. 27,6°). Ohrgefässe meist weit.

Zeit.	Temp.	Bemerkungen.
10 Uhr 42 Min.	0,075 $\beta$ -T. in 1,5 Aq. subcutan injicirt.	
10 - 48 -	Pupillen weit. Ohrgefässe eng.	
10 - 55 -	40,0° Pupillenerweiterung maximal.	
11 - — -	40,2° Thier stöhnt manchmal, „trommelt“ oft.	
11 - 8 -	40,9° Starke Dyspnoe und Unruhe.	
11 - 20 -	41,4° Ebenso.	
11 - 40 -	43,0° Thier speichelt etwas und ist bereits sehr schwach.	
11 - 52 -	44,5° Um die Temperatur zu erniedrigen, kaltes Bad (19° C.) von 1 Min. Dauer.	
12 - 2 -	44,0° Thier liegt auf der Seite. Zweites kaltes Bad. Tod.	

Bei Thieren, welche unter so hoher Temperatur zu Grunde gingen, trat bereits kurz nach dem Tode eine sehr intensive Todtenstarre ein.

Im Uebrigen ergab die Section der Thiere: Hyperämie, öfter auch Oedem der Lungen; in einem Falle ausgedehnte Blut-

<sup>1)</sup> Das Thermometer wurde stets 6 cm (bei späteren Versuchen 12 cm) tief in den Mastdarm eingeführt.

tungen in denselben<sup>1)</sup>), rechter Ventrikel schlaff, linker contractirt. Leber sehr blutreich. Nieren ebenfalls; die gestreifte Grenzschicht tritt sehr deutlich hervor.

In vereinzelten Fällen fanden sich ausgedehnte, flächenhafte, subcutane Blutergüsse (einmal am Bauch, einmal an Hals und Brust).

Die Pupillen sind nach dem Tode eng.

#### Versuche an Hunden.

Dieselben ergaben im Wesentlichen die gleichen Resultate wie beim Kaninchen; nur dass bei ihnen, entsprechend ihrer höheren Intelligenz, die psychische Einwirkung des Giftes deutlicher zu Tage trat. Man empfängt hier noch mehr, als bei Kaninchen, den Eindruck, dass die Thiere deliriren: unruhig laufen sie fortwährend im Zimmer hin und her, knurren, winseln, und heulen in ganz ungewohnter Weise, hören nicht, wenn man sie anruft.

Bei grösseren Dosen zeigt sich auch deutliche Schwäche und Unsicherheit der Bewegungen.

Die Temperatursteigerung erfolgt bei Hunden von 3—6 kg nach denselben oder eher etwas geringeren Dosen, wie bei mittelgrossen Kaninchen. Auf der Höhe der Wirkung lechzten manche Hunde mit der Zunge, wie Thiere, welche Durst empfinden, tranken aber meist nicht, wenn man ihnen Wasser vorsetzte.

Ein tödtlicher Ausgang der Vergiftung erfolgt meist erst nach höheren Dosen, als beim Kaninchen.

#### Versuchsprotocoll.

Kleiner, sehr zutraulicher und folgsamer Hund, von etwa 4 kg Gewicht, Temp. 39,3°, erhält 12 Uhr 7 Min. 0,04 β-T in 0,8 Aq. subcutan injicirt.

12 Uhr 14 Min. Thier läuft unruhig in der Stube umher, hört nicht mehr auf Rufen, knurrt eigenthümlich.

12 - 20 - Pupillen sehr weit. Temp. 40,4°.

12 - 28 - Temp. 41,0°. Thier weiter sehr unruhig.

<sup>1)</sup> Bemerkenswerth ist, dass auch bei einigen Thieren, die sich anscheinend völlig von der Wirkung des Giftes erholt hatten und die später bei anderer Gelegenheit zur Section kamen, alte Blutungen in der Lunge (einmal auch in der Leber) gefunden wurden.

- 12 Uhr 36 Min. Temp.  $41,5^0$ . Es werden noch 0,025  $\beta$ -T. in 0,5 Aq. injicirt.  
 12 - 46 - Temp.  $42,5^0$ . Thier lehzt beim Herumlaufen mit der Zunge, trinkt aber das ihm hingestellte Wasser nicht.  
 12 - 56 - Temp.  $42,7^0$ .  
 1 - 6 - Temp.  $42,5^0$ .  
 1 - 16 - Temp.  $42,2^0$ . Thier noch aufgereggt, hört aber wieder auf Rufen. Die Temperatur sinkt langsam weiter. Das Thier kehrt allmählich zu seinem normalen Verhalten zurück.
- 

Betrachten wir jetzt die hauptsächlichen Wirkungen unserer Substanz genauer:

### Die Pupillenerweiterung.

Diese könnte durch Nachlass des Sphinctertonus oder durch Zunahme des Dilatatortonus oder endlich durch beides zugleich bedingt sein.

Um dies zu entscheiden, atropinisiren wir die Pupille; ist durch wiederholtes Einträufeln maximale Atropinwirkung erreicht (so dass durch weitere Application von Atropin die Pupille nicht mehr weiter wird), so injiciren wir subcutan eine ausreichende Dosis  $\beta$ -T. (von 0,04 g aufwärts) und finden, dass sich dann die Pupille noch mehr erweitert, so stark, dass an manchen Stellen der Irissaum fast völlig verschwindet.

**Versuch:** Zwei Kaninchen erhalten 10mal in 5 Stunden 2—3 Tropfen einer 5prozentigen Atropinlösung instillirt. Ihre Pupillen erweitern sich auf 9, bezw. 10,5 mm. Dann wird ihnen 0,05  $\beta$ -T. subcutan injicirt. Nach 5 Minuten haben sich ihre Pupillen auf 10,5 mm, bezw. 12,5 mm erweitert (maximale Erweiterung).

Nun wissen wir, dass Atropin die Nervenendigungen im Sphincter lähmt; unsere Substanz muss also, da sie bei vollständig erschlafftem Sphincter die Pupille noch mehr erweitert, eine verstärkte Thätigkeit des Dilatator veranlassen.

Es entsteht jetzt die Frage, ob es sich hierbei um eine Wirkung auf centrale oder peripherische Apparate handelt. Dass das  $\beta$ -T. auf die Peripherie des Erweiterungsapparates wirkt, lässt sich am einfachsten daraus entnehmen, dass schon bei localer Application, nach Einträufeln einer 1—5 prozentigen Lösung in den Conjunctivalsack, eine zwar nicht sehr beträchtliche, doch

deutliche Pupillendilatation<sup>1)</sup>) — und dann natürlich nur an diesem Auge — eintritt. Ferner tritt bei resorptiver Wirkung auch nach Durchschneidung des Halssympathicus eine Erweiterung der Pupille auf der betreffenden Seite, z. B. von 4 auf 6 mm ein.

Viel stärker ist freilich die Mydriasis, wenn der Zusammenhang mit dem Centrum erhalten ist. Dies scheint für eine centrale Mitwirkung zu sprechen; trotzdem kann man nicht ohne Weiteres auf eine solche schliessen. Denn einmal könnte das Gift neben der Erregung der peripherischen Apparate auch eine Steigerung ihrer Erregbarkeit gegenüber den ihnen vom Centrum zugehenden Reizen bewirken, so dass nun der an sich gleich gebliebene Tonus des Centrums einen grösseren Effect ausübt. Zweitens liesse sich auch denken, dass die durch die gleiche erregende Wirkung des Giftes hervorgebrachte mechanische Leistung bei normal weiter Pupille (also bei Zusammenhang mit dem Centrum) eine stärkere Erweiterung derselben hervorrufen könnte, als bei verengter Pupille (nach Durchschneidung des Sympathicus).

Durch die folgende Ueberlegung lässt sich jedoch nachweisen, dass durch unser Gift der centrale Tonus gesteigert wird: Da das  $\beta$ -T. bei localer Application, wie die eintretende Mydriasis beweist, durch die Cornea diffundirt, so müsste es, falls auch bei der resorptiven Wirkung nur eine Beeinflussung der peripherischen Apparate vorläge, durch wiederholtes Einträufeln gelingen, maximale Pupillenerweiterung herbeizuführen. Dies ist aber nicht der Fall. Maximale Mydriasis, bei welcher der Iris-saum von einem Theile der Peripherie so gut wie ganz verschwindet, tritt nur bei resorptiver Einwirkung des  $\beta$ -T. ein, und damit ist in der That bewiesen, dass es sich hier um eine theils centrale, theils peripherische Wirkung handelt.

Die Mydriasis, welche unsere Substanz hervorruft, unterscheidet sich nach dem Angeführten in ihrer Entstehungsweise wesentlich von der durch die Tropeine bedingten: letztere wirken

<sup>1)</sup> z. B. von 6 auf 8 mm. Die Erweiterung beginnt frühestens nach 10 Minuten deutlich zu werden und nimmt recht langsam zu. Nebenbei sei bemerkt, dass eine local-anästhesirende Wirkung an der Cornea des Kaninchens nicht zu constatiren war.

durch Lähmung des Pupillenverengerungs-, erstere durch Erregung des Erweiterungsapparats. Bei den Tropeinen ist nur eine peripherische Wirkung nachgewiesen, während sich für das  $\beta$ -T. sowohl peripherische als auch centrale Wirkung darthun lässt.

Indess könnte man glauben, dass das  $\beta$ -T. ausser der erregenden Wirkung auf den Dilatator noch eine lähmende auf den Sphincter ausübt. Dies ist aber nicht der Fall: selbst bei maximaler Pupillenerweiterung durch unsere Substanz lässt sich durch genügend starken Lichteinfall reflectorische Verengerung hervorrufen; der Sphincter ist mithin erregbar geblieben.

Ebenso wenig wirkt unsere Substanz lähmend auf die Oculomotoriusendigungen im Accommodationsapparat. Derselbe wird, wie Versuche am Menschen (s. u.) gezeigt haben, weder bei resorptiver noch bei localer Einwirkung des  $\beta$ -T. afficiert.

Die Erweiterung der Lidspalte und der Exophthalmus sind ebenso, wie die Pupillenerweiterung, auf vermehrte Action des Sympathicus, nehmlich auf Erregung der im oberen Augenlide (M. tarsalis von Heinrich Mueller) und in der Fissura orbitalis inferior gelegenen glatten Muskelfasern zu beziehen. Beide Wirkungen sind nur dann deutlich zu erhalten, wenn der Zusammenhang mit dem Centrum (Halssympathicus) erhalten ist.

#### Die Wirkung auf die Ohrgefässse und das Gefässsystem überhaupt.

Gleichzeitig mit der Pupillenerweiterung oder etwas später beginnt, wie wir sahen, nach Injection unseres Giftes, die Verengerung der Ohrgefässse.

Da, soweit bekannt, blosse Lähmung der Vasodilatatoren keine maximale und dauernde Gefässverengerung hervorzurufen vermag, so muss es sich hier jedenfalls um vermehrte Thätigkeit der Vasoconstrictoren handeln.

Um auch hier einen etwaigen peripherischen Anteil der Giftwirkung zu ermitteln, musste jede Verbindung zwischen vasomotorischem Centrum und Peripherie unterbrochen werden. Es wurden deshalb beim Kaninchen ausser dem Halssympathicus sämmtliche zum Löffel tretende Nerven<sup>1)</sup> freigelegt und durchschnitten. Dies sind:

<sup>1)</sup> Vergl. Krause, Anatomie des Kaninchens.

N. auricularis magn. aus dem N. cervic. III.,

N. occipit. maj. aus dem N. cervic. II.

N. occipit. min. aus dem N. cervic. II.,

zwei Aeste des Facialis: R. auricularis profd. post. und anterior. (Es wurden entweder diese Aeste einzeln oder der Stamm des Facialis am Foramen stylomastoideum durchschnitten),

zwei Aeste des Vagus: R. auricularis und der R. communicans desselben.

Zwar wird gewöhnlich angegeben, dass die Vasoconstrictoren der Ohrgefässe beim Kaninchen nur im Halssympathicus und Auricularis magnus verlaufen (s. Hermann, Handbuch der Physiologie. IV. 1. S. 412 f.). Jedoch lehrten uns Vorversuche, dass auch ein Theil der übrigen oben genannten Nerven Gefässfasern enthält. Durchschnitten wir die Nerven und reizten ihre peripherischen Enden, so ergab sich — in allerdings nur 2 Versuchen — dass nicht nur der Auricularis magnus, sondern auch der Occipitalis maj. und die beiden Facialäste Vasoconstrictoren enthalten, während der Ram. communic. auricul. vagi auch Vasodilatatoren führt. Der andere Vagusast und der Occipitalis min. scheinen keine Gefässfasern zu enthalten.

Waren nun jene Nerven sämmtlich durchschnitten, wonach sich die Löffelgefässe stark erweitert zeigten — übrigens nicht ganz so stark, als man es zu sehen gewohnt ist, wenn nur der Sympathicus und Auricularis magnus durchschnitten sind — so wurde das Gift subcutan injicirt: nach kurzer Zeit trat an dem enervirten Ohr eine bedeutende, jedoch nicht maximale Gefässverengerung ein.

Gegen die Beweiskraft dieses Versuches könnte jedoch der Einwand erhoben werden, dass auch noch in der Gefässscheide der Hauptarterie (Krause's Art. auricul. poster.) Vasoconstrictoren verliefen, die wir im Zusammenhang mit dem Centralnervensystem belassen hätten. Um diesen Einwand zu widerlegen, mussten die Nerven der Gefässscheide zerstört werden. Bei der Feinheit des in Frage kommenden Gefässes erschien es unmöglich, dies durch mechanische Mittel, wie Zerzupfen — ein Verfahren, welches bekanntlich bei Darm- und Nierengefässen von verschiedenen Forschern angewandt worden ist — oder durch Glühhitze auszuführen, ohne gleichzeitig Gerinnung in dem Gefässen hervorzurufen. Es wurden deshalb die Nerven der Gefässscheide durch ein chemisches Mittel, nehmlich durch Ammoniak ausser Thätigkeit gesetzt. Vom Ammoniak wissen wir nach

den Untersuchungen von Harless, Kühne u. A.<sup>1)</sup>), dass es die Nerven tödtet, während es die Muskeln vorübergehend erregt.

Nachdem nun bei einem Kaninchen auf der einen Seite die sämtlichen oben genannten Nerven durchschnitten waren, wurde die Hauptarterie des betreffenden Ohres mit Liq. ammon. caust. bepinselt: es trat zunächst eine halbstündige Verengerung der Gefässe ein (offenbar auf Reizung der Gefässmusculatur zu beziehen), dann wieder Erweiterung. Nun wurde das Gift subcutan injicirt, und wiederum trat an der enervirten Seite eine starke Verengerung der Ohrgefässe ein, die auch diesmal, wie bei den früheren Versuchen, hinter derjenigen des intacten Ohres zurückstand.

Hiermit war erwiesen, dass peripherische Wirkung vorliegt. Da jedoch die Verengerung auf der enervirten Seite geringer war, als auf der anderen, so ist auch hier, wie bei der Pupille, zum Eintritt der maximalen Contraction das Bestehen des centralen Tonus erforderlich. In Analogie mit dem bei der Pupillenerweiterung Besprochenen dürfte auch hier eine Steigerung der centralen Erregung anzunehmen sein.

---

Die gleichzeitige und auch in der Art des Zustandekommens ähnliche Wirkung des  $\beta$ -T. auf Pupille und Ohrgefässe ist dadurch von besonderem physiologischen Interesse, dass sie in Uebereinstimmung steht mit der anatomischen Nachbarschaft der bezüglichen Nervenbahnen, welche meist zusammen im Hals-sympathicus und — soweit untersucht — auch im Centralnervensystem (sog. Centrum cilio-spinale) gemeinsam verlaufen. Diese Uebereinstimmung würde um so weniger auffallend sein, wenn Gruenhagen's Auffassung von der Natur des Dilatator pupillae — dass es sich nicht um einen selbständigen Muskel, sondern um die Musculatur der radiär gestellten Irisgefässe handle — weitere Bestätigung fände.

Bei dieser Gelegenheit sei ferner daran erinnert, dass gleichzeitiges Auftreten von allgemeiner vasoconstrictorischer Erregung und Pupillenerweiterung auch bei der Erstickung zur Beobachtung kommt. Die hierbei auftretende secundäre Erregung

<sup>1)</sup> s. Hermann, Handbuch der Physiologie. Bd. II. S. 101.

des vasodilatatorischen Centrums ergiebt hier allerdings die Besonderheit, dass gerade die Hautgefässe sich erweitern.

Angesichts der erregenden Wirkung, welche unsere Substanz auf die Centra und die Peripherie mehrerer im Halssympathicus verlaufenden Faserbahnen ausübt, lag es nahe, auch an eine Beeinflussung der Speichelsecretion durch dieselbe zu denken. Die Beobachtung ergab in dieser Beziehung kein constantes Resultat. Einzelne Kaninchen und mehrere Hunde speichelten etwas nach Application des  $\beta$ -T. und des Monoaethyl- $\beta$ -Naphtylaminhydrürs (s. u.), bei anderen wurde eine solche Wirkung vermisst. Eingehender habe ich diese Frage nicht untersucht.

Ob nicht nur an den Ohren, sondern auch an der übrigen Haut durch  $\beta$ -T. Gefässverengerung eintritt, ist schwer zu entscheiden; unsere Versuche sprechen nicht gerade dafür. Schneidet man auf der Höhe der Wirkung an einer beliebigen Stelle ein, so zeigen sich die Venen des subcutanen Bindegewebes reichlich gefüllt, die Cutis ist blass und blutet beim Anschneiden wenig.

Wir versuchten ferner, durch Anlegen empfindlicher Thermometer an die Haut die ungefähre Temperatur derselben zu bestimmen, von der Ansicht ausgehend, dass eine beträchtliche Verengerung der Hautgefässe die Hauttemperatur erniedrigen müsste. Diese Methode liefert, wenn auch natürlich keine absolut genauen, so doch mit einander vergleichbare Werthe — und hierauf kam es uns allein an. Hat man das Thermometer einige Minuten dicht an der Haut anliegen lassen, so bleibt es auf einer bestimmten Höhe stehen; wiederholt man die Messung an derselben Stelle und bei der gleichen Aussentemperatur, so bekommt man stets nahezu das gleiche Resultat.

Die übrigen, in Betracht kommenden Methoden zur Messung der Hauttemperatur waren — abgesehen von der doch sehr umständlichen thermoelektrischen Messung — für unsere Zwecke nicht brauchbar: das Einführen des Thermometers in's subcutane Bindegewebe deshalb nicht, weil erstens hierbei nicht die eigentliche Hauttemperatur gemessen wird, und weil zweitens durch die nothwendig werdende Verletzung die Temperaturverhältnisse geändert werden; das Aufheben von Hautfalten, um das Thermometer dazwischen einzulegen, ebenfalls nicht, weil hierbei die Temperatur schliesslich derjenigen des Körperinnern nahezu gleich werden muss,

Am vergifteten Thier (Hund sowohl wie Kaninchen) findet sich nun bei jener Art der Messung bereits in der ersten Zeit, wo also eine erhebliche Temperatursteigerung des Körperinneren noch nicht besteht, die gleiche oder eher eine etwas höhere Hauttemperatur, wie vorher; dieses Resultat dürfte gegen die Annahme einer beträchtlichen Verengerung der Hautarterien sprechen.

---

Ueber die Einwirkung des  $\beta$ -T. auf das übrige Gefäss-system wurde Folgendes festgestellt:

Der Blutdruck ist beim Kaninchen wenig, beim Hunde dagegen beträchtlich gesteigert; so wurde bei letzterem nach Injection von 0,05  $\beta$ -T. am Kymographion eine Zunahme des arteriellen Druckes von 114 auf 151 mm Hg, und nach Injection von 0,1 eine Steigerung von 124 auf 178 mm Hg beobachtet.

Der physiologische Mechanismus dieser Blutdrucksteigerung ist von mir nicht näher untersucht worden, doch ist es nach den oben mitgetheilten Untersuchungen über die Vorgänge an den Löffelgefässen äusserst wahrscheinlich, dass diese Steigerung auf Verengerung von Gefässen beruht, welche in analoger Weise wie dort, theils peripherisch, theils central bedingt ist.

Auch die Pulsfrequenz der Thiere erfährt eine beträchtliche Zunahme, welche auf ihre grosse Unruhe und die Steigerung ihrer Eigenwärme bezogen werden darf.

Die Erregbarkeit des Herzvagus wird durch das Gift nicht beeinträchtigt.

#### Die Temperatursteigerung.

Die vielleicht interessanteste Seite der Wirkung des  $\beta$ -Tetrahydronaphtylamins ist die ungewöhnlich starke Erhöhung der Eigenwärme.

Bereits bei Besprechung des allgemeinen Vergiftungsbildes wurde erwähnt, dass dieselbe am bedeutendsten bei einem gewissen mittleren Grade der Vergiftung ist, während sie nicht nur bei kleineren, sondern auch bei sehr grossen Dosen, — welch letztere überhaupt (s. o.) ein in mancher Beziehung abweichendes Vergiftungsbild hervorrufen — geringer ist oder ganz vermisst wird.

Die zeitlichen Verhältnisse und die Grösse der Temperatursteigerung zeigen nicht unbeträchtliche, individuelle Verschiedenheiten. Meist steigt, wie bereits früher erwähnt, die Körperwärme schon in der ersten halben Stunde nach der Injection um  $\frac{1}{2}$ — $1^{\circ}$  C. und erreicht im Laufe der folgenden 1— $1\frac{1}{2}$  Stunden ihr Maximum, das bei Dosen von 0,075 g (für mittelgrosse Kaninchen von etwa 1500 g Gewicht)  $2$ — $4,5^{\circ}$  über der Normaltemperatur liegt. Dieses Maximum ist auch von der Temperatur der Umgebung abhängig. So erhielten wir im Juni und Juli bei einer Zimmertemperatur von  $20$ — $27^{\circ}$  C. fast immer Steigerungen um  $3$ — $4^{\circ}$ , im October und November dagegen bei einer Zimmertemperatur von  $12$ — $18^{\circ}$  C. nur solche bis zu  $2,5^{\circ}$ .

Die Rückkehr zur Norm erfolgt, falls der Ausgang nicht tödtlich ist, allmählich im Laufe mehrerer Stunden.

---

Der Umstand, welcher uns zuerst eine Erhöhung der Körper temperatur bei den vergifteten Thieren wahrscheinlich machte, war ihre beschleunigte und angestrengte Atmung, für welche sich eine anderweitige Ursache nicht auffinden liess: das Blut zeigte keine Veränderungen; im Besonderen war bei wiederholter spektroskopischer Untersuchung Methämoglobin nicht nachzuweisen; die Unruhe der Thiere war in der Mehrzahl der Fälle, besonders bei den Kaninchen, nicht gross genug, um jene starke Dyspnoe zu erklären; eine Aenderung der Circulation, welche dieselbe hätte veranlassen können, war nach unseren Untersuchungen ausgeschlossen. Erst die thermometrische Messung gab Aufschluss: die verstärkte, beschleunigte Atmung beginnt, wenn die Temperatur des Thieres zu steigen anfängt.

---

Aenderungen der Eigenwärme kommen bekanntlich unter dem Einfluss einer grossen Zahl von Giften zu Stande; viele derselben, wie Chloroform, Morphin, Chinin, Aconitin u. a. erniedrigen die Temperatur, einige wenige, wie Strychnin, Nicotin, Pikrotoxin, Coffein erhöhen dieselbe. Die Temperatursteigerungen, welche letztere hervorrufen, sind meist keine beträchtlichen. So fand Högyes<sup>1)</sup> die Temperatur von Kaninchen bei acuter

<sup>1)</sup> Die Wirkung einiger Alkaloide auf die Körpertemperatur. Archiv für experiment. Pathol. und Pharmakol. XIV. S. 113.

Strychninintoxication um höchstens  $\frac{3}{4}^{\circ}$  gesteigert<sup>1</sup>), nach Nicotin um etwa  $1^{\circ}$ , nach Pikrotoxin um  $0,3^{\circ}$  und Binz<sup>2</sup>) constatirte an Hunden als höchste durch Coffeïn bewirkte Temperatursteigerung eine solche von  $1,5^{\circ}$ , während wir, wie oben berichtet, nach  $\beta$ -Tetrahydronaphtylamin die Körperwärme bis um  $4,5^{\circ}$  zunehmen sahen.

Wenn somit letzteres Gift schon durch die Grösse der von ihm verursachten Temperatursteigerung ein besonderes Interesse verdiente, so war dies in noch höherem Grade um deswillen der Fall, weil sich uns die Aufgabe darbot, den physiologischen Mechanismus jener Temperatursteigerung zu verfolgen, d. h. die durch das Gift hervorgebrachten Änderungen im Wärmehaushalt genauer zu untersuchen; eine Aufgabe, die bei den übrigen, die Körperwärme erhöhenden Giften noch nicht bearbeitet worden ist, zum Theil offenbar deshalb, weil für die meisten derselben die Ursache der Temperatursteigerung ohne Weiteres klar ist. So müssen beim Strychnin — und in analoger Weise beim Nicotin und Pikrotoxin — die Krämpfe als die hauptsächlichste Quelle der Temperaturerhöhung angesehen werden; für das Coffein hat Binz (a. a. O.) als Ursache der gesteigerten Wärme production die vermehrte Rigidität der Muskulatur erkannt.

In unserem Falle lagen die Verhältnisse weniger einfach; und da man nach den übrigen Wirkungen des  $\beta$ -T. vermuten musste, dass dasselbe sowohl die Wärme production als auch die Wärmeabgabe des thierischen Organismus beeinflusst, so erschien es zunächst geboten, hierüber näheren Aufschluss zu erlangen.

A priori liegen natürlich hier, wie bei jeder Temperatursteigerung, folgende drei Möglichkeiten vor:

I. vermehrte Wärme production, wobei die Wärmeabgabe ebenfalls, jedoch in geringerem Maasse gesteigert oder unverändert sein kann.

II. verminderde Wärmeabgabe, wobei die Wärme production

<sup>1</sup>) Andere Autoren (s. die Citate bei Högyes) haben allerdings erheblichere Steigerungen gesehen, so Falck um  $1,1-1,8^{\circ}$ , Tamasia und Taylor sogar um  $3^{\circ}$  im Mittel.

<sup>2</sup>) Beiträge zur Kenntniß der Kaffeebestandtheile. Arch. f. experiment. Pathol. und Pharmakol. IX. S. 31.

ebenfalls, jedoch in geringerem Maasse vermindert oder unverändert sein kann.

III. gleichzeitige Vermehrung der Wärmeproduction und Verminderung der Wärmeabgabe.

Was nun zunächst die Wärmeproduction der mit  $\beta$ -T. vergifteten Thiere anlangt, so ist dieselbe in Folge der Unruhe, der vermehrten Muskelthätigkeit sicher gesteigert.

Jedoch würde beim normalen Hunde das fortwährende Hin- und Herlaufen, beim normalen Kaninchen das wiederholte klappende Aufsetzen der Hinterpfoten, wenn überhaupt eine Temperatursteigerung, so doch sicher keine von mehreren Graden hervorrufen. Eigentliche Convulsionen aber traten fast nur bei lethaler Vergiftung auf, und auch dann erst zu einer Zeit, wo die Temperatur schon längst hohe Werthe erreicht hatte. Es geht also nicht an, die Temperatursteigerung hier ebenso zu erklären, wie die bei Tetanus oder bei Strychninvergiftung beobachtete oder jenen bekannten Versuch von Leyden<sup>1)</sup> heranzuziehen, welcher die Temperatur eines Hundes durch wiederholtes Tetanisiren in 2 Stunden von  $39,6^{\circ}$  auf  $44,8^{\circ}$ , also um  $5,2^{\circ}$  erhöhen konnte.

Ferner aber lässt sich zeigen, dass die Temperatursteigerung nach Vergiftung mit  $\beta$ -T. auch dann eintritt, wenn die Unruhe gänzlich unterdrückt wird. Dies lässt sich durch Morphin<sup>2)</sup> erreichen.

Bekanntlich sinkt beim morphinisirten Thiere die Temperatur; je nach der Dosis, der Empfänglichkeit des Thieres für Morphin, der Temperatur der Umgebung ist diese Abkühlung verschieden stark. Wartet man nun nach Application des Morphins so lange, bis die Temperatur nicht mehr wesentlich abnimmt — in unseren Versuchen war dies nach  $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden der Fall — und injicirt dann  $\beta$ -T., so steigt die Temperatur selbst bis  $2^{\circ}$  über den Anfangswert vor der Morphinisirung, ohne dass das Thier unruhig wird<sup>3)</sup>.

<sup>1)</sup> Dieses Archiv Bd. XXVI. S. 538.

<sup>2)</sup> Es wurden Dosen von 0,1—0,15 subcutan injicirt.

<sup>3)</sup> Bei sehr starker Morphinvergiftung, bei welcher das Thier völlig betäubt auf der Seite liegt, tritt die temperatursteigernde Wirkung unseres Giftes nicht in Erscheinung, eine Beobachtung, die später noch ihre Würdigung finden wird.

Experimentirt man andererseits an einem Hunde, der sich gegen

Natürlich ist bei den hierbei angewandten Morphindosen keine vollständige Muskelerschlaffung vorhanden, und es ist daher durch den eben geschilderten Versuch durchaus nicht ausgeschlossen, dass unter dem Einfluss unseres Mittels die Wärme-production in den Muskeln, sei es durch Verstärkung des vorhandenen Contractionszustandes, sei es durch Zunahme jenes hypothetischen „chemischen Tonus“ (Zuntz) gesteigert werde.

Es erschien daher interessant, nachzusehen, wie sich die Temperatur unter dem Einflusse unseres Giftes verhalten würde, wenn die Möglichkeit gesteigerter Wärme-production seitens der Muskeln völlig aufgehoben ist. Dies lässt sich bekanntlich mit Hilfe von Curare<sup>1)</sup> bewerkstelligen.

Allerdings verursacht die hierbei nothwendige Versuchs-anordnung: das Aufbinden des Thieres und die künstliche Respiration eine so erhebliche Abkühlung desselben, dass in Folge dessen schon beim nicht curarisirten Thier nach Injection von  $\beta$ -T. keine Steigerung der Temperatur eintritt, sondern nur eine Verzögerung ihres Sinkens<sup>2)</sup>.

Nun hätten wir ja behufs Entscheidung der uns hier beschäftigenden Frage feststellen können, ob beim curarisirten Thier durch  $\beta$ -T. auch noch dieselbe Verzögerung der Abkühlung bewirkt werde oder nicht. Doch führte uns folgende Modification der Versuchsbedingungen auf einem directeren und überzeugenderen Wege zum Ziele: hüllt man nehmlich das aufgebundene und künstlich respirirte Thier in Watte ein, so lässt sich die Temperatur nach anfänglichem Sinken constant erhalten, und wird nun  $\beta$ -T. injicirt, so steigt die Temperatur bis um 2° über diejenige, welche das Thier vor dem Aufbinden hatte. Curarisirt man dagegen ein aufgebundenes, künstlich respirirtes und in

die betäubende Wirkung des Morphins refractär erweist, so verhält sich derselbe nach Injection von  $\beta$ -T. in Bezug auf Unruhe und Temperatursteigerung, wie ein nicht morphinisirtes Thier. Von einem spezifischen Antagonismus beider Gifte kann somit nicht die Rede sein.

<sup>1)</sup> Die Curarelösung wurde intravenös injicirt.

<sup>2)</sup> Ebenso ist in vollständiger Morphinnarkose die Abkühlung eine sehr starke, so dass hierin offenbar der Grund zu suchen ist, warum  $\beta$ -T. keine Temperatursteigerung hervorzurufen vermag (s. Anmerk. a. vor S.). Auch gilt hier in Bezug auf das Verhalten der Wärme-production das-selbe, was nachher vom Curare gesagt wird.

Watte eingehülltes Thier, so lässt sich zwar auch die Temperatur nach einiger Zeit nahezu constant erhalten, steigt jedoch, wenn man dann  $\beta$ -T. injicirt, nicht.

Die Beweiskraft dieses Versuches ist indess weit geringer, als man auf den ersten Blick glauben könnte. Wir dürfen hierbei abschlen von dem Einfluss, welchen das Curare selbst auf die Körpertemperatur haben soll<sup>1)</sup>: eine derartige Wirkung deselben hätte ja auch schon vor der Injection des  $\beta$ -T. zum Ausdruck kommen müssen.

Wichtiger ist der lähmende Einfluss, den Curare in grossen Dosen auf die Vasoconstrictoren ausübt (Cl. Bernard). Falls dieser sich schon bei den von uns angewandten Gaben, welche so gewählt wurden, dass eben vollständige Muskellähmung eintrat, geltend machte, — was nicht auszuschliessen ist, man hätte denn das Thier gleichzeitig noch mit dem Kymographion in Verbindung bringen müssen, — so wurden damit die Bedingungen der Wärmeabgabe geändert und das Fehlen der Temperatursteigerung musste dann zum Theil auch auf die durch das Curare bewirkte Lähmung der Hautgefässe bezogen werden.

Hauptsächlich aber: vergegenwärtigen wir uns die besonderen Verhältnisse der Wärme production und Wärmeabgabe bei unserem Versuche, so ist klar, dass einerseits die Wärme production durch Ausschaltung der gesammten Musculatur, andererseits aber auch die Wärmeabgabe von der ganzen Haut in Folge des Einhüllens in Watte auf ein Minimum herabgedrückt sind, so dass es eigentlich selbstverständlich ist, dass durch das  $\beta$ -T. unter diesen Umständen keine merkliche Temperatursteigerung bewirkt werden kann, da dasselbe hier weder eine erhebliche Steigerung der Wärme production noch eine weitere Verminderung der Wärmeabgabe zu bewirken vermag.

Somit lässt der Umstand, dass am curarisirten und in Watte eingehüllten Thier nach Application von  $\beta$ -T. keine Temperatursteigerung eintritt, nicht den Schluss zu, dass dieses Gifft hauptsächlich durch Vermehrung der Wärme production die Temperatur steigere; um dies zu erweisen oder zu widerlegen, müsste

<sup>1)</sup> Vgl. die Zusammenstellung der verschiedenen Angaben bei Högyes, a. a. O. S. 138.

man die Wärme production während der Vergiftung auf einem constanten, nicht minimalen Werthe erhalten können, ohne gleichzeitig die Wärmeabgabe zu schädigen. Würde dann noch unter dem Einfluss des  $\beta$ -T. die Temperatur steigen, so wäre derjenige Anteil an der Temperaturerhöhung, welcher von verminderter Wärmeabgabe herrührte, sichergestellt; im anderen Falle wäre das Fehlen eines solchen Anteils erwiesen.

---

Da nun auf dem bisher verfolgten Wege eine Entscheidung der vorliegenden Frage nicht möglich war, so ergab sich die Nothwendigkeit, durch calorimetrische Messung das Verhalten von Wärmeabgabe und Wärme production beim vergifteten Thiere festzustellen.

Wir benutzten hierzu einen von Richet<sup>1)</sup> angegebenen Apparat, dessen Princip in Folgendem beruht: das zu untersuchende Thier befindet sich im Innern einer mit doppelter Wandung versehenen Kugel; die von ihm abgegebene Wärme wird gemessen durch die Ausdehnung der zwischen beiden Wänden enthaltenen Luft; diese verdrängt aus einer Flasche ein gewisses Quantum Wasser, und letzteres wird in einer graduirten Glasröhre aufgefangen. Durch eine ebenso einfache wie sinnreiche Vorrichtung<sup>2)</sup> ist dafür gesorgt, dass das Wasser stets ohne Druck abfließt.

Der Verlauf eines Experiments ist nun folgender: Hat man das Thier in das Innere der Kugel gebracht, so erwärmt die von dem Thiere abgegebene Wärme die Wandung der Kugel; diese wiederum strahlt in die umgebende, kühlere Atmosphäre Wärme aus. Nun muss die Erwärmung, welche die in der Wandung der Kugel befindliche Luft erfährt, abhängen von der Differenz zwischen derjenigen Wärmemenge, welche das Thier an die Kugel abgiebt, und derjenigen, welche letztere in die Umgebung ausstrahlt. Diese Ausstrahlung wird anfangs, wo sich die Temperatur der Kugel nur wenig über die der umgebenden

<sup>1)</sup> Recherches de calorimetrie. Archives de physiologie normale et pathologique. 1885. 2e semestre. p. 247.

<sup>2)</sup> In Betreff aller Details des Apparats verweisen wir auf die citirte Arbeit Richet's.

Luft erhebt, gemäss dem Newton'schen Gesetze nur gering sein; mithin wird anfangs die eben erwähnte Differenz gross sein, die Luft in der Wandung wird stark erwärmt, und in Folge davon wird viel Wasser abfliessen.

Allmählich wird jene Differenz immer geringer, schliesslich  $= 0$ ; dem entsprechend wird auch immer weniger Wasser, schliesslich gar keines mehr abfliessen. Damit hat dann die calorimetrische Bestimmung ihr Ende erreicht<sup>1)</sup>.

Die gesammte Wassermenge, welche ein Thier bis zu diesem Zeitpunkt abfliessen lässt<sup>2)</sup>), giebt einen Maassstab für die Wärmeabgabe des Thieres während der Versuchszeit. Um absolute Werthe zu erlangen, lässt Richet Wasser von dem ungefährnen Gewicht und der Temperatur der Thiere in der Kugel abkühlen; hat z. B. 1 Liter Wasser seine Temperatur von  $41^{\circ}$  auf  $37,5^{\circ}$  erniedrigt, und sind dabei 50 ccm. Wasser abgeflossen, so entspricht 1 ccm. Wasser  $\frac{1000 \cdot 3,5}{50} = 70$  Calorien.

Für unsere Zwecke waren diese absoluten Werthe ohne grosses Interesse, und wir brauchen deshalb nicht zu untersuchen, inwieweit ihre Ableitung völlig exact ist. Als Näherungswert bleibt eine derartige Zahl immerhin benutzbar. An unserem Apparate entsprach in dem obigen Sinne 1 ccm. Wasser 65 Calorien.

Trägt man die Zeiten, welche seit dem Einbringen des Thieres in den Apparat vergangen sind, als Abscissen, die ausgeflossenen Wassermengen als Ordinaten auf, so erhält man eine Curve, die in ihrem ersten Theile einer Parabel ähnlich ist, dann aber in eine horizontale Linie ausläuft. Haben wir nun die Curve eines normalen Thieres aufgenommen und stellen später einen zweiten Versuch mit demselben Thiere an, nach-

<sup>1)</sup> Es ist, wie Richet bemerkt, nicht nöthig, so lange zu warten. Wenn man jeden Versuch nach einer Stunde abbricht, so erhält man vergleichbare Resultate. Bei den meisten unserer Experimente mit normalen Thieren war übrigens nach einer Stunde bereits jener Gleichgewichtszustand eingetreten.

<sup>2)</sup> Sie beträgt bei unserem Apparate für ein Kaninchen von 1500 g bei einer Temperatur der Umgebung von  $15^{\circ}$  C. etwa 80 ccm in ungefähr 1 Stunde.

dem sich seine Wärmeabgabe irgendwie geändert hat, so wird sich offenbar auch die Curve anders gestalten: hat die Wärmeabgabe zugenommen, so wird sie steiler ansteigen, hat jene abgenommen, so wird sie flacher verlaufen.

Für unsere Zwecke gestaltete sich somit die Versuchsanordnung folgendermaassen: zunächst wurde ein calorimetrisches Experiment mit einem normalen Thiere<sup>1)</sup>) vorgenommen; nachdem sich dann der Apparat wieder vollständig abgekühlt hatte, — wozu ungefähr 1½ Stunden gehören — wurde das Thier mit  $\beta$ -T. vergiftet und bald darauf abermals in das Calorimeter gebracht. Hierbei zeigte sich, dass die Wärmeabgabe des vergifteten Thieres regelmässig zunächst geringer war, als die des normalen; in der Mehrzahl der Fälle wurde sie ihr nach 45–50 Minuten gleich und dann sogar grösser; in anderen Versuchen blieb sie etwas kleiner, als diejenige des normalen Thiers.

Als Beispiel diene folgendes

#### Versuchsprotocoll.

4. November. Zimmertemperatur 13° C. Grauweisses Kaninchen von 1400 g.

Erster calorimetrischer Versuch: 10 Uhr 40 Min. bis 11 Uhr 45 Min.

Temperatur des Thieres 38,9°<sup>2)</sup>.

3 Uhr 35 Min. 0,06  $\beta$ -T. in 1,2 Aq. subcutan injicirt.

Zweiter calorimetrischer Versuch: 3 Uhr 49 Min. bis 4 Uhr 54 Min.

Temperatur des Thieres zu Anfang dieses Versuchs: 39,1°.

— — — — Ende — — — 41,4°.

Zeit (Min.) seit dem Beginn des Versuchs.	Ausgeflossene Wassermengen <sup>3)</sup> (cem) beim normalen Thier.	Ausgeflossene Wassermengen <sup>3)</sup> (cem) beim vergifteten Thier.
1	3	1
3	9	6
5	16	11
10	27	17

<sup>1)</sup> Meist wurden hierbei Kaninchen benutzt; die wenigen calorimetrischen Versuche, die wir mit Hunden anstellen, ergaben übrigens das gleiche Resultat.

<sup>2)</sup> Bei dieser Gelegenheit sei ausdrücklich bemerkt, dass die Temperatur eines normalen Thieres durch 1—1½ stündigen Aufenthalt in dem Richet'schen Calorimeter nicht erhöht wird.

<sup>3)</sup> Die wegen etwaiger Äenderungen der Aussentemperatur nothwendigen Correctionen (vgl. die Arbeit von Richet) sind an den hier gegebenen Zahlen bereits vorgenommen.

Zeit (Min.) seit dem Beginn des Versuchs.	Ausgeflossene Wassermengen (ccm)	
	beim normalen Thier.	vergifteten Thier.
15	40	26
20	47	37
25	52	43
30	56	49
35	60	53
40	63	58
45	67	64
50	70	70
55	72	75
60	74	79
65	76	83.

Somit haben wir festgestellt, dass mindestens ein Theil der durch  $\beta$ -T. bewirkten Temperatursteigerung auf Wärmeretention beruht. Unter Berücksichtigung dessen, was oben in Betreff des Verhaltens der Ohrgefässe mitgetheilt worden ist, und angesichts der grossen Rolle, welche dieses Gefässgebiet in der Wärmeregulation des Kaninchens spielt<sup>1)</sup> ist nunmehr klar, dass es bei diesem Thiere zum grossen Theil die Contraction der Löffelgefässe ist, welche jene so bedeutende Wärmeretention verursacht<sup>2)</sup>.

Inwieweit sich die Gefässe der übrigen Haut an der Wärmeretention betheiligen, ist nach dem früher mitgetheilten nicht mit Sicherheit zu beantworten. Wir sahen (S. 15), dass schon in der

<sup>1)</sup> Vgl. Filehne, Trigeminus und Gesichtsausdruck. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1886. S. 433.

<sup>2)</sup> Diese Annahme wird auch durch einen Versuch bestätigt, bei welchem sich — im Gegensatz zu allen übrigen Beobachtungen — die Wärmeabgabe des vergifteten Thieres von Anfang an als grösser erwies, als die des normalen. Es handelte sich um ein mittelgrosses Kaninchen (1670 g), welches gegen die Wirkung unseres Giftes (Dosis von 0,07 g) offenbar in gewissem Grade refractär war. Dasselbe wurde zwar sehr unruhig, zeigte indess nur mässig erweiterte Pupillen und keine beträchtliche Verengerung der Ohrgefässe; die Temperatursteigerung betrug 55 Minuten nach der Injection nur 0,75°.

Offenbar gestatteten hier die nur wenig verengten Ohrgefässe eine grössere Wärmeabgabe als sonst, so dass einerseits trotz der in Folge der Unruhe beträchtlich gesteigerten Wärmeproduction die Temperatur weniger stieg, als zu erwarten war, andererseits die absolute Grösse der Wärmeabgabe diejenige des normalen Thieres übertraf.

ersten Zeit der Vergiftung die Temperatur der Haut nicht abnimmt, sondern eher steigt, so dass eine sehr bedeutende Verengerung ihrer Gefässe wohl nicht stattfinden kann. Ob nicht aber doch eine mässige, zur relativen Wärmeretention führende Contraction derselben erfolgt, welche nur bei jener Art der Messung durch das gleichzeitige Ansteigen der Bluttemperatur verdeckt wurde, diese Frage muss offen gelassen werden. A priori ist ja, angesichts der zum Theil als peripherisch erwiesenen Wirkung des  $\beta$ -T. auf die Gefässe nicht recht einzusehen, was die Löffelgefässe vor den übrigen Hautgefassen principiell voraus haben sollten. Dass jene sich maximal verengern, dürfte auf den bei ihnen noch hinzukommenden centralen Antheil der Giftwirkung zurückzuführen sein, welcher die vom Hals-sympathicus abhängige glatte Musculatur (dilatator pupillae u. s. w.) in Erregung versetzt. —

Was den zweiten hauptsächlichen Antheil der Wärmeabgabe betrifft, nehmlich denjenigen, welcher durch die Lungen vor sich geht, so wird dieser durch die Wirkung des  $\beta$ -T. nicht nur nicht vermindert, sondern sogar vermehrt. Denn, da in Folge der Vergiftung die Temperatur des Thieres steigt, so muss mit der Expirationsluft — zumal bei gleichzeitiger Athmungsbeschleunigung — beträchtlich mehr Wärme abgegeben werden, als vorher.

Folglich ist die durch die Gefässe der Ohren, eventuell auch der übrigen Haut, bewirkte Wärmeretention sogar noch beträchtlich grösser, als es die bei den calorimetrischen Versuchen gewonnenen Zahlen, welche ja die gesamte Wärmeabgabe ausdrücken sollen, anzugeben scheinen.

Aus Analogie lässt sich Manches von den bisher über das Kaninchen Gesagten auf die Verhältnisse beim Hunde übertragen; im Besonderen gilt auch hier das, was vorhin in Bezug auf eine etwaige relative Wärmeretention durch die Haut ausgesprochen wurde.

Für einzelne, zur Wärmeabgabe besonders geeignete Hautstellen, z. B. die (mehr oder minder ausgebildeten) Ohrlappen, die nackten Plantarflächen der Pfoten ist zu constatiren, dass dieselben sich trotz der steigenden Körpertemperatur auffallend kühl anfühlen.

An dieser Stelle möge auch der Einfluss des  $\beta$ -T. auf denjenigen Theil der Wärmeabgabe, welcher durch calorimetrische Messung nicht ermittelt werden kann, erörtert werden: auf die Hautperspiration und die Verdunstung an der Lungenoberfläche.

Die erstere ist bei mit Pelz bekleideten Thieren äusserst gering; da bei der Vergiftung nach dem früher Mitgetheilten eine bedeutende Verengerung der Hautarterien (abgesehen von den Ohren) nicht einzutreten scheint, vielmehr auch die Temperatur der Haut zunimmt, so dürfte auch die Perspiration vermehrt (an den Ohren allerdings vermindert) sein.

Viel beträchtlicher ist die Menge der an der Lungenoberfläche latent werdenden Wärme; sie muss bei den vergifteten Thieren in Folge der erhöhten Temperatur und der beschleunigten Athmung erheblich gesteigert sein. Eine Aenderung unserer durch calorimetrische Versuche gewonnenen Resultate kann hierdurch nicht zu Stande kommen, da es sich bei diesem einfachen physikalischen Vorgange nur um eine secundäre Folge der Temperatursteigerung handelt (s. übrigens die Anmerkung 1 auf S. 28).

---

Aus unseren calorimetrischen Versuchen lässt sich jedoch nicht nur das Verhalten der Wärmeabgabe, sondern auch dasjenige der Wärmeproduction erschliessen.

Bei einem Thier, dessen Temperatur constant bleibt, ist natürlich die in einer bestimmten Zeit producire Wärme gleich der in dieser Zeit abgegebenen. Wenn dagegen die Temperatur eines Thieres aus irgend einem Grunde steigt, so ist die von ihm producire Wärmemenge gleich der Summe der nach aussen abgegebenen und der zur Erhöhung der Temperatur des Thieres erforderlichen Wärmemengen. Darnach werden wir auch die Wärmeproduction der mit  $\beta$ -T. vergifteten Thiere berechnen können.

Denn die nach aussen abgegebene Wärme können wir — wenigstens ungefähr — aus der bei dem calorimetrischen Versuch ausgeflossenen Wassermenge berechnen. Andererseits lässt sich die zur Erhöhung der Eigenwärme des Thieres erforderliche Wärme (w) aus dem Gewicht des Thieres (p), seiner specifischen Wärme (s), und der Differenz zwischen den Temperaturen, welche dasselbe am Anfang ( $t_1$ ) und am Ende ( $t_2$ ) des zweiten calorimetrischen Versuchs besitzt, nach folgender Formel berechnen:

$$w = p \cdot s \cdot (t_2 - t_1).$$

Auf diese Weise lässt sich zeigen, dass auch in den Fällen,

wo die Wärmeabgabe des vergifteten Thieres dauernd unter derjenigen des normalen bleibt, die Wärme production desselben doch gesteigert ist<sup>1)</sup>). A fortiori gilt dies natürlich dann, wenn die Wärmeabgabe des vergifteten Thieres sogar grösser ist als diejenige des normalen.

Analysiren wir z. B. folgenden Versuch:

31. October. Zimmertemperatur 17° C., schwarzes Kaninchen von 1250 g  
Erster calorimetrischer Versuch 10 Uhr 47 Min. bis 11 Uhr 37 Min.

Temperatur des Thieres 39,4°.

Ausgeflossene Wassermenge: 48 ccm<sup>2)</sup>.

Diese Zahl müssen wir (s. S. 22) mit 65 multipliciren, um annähernd die Wärmeabgabe in Calorien zu erhalten.

Also betrug die Wärmeabgabe (bezw. auch die Wärme production) des Thieres in der genannten Zeit 3120 Cal.

4 Uhr 36 Min. 0,05 β-T. in 1,0 Aq. subcutan injicirt.

Zweiter calorimetrischer Versuch: 4 Uhr 47 Min. bis 5 Uhr 37 Min.

Temperatur des Thieres am Anfang des Versuchs: 39,2° C.

- - - - - Ende - - - 40,7° C.

Ausgeflossene Wassermenge: 44 ccm<sup>2)</sup>, entsprechend 2860 Cal. Um die Temperatur des Thieres um 1,5° steigen zu lassen, musste eine Wärmemenge producirt werden, die, nach der oben gegebenen Formel, wenn wir mit Liebermeister<sup>3)</sup> die durchschnittliche specifische Wärme des Thierkörpers zu 0,83 annehmen,

$$= 1250 \cdot 1,5 \cdot 0,83 = 1556 \text{ Cal. ist.}$$

Mithin ist die gesamte Wärme production des vergifteten Thiers

<sup>1)</sup> Nur in einem Versuch blieb die Wärmeabgabe des vergifteten Thieres soweit unter derjenigen des normalen zurück, dass sich seine Wärme production nach Ausführung der im Texte angegebenen Berechnung als etwas kleiner erwies, wie im normalen Zustande. Dabei zeigte das Thier das gewöhnliche Vergiftungsbild, war sehr unruhig und hatte eine Stunde nach der Injection von 0,06 β-T. eine Temperatursteigerung von 1,7° C. Sollte bei diesem, völlig vereinzelt dastehenden Experiment kein Versuchsfehler vorgelegen haben — ich konnte einen solchen nicht auffinden — so müsste man aus demselben folgern, dass unser Gift zuweilen trotz der gesteigerten Muskelthätigkeit eine Herabsetzung der Gesammtwärme production — etwa durch Verminderung gewisser Oxydationsprozesse im Organismus — hervorzubringen im Stande ist.

<sup>2)</sup> Nach 50 Minuten hatte das Calorimeter seinen Gleichgewichtszustand erreicht. Die Correction wegen der Schwankungen der Aussentemperatur ist an den oben gegebenen Zahlen bereits angebracht.

<sup>3)</sup> Handbuch der Pathologie u. Therapie des Fiebers. S. 147.

$= 2860 + 1556 = 4416$  Cal., mithin um ein Drittel grösser als diejenige des normalen Thiers<sup>1)</sup>.

Als der Ort dieser vermehrten Production ist wohl zweifellos die in verstärktem Maasse innervirte Körpermusculatur anzusprechen.

Somit ist also bewiesen, dass die durch  $\beta$ -T. verursachte Erhöhung der Eigenwärme durch verminderde Wärmeabgabe bei gleichzeitig gesteigerter Wärmeproduction bedingt ist.

Dass Kaninchen, wie früher erwähnt, nach kleineren und andererseits auch nach sehr grossen Dosen keine nennenswerthe Temperatursteigerung zeigen, obgleich sich ihre Ohrgefässe doch auch verengern, dürfte auf der fehlenden oder zu geringen Steigerung ihrer Wärmeproduction beruhen. Bei kleinen Dosen fehlt jede verstärkte Innervation der Muskeln; bei sehr grossen sind die Thiere äusserst schwach, und die weder häufigen noch heftigen Convulsionen reichen offenbar nicht aus, um beträchtliche Wärmemengen zu produciren.

Es ist nunmehr noch einem von Filehne<sup>2)</sup> allgemein für jede (durch Eingriffe in das Nervensystem hervorgebrachte) Aenderung der Eigenwärme aufgestellten Postulate zu genügen: nehmlich zu untersuchen, ob es sich im vorliegenden Falle um eine Aenderung der Wärmeregulation handelt, oder ob sich das Thier trotz unverändert gebliebenen Regulationsbestrebens nicht auf seiner normalen Temperatur zu erhalten vermag, weil ihm die Möglichkeit genommen ist, gegen die Erhöhung seiner Eigenwärme mit Erfolg anzukämpfen.

Diese Frage lässt sich auf folgendem Wege<sup>3)</sup> entscheiden: man kühlt das Thier allmählich ab und beobachtet, bei welcher Temperatur dasselbe im Laufe der Abkühlung die Gegenregulation — Zittern, Frösteln u. s. w.<sup>4)</sup> — zu entfalten beginnt. Auf diese Temperatur ist dann die Regulation des Thieres „eingestellt“.

<sup>1)</sup> Die hiermit nachgewiesene Steigerung der Wärmeproduction durch das  $\beta$ -T. ist in Wirklichkeit noch grösser, da, wie oben (S. 26) gezeigt, derjenige Anteil der Wärmeabgabe, welcher durch calorimetrische Messung nicht ermittelt werden kann, unter der Wirkung des Giftes zunimmt.

<sup>2)</sup> Trigeminus u. Gesichtsausdruck. S. 435 f.

<sup>3)</sup> Filehne, a. a. O.

<sup>4)</sup> In anderen Fällen ist hier beim Kaninchen die Verengerung der Löffelgefässe ein werthvolles Zeichen; dieses steht uns nicht zur Verfügung, da dieses Gefässgebiet unter der Einwirkung des  $\beta$ -T. von Anfang an verengt ist.

Wird nun ein Hund<sup>1)</sup>), dessen Temperatur durch  $\beta$ -T. erhöht ist, durch Bäder — wir begannen mit einer Wassertemperatur von  $26^{\circ}$  C. und erniedrigten dieselbe allmählich bis  $21^{\circ}$  — langsam abgekühlt, so lässt er sich dies ohne Widerstreben, ja sogar anscheinend gern gefallen und zeigt auch, wenn seine Temperatur bis zur Norm erniedrigt worden ist, keine Zeichen von Frost. Diese treten erst auf, wenn man das Thier bis wesentlich unter die Norm abgekühlt hat. Darnach ist also seine Regulation durch das  $\beta$ -T. nicht alterirt worden.

Bei dieser Gelegenheit möge erwähnt werden, dass derartige Abkühlungen in manchen Fällen von evidenter therapeutischer Wirksamkeit<sup>2)</sup> waren: die Thiere wurden ruhiger, die Dyspnoe liess nach, die Temperatur blieb normal, bzw. zunächst noch etwas subnormal; und so wurden einige Hunde und Kaninchen, die sonst — nach der Schwere der Vergiftungssymptome zu urtheilen — sicher gestorben wären, am Leben erhalten.

In ähnlicher Weise, wie kühle Bäder, wirkt offenbar eine niedrige Lufttemperatur: wie schon erwähnt, waren die bei unseren Experimenten beobachteten Temperatursteigerungen im Hochsommer bedeutend grösser als im Spätherbst.

Auch diese Thatsachen sprechen dafür, dass es sich nicht um eine Aenderung der Regulation, sondern um eine Erschwerung der Wärmeabgabe bei gleichzeitig gesteigerter Wärmeproduction (trotz normalen Regulationsbestrebens) handelt.

Wenn diese Auffassung richtig ist, so müssen die vergifteten Thiere während der Entwicklung und auf der Höhe der Temperatursteigerung Zeichen der Gegenregulirung darbieten.

In der That ist vor Allem ihre verstärkte und beschleunigte Athmung, wie bereits früher erörtert wurde und wie durch die Abnahme dieser Dyspnoe nach künstlicher Abkühlung der Thiere bestätigt wird, ein Vorgang der Regulation gegen die Erhöhung ihrer Eigenwärme. Auch ist beim vergifteten Kaninchen die Haltung der Löffel halb oder ganz aufgerichtet, während ein frierendes

<sup>1)</sup> Analoges sieht man auch beim Kaninchen.

<sup>2)</sup> Es ist ja auch selbstverständlich, dass in den Fällen, wo die Temperatur des Thieres auf Werthe von  $43^{\circ}$  und darüber steigt, diese Ueberhitzung als directe Todesursache in Betracht kommt.

Thier — und ein Thier, dessen Regulation durch das Gift z. B. auf 44° „eingestellt“ wäre, und erst eine Temperatur von 39° oder 40° hätte, müsste frieren — die Ohren an den Nacken anzieht.

Hierher gehört auch das Lechzen mit der Zunge, welches mehrmals bei Hunden auf der Höhe der Wirkung beobachtet wurde.

In gewisser Beziehung weicht freilich das Verhalten des mit  $\beta$ -T. vergifteten Thieres von demjenigen eines z. B. im Wärme-kasten überhitzten wesentlich ab: während letzteres<sup>1)</sup> platt ausgestreckt daliegt, mit maximal erweiterten Hautgefassen und vollständig erschlaffter Musculatur (maximale Wärmeabgabe — minimale Wärmeproduction), läuft oder kriecht das mit  $\beta$ -T. vergiftete Thier fortwährend herum, und seine Ohrgefässe sind dauernd verengt.

Dies könnte geradezu den Glauben erwecken, dass die Regulation doch „auf einen höheren Grad eingestellt“ sei, und dass die Thiere in Folge dessen Wärme produciren und zurückhalten. Aber die Contraction des genannten Gefässgebietes und die Unruhe der Thiere sind die specifischen Wirkungen unseres Giftes. Dass letztere (die gesteigerten Muskelactionen) in dem Sinne eines vermehrten Wärmebedürfnisses zu deuten sei, ist nach der Schilderung, die wir früher von dem Verhalten der vergifteten Thiere gegeben haben, vollkommen ausgeschlossen.

Hinsichtlich der Gefässverengerung aber wurde früher bewiesen, dass dieselbe noch (wenn auch in etwas geringerem Grade) nach Abtrennung vom Centrum, also unabhängig von jeder centralen Wärmeregulation, zu Stande kommt. Es liegt somit auch von dieser Seite kein Grund zu der Annahme vor, dass die Wärmeregulation der Thiere durch das  $\beta$ -T. eine Aenderung erfahren habe.

---

#### Versuche am Menschen.

Dosen von 0,075—0,1 bewirken beim Menschen, subcutan oder innerlich gegeben, meist leichte Schläfrigkeit, etwas Schwindelgefühl, zuweilen Kopfschmerzen; mitunter auch Herzklopfen und geringe Beklemmung. Oefters wurde auch Pupillenerweiterung beobachtet, jedoch nicht so constant und nicht so stark, wie in den Thierversuchen.

<sup>1)</sup> Rosenthal, Zur Kenntniss der Wärmeregulirung bei den warmblütigen Thieren. Erlangen 1872, S. 14 ff.

Sicherer und ausgiebiger ist die Mydriasis bei localer Application; ich benützte zum Einträufeln in den Conjunctivalsack  $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$  procentige Lösungen; diese Concentrationen verursachen bereits ein lästiges, jedoch bald vorübergehendes Brennen. Die Wirkung beginnt nach 10—20 Minuten und nimmt langsam zu. Die Erweiterung der Pupille wurde bei einzelnen Individuen ebenso stark wie nach Homatropin, welches (in  $\frac{1}{2}$ —1 procentige Lösung) des Vergleiches halber in das andere Auge instillirt wurde.

Gleichviel, ob die Mydriasis durch resorptive oder locale Einwirkung des  $\beta$ -T. hervorgerufen ist: die Reaction der Pupille auf Licht, sowie das Accommodationsvermögen bleiben erhalten. Uebrigens ist bei starker Pupillenerweiterung die durch Lichteinfall (z. B. beim Augenspiegeln) bewirkte reactive Verengerung keine bedeutende.

Grössere Dosen, 0,15—0,25 (innerlich oder subcutan) machen fast regelmässig wiederholtes Erbrechen, mehr oder minder heftige Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, bei einigen auch Athembeklemmung, öfters Singultus. Eine Temperatursteigerung wurde trotz mehrfacher, sorgfältiger Messung (im Rectum) nicht beobachtet. Von weiteren Versuchen wurde wegen der unangenehmen Allgemeinerscheinungen abgesehen.

#### Versuche mit einigen anderen Hydronaphtylaminen.

Da es sich bereits mehrfach bei Körpern der Benzolreihe und der Alkaloidsphäre gezeigt hat, dass die Anfügung von Aethyl- oder Methylgruppen an ein Stickstoffatom von Bedeutung für die Wirkung der betreffenden Substanzen auf den thierischen Organismus ist, so war es von Interesse, das am Stickstoff äthylirte  $\beta$ -T., also das

Monoäthyl- $\beta$ -Naphtylaminhydrür  $\beta$ -C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)  
in toxikologischer Hinsicht zu untersuchen. Es hat sich hierbei ergeben, dass dieser Körper qualitativ ganz dieselben Wirkungen hat, wie das  $\beta$ -T. selbst, dass er aber bedeutend intensiver wirkt; in Zahlen ausgedrückt, würden sich die Dosen, welche von beiden Körpern nöthig sind, um den gleichen Effect zu erzielen, etwa wie 2:3 verhalten.

Auch beim Menschen hat sich diese stärkere Einwirkung des äthylirten  $\beta$ -T. bestätigt. Dosen von 0,15 machten bereits

so unangenehme Erscheinungen (Kopfschmerzen, Schwindel- und Angstgefühl, wiederholtes Erbrechen, schwachen, beschleunigten Puls), dass von weiteren Versuchen Abstand genommen werden musste. Auch hier wurde übrigens, wie beim  $\beta$ -T., Singultus beobachtet.

Dihydromethyl- $\beta$ -Naphtylamin [ $C_{10}H_9N(CH_3)_2\beta$ ] wirkt erheblich schwächer, als das Tetrahydro- $\beta$ -naphtylamin; es erzeugt beim Kaninchen erst in Dosen von 0,12–0,15 g (subcutan) mässige Pupillenerweiterung und Verengerung der Ohrgefässe, während vom  $\beta$ -T. bereits 0,05 g maximale Mydriasis hervorrufen. Eine Beeinflussung des Allgemeinbefindens (Unruhe, Schwäche, Dyspnoe, Temperatursteigerung) wurde beim Kaninchen selbst nach Gaben, welche die lethale Dosis vom  $\beta$ -T. um das Vierfache übertrafen, nicht beobachtet.

Ausserdem gelangten noch zwei hydrirte  $\alpha$ -Naphtylamine zur Untersuchung.

#### $\alpha$ -Tetrahydronaphtylamin.

E. Bamberger und M. Althausse<sup>1)</sup> ermittelten, dass bei der Darstellung dieses Körpers die vier Wasserstoffatome in den stickstofffreien Benzolring des  $\alpha$ -Naphtylamins eintreten und dass hierdurch der chemische Charakter der Base wenig oder gar nicht geändert wird.

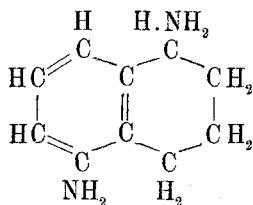
In Uebereinstimmung hiermit fanden wir, dass das  $\alpha$ -Tetrahydronaphtylamin auch in toxikologischer Hinsicht keine der merkwürdigen Eigenschaften besitzt, die dem  $\beta$ -T. zukommen. Bis zu Dosen von 0,5 g war eine deutliche Wirkung überhaupt nicht zu constatiren. Nach subcutaner Injection von 1,0 g (in 5procentiger wässriger Lösung) zeigte sich beim Kaninchen grosse Schwäche; die Temperatur sank etwas; die Pupillen waren nicht erweitert. Nach mehreren Stunden trat ohne besondere, weitere Erscheinungen der Tod ein.

#### $\alpha$ -Tetrahydronaphtylendiamin.

Bei diesem Körper ist, wie Bamberger fand, in jeden der beiden Benzolringe des Naphtalins eine Amidgruppe, und zwar

<sup>1)</sup> Berichte d. deutschen chem. Ges. XXI. S. 1786 und 1892.

beide Male in  $\alpha$ -Stellung, eingetreten; die vier Wasserstoffatome sind wiederum sämmtlich an ein und denselben Benzolring angefügt. Die Constitution wird durch folgendes Schema wiedergegeben:



Auch diese Substanz zeigte keine von den Wirkungen des  $\beta$ -T., im Besonderen auch keine Pupillenerweiterung und keine Verengerung der Ohrgefässer. Eine Beeinflussung des Allgemeinbefindens war — es wurden Dosen bis zu 0,2 gereicht — nicht zu constatiren.

Viele der Combinationen, welche bei der Hydrirung der Naphtylamine a priori möglich wären, sind bisher noch nicht dargestellt. Nach dem vorliegenden Beobachtungsmaterial darf man nur sagen, dass diejenigen  $\beta$ -Derivate, welche an dem stickstoffführenden Ringe hydrirt sind, mehr oder minder ausgeprägt jene interessanten Wirkungen zeigen, welche wir oben beschrieben haben. Ob beide Bedingungen —  $\beta$ -Stellung und Hydrirung an dem stickstoffführenden Ringe — für das Zustandekommen jener Wirksamkeit nothwendig sind oder ob vielleicht die  $\beta$ -Stellung schon allein hierzu hinreicht, ist vorläufig noch nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Nach den Erfahrungen am  $\alpha$ -Tetrahydro-naphtylendiamin ist es wahrscheinlich, dass den  $\alpha$ -Derivaten jene Wirkungen überhaupt nicht zukommen.

Nach Abschluss der obigen Arbeit wurden uns noch von Herrn Bamberger zwei  $\alpha$ -Derivate zugesandt, bei welchen sich die vier Wasserstoffatome in dem stickstoffführenden Ringe befinden: das salzaure Isotetrahydro- $\alpha$ -naphtylamin und das salzaure  $\alpha$ -Amidotetrahydro- $\alpha$ -naphtol. Beide — in Dosen bis zu 0,25 g subcutan injicirt — erwiesen sich als unwirksam, wodurch die oben ausgesprochene Vermuthung weitere Bestätigung findet.