

III.

Mittheilungen aus dem pharmakologischen Experimentalcursus von Professor Th. Husemann in Göttingen.

4.

Beiträge zur Wirkung des Trimethylamins und der Ammoniaksalze.

Nach Versuchen von

Dr. A. Selige

aus Brockhausen.

Bekanntlich brachte im Jahre 1858 der russische Arzt Awenarius¹⁾ das unreine Trimethylamin unter dem Namen Propylamin in den Ruf eines sogenannten specifischen Mittels gegen Rheumatismus acutus und chronicus. Die grossen Zahlen günstiger Erfolge, auf welche Awenarius die Empfehlung des neuen Medicamentes gründete, haben schon in den ersten Jahren nach dem Erscheinen des Aufsatzes von Awenarius ohne Zweifel zur Prüfung seines sogenannten Propylamins von Seiten verschiedener Aerzte geführt, doch enthält die Literatur aus jener Zeit wenig Zuverlässiges, und wahrscheinlich hat der schlechte Geruch und Geschmack des Mittels, welches Oesterlen mit dem Epitheton ornans „allzu juchtenmässig“ belegt, eine ausgedehntere Verwendung verhütet. In die Pharmakopöen fand es keinen Eingang, und als einige Jahre später Guibert das nun von seiner falschen Benennung Propylamin befreite Medicament in seiner bekannten Histoire naturelle des nouveaux médicaments nach eigenen, z. Th. an sich selbst gemachten Beobachtungen als Antirheumaticum rühmte, war es fast in Vergessenheit gerathen. Warme Empfehlung fand dasselbe wieder in einer im Jahre 1870

1) Medicinische Zeitung Russlands. No. 6. Canstatt's Jahresbericht. 1858. Bd. IV. S. 111.

erschienenen Strassburger These ¹⁾, in welcher Lagrange die günstigen Effecte des Trimethylamins gegen verschiedene Gelenkerkrankungen rheumatischen Ursprungs auf Grundlage von 9 Beobachtungen hervorhob. Diese These fand auch in Paris Beachtung und ist die Ursache einer grösseren Anzahl von Untersuchungen geworden, welche verschiedene Pariser Kliniker und Aerzte mit der in Rede stehenden Base und deren chlorwasserstoffsaueren Salze im Jahre 1873 anstellten. Dahin gehören vor Allem Béhier und Roger ²⁾, deren Erfahrungen im Hôtel Dieu und im Hôpital des enfants Aïssa-Hamdy in einer besonderen Schrift veröffentlichte, ferner Dujardin-Beaumetz ³⁾, welcher auf Grundlage eigener Beobachtungen die von Aïssa-Hamdy gemachten günstigen Erfahrungen über die Behandlung des acuten Gelenkrheumatismus mit Trimethylamin bestätigt, jedoch das Trimethylaminum hydrochloricum als besser vom Magen tolerirtes Präparat dem reinen Alkaloide vorzieht. Die genannten Beobachter stimmen darin überein, dass das Mittel (in Dosen von 1,1—1,5 Grm. nach Aïssa-Hamdy, ja selbst in Tagesgaben von 0,5—1 Grm. nach Dujardin-Beaumetz) in den meisten Fällen Abnahme der Pulsfrequenz, der Fiebertemperatur und insbesondere auch der Gelenkschmerzen, die nach Aussetzen des Mittels wieder exacerbiren, um auf eine neue Dosis zu verschwinden, bedinge und oft zu rapider Heilung der Fälle führe. Diese Angaben sind nicht ohne Widerspruch geblieben, indem Martineau ⁴⁾, der das Trimethylamin vielfach mit negativem Erfolge gegen Rheumatismus acutus verwendete, aus den von Dujardin-Beaumetz als Beweis für die Heilwirkung des Mittels angeführten Fällen den Schluss zieht, dass die Dauer der Krankheit durch Trimethylamin nicht abgekürzt werde. Sind die Erfahrungen von Béhier und Roger verbürgt, und wir haben keinen Grund daran irgendwie zu zweifeln, so würde das neue Medicament, auch wenn die Dauer der Affection nicht dadurch verkürzt würde, als ein bei acutem Rheumatismus ausserordentlich brauchbares erscheinen, da die Herabsetzung der Pulsfrequenz und der Fiebertemperatur und die Veränderung der Schmerzen bei der Behandlung des Rheumatismus acutus für den Patienten sowohl als für den Arzt fast noch bedeutender ist als etwa die Abkürzung des

1) Essais thérapeutiques sur la triméthylamine. Strasbourg. 1870.

2) Étude clinique et physiologique sur la propylamine et triméthylamine. Paris. 1873. Auszug in Gazette des Hôpitaux. 1873. Virchow-Hirsch Jahresber. I. 387. 1873.

3) Bull. gén. de Thérap. Avril 30. Mai 15. 1873.

4) Gaz. médic. de Paris. 1873. 36, 37.

gesamten Krankheitsverlaufes um 1 oder 2 Tage. Nach den Untersuchungen von Peltier¹⁾ scheint aber auch eine Abkürzung des Leidens stattzufinden, indem von 38 Fällen 22 in weniger als 8 Tagen und 10 in weniger als 14 Tagen mit Genesung endeten, und müssen deshalb die Misserfolge von Martineau auf besondere Umstände bezogen werden, vielleicht auf individuelle Verhältnisse der Patienten, vielleicht auch, wie dies in einer Discussion in der Soc. de méd. in Paris Delioux de Savignac betonte, in der ungenügenden Dosis, indem Martineau bei seinen Patienten nur 0,75 Grm. Trimethylamin als Tagesgabe verwendete.²⁾

Die Beobachtungen der Pariser Aerzte, welche später auch ausserhalb Frankreichs Nachhall gefunden haben und insbesondere durch W. H. Spencer³⁾ auf Grund umfassender Versuche am Krankenbett bestätigt wurden, veranlassten mich, das Trimethylamin zum Gegenstand einiger Thierversuche über die toxische Wirkung desselben im Allgemeinen und über den Einfluss auf die Körpertemperatur insbesondere anzustellen, welche von Herrn Dr. A. Selige ausgeführt und in seiner Inaugural-Dissertation⁴⁾ beschrieben worden sind. Es war dabei insbesondere die Absicht, nachzuweisen, ob und unter welchen Verhältnissen der Dosis das Trimethylamin einen temperaturvermindernden Effect zeige und wie sich derselbe verhalte gegenüber der Action eines anderen Mittels, welches von Martineau an Stelle des von ihm discreditierten Trimethylamins und chlorwasserstoffsauren Trimethylamins gesetzt wurde, des bekannten Chlorammoniums, mit welchem daher Parallelversuche angestellt wurden. Es war gleichzeitig meine Absicht, eine Beurtheilung für einige Widersprüche zu gewinnen, welche über die toxische Wirkung des Trimethylamins auf Thiere die bisherige Literatur aufzuweisen hat. Es war von vorneherein zu erwarten, dass bei den gegenwärtigen Pruritus experimentandi die Anwendung des Propylamins in Pariser Kliniken auch zu Thierversuchen verlocken musste und dass diese

1) Progrès médical. 1875. No. 2.

2) Das zuletzt erwähnte Moment ist etwas zweifelhaft, insofern als im Hôtel Dieu keine erheblich grösseren Dosen in Anwendung kamen. Ob 0,75 oder 1,0 Grm. pro die in Gebrauch gezogen werden, scheint mir ziemlich indifferent zu sein. Grosse Differenzen bietet dagegen allerdings die von Delioux de Savignac vorgeschlagene Tagesgabe von 7,5—10,0, welche Dujardin-Beaumetz als sehr gewagt bezeichnet, da schon 2,0—3,0 bei ihm selbst genügten, um empfindliche Magenschmerzen und Diarrhoe hervorzurufen.

3) On the treatment of rheumatism and gout with trimethylamine. Practitioner. Vol. XIV. pp. 90, 161. 1875.

4) Einige Versuche über Trimethylamin. Göttingen. 8. 26 Seiten. 1875.

Versuche wegen der hastigen Publication, zu welcher die brennende Frage der Trimethylaminbehandlung drängte, in manchen Punkten Widersprüche darbieten würden, um so mehr, als fehlerhafte Schlussfolgerungen aus ungenügenden Prämissen an sich eine keineswegs seltene Erscheinung in unserer Zeit bilden. Das über die Wirkung des Trimethylamins auf den Thierkörper Bekannte ist verhältnissmässig wenig. Die ersten Versuche stellte E. Buchheim¹⁾ an einer Katze an, wonach die Dosis von 0,09.—0,36 ohne jede Wirkung ist, während 0,54 vorübergehendes Brechen erregt. Kussmaul²⁾, welcher bekanntlich Trimethylamin im Fliegenpilz nachwies, fand eine Gabe von 0,1—0,4 salzsaurem Trimethylamin ohne Einfluss auf Kaninchen und Katzen. Beide Experimentatoren heben die Aehnlichkeit der Wirkung des Trimethylamins mit derjenigen des Ammoniaks hervor. Von dieser Zeit ab fehlt es bis zu dem neuesten Wiederaufleben des Interesses für Trimethylamin in Paris (1873) an physiologischen Experimenten, wenn man nicht die Beobachtungen von Guibert über die örtliche Wirkung des Trimethylamins bei Application auf die äussere Haut oder Lippenschleimhaut dahin rechnen will. Nun aber folgen zahlreiche Versuche in Paris und fast eben so viele Widersprüche als Arbeiten.

Unter den letzteren heben wir zunächst die bereits oben erwähnte Studie von Aïssa-Hamdy hervor, welcher namentlich über die Einwirkung des Trimethylamins beim Contact auf die verschiedensten Gewebe des Organismus Versuche anstellte, daneben aber auch Vergiftungsversuche machte, auf Grundlage deren er in der entfernten Wirkung des Trimethylamins 2 Hauptstadien, eins der Excitation und eins des Collapsus, unterscheidet. Das erste Stadium charakterisirt sich durch grosse Reizbarkeit, Muskelzittern und convulsivische Stösse, später wirkliche tetanische Krämpfe mit Unregelmässigkeit und selbst mit Aufhebung der Athmung bei Contraction der Capillargefässe und Verlangsamung des Herzschlages. Aïssa-Hamdy führt diese Erscheinungen auf Reizung des Sympathicus und der Centren in der Medulla oblongata und Medulla spinalis zurück. Das zweite Stadium kennzeichnet sich durch Unbeweglichkeit der Versuchsthiere, schwache und verlangsamte Respiration, Abnahme der Schmerzempfindung mit Erhaltung der Sensibilität bei frühzeitigem Auftreten, vollkommene Anästhesie und Bewusstlosigkeit bei grösseren toxischen Dosen und frühzeitiges Erlöschen der Reflex-

1) De Trimethylamino aliisque ejusdem generis corporibus. Dorpat. 1854. Diss.

2) Verhandlungen des Heidelberger naturw. Vereins. 1857. 18.

3) a. a. O. Vgl. auch Gaz. des Hôpitaux. 1873. No. 112. p. 889.

erregbarkeit. Dieses Stadium des Collapses führt Aïssa-Hamdy auf eine Depression des Gehirns einerseits und des vasomotorischen Nervensystems andererseits zurück und bezieht auf letztere die Verminderung des arteriellen Druckes, mit welcher eine wohl vom Herzen selbst abhängige Verlangsamung und Schwächung der Herzaction verbunden ist. Das Herz steht in Diastole still, überdauert aber die Reizbarkeit der Nervencentra.

Man erkennt leicht die auffallende Analogie, welche der Verlauf der Trimethylaminvergiftung nach den Beobachtungen von Aïssa-Hamdy mit dem Vergiftungsbilde hat, welches Substanzen, denen eine reizende Wirkung auf die Centren der Medulla oblongata und das Rückenmark zukommt, erzeugen und man wird daher darin eine Bestätigung der von E. Buchheim und Kussmaul gemachten Angabe sehen, dass Trimethylamin nach Art der Ammoniakalien wirke, wofür ja die Zusammensetzung des Trimethylamins als eines Ammoniaks, in welchem alle 3 Atome H durch je 1 Atom Methyl vertreten sind, spricht. Ziemlich oder ganz übereinstimmend mit Aïssa-Hamdy sind Angaben von Laborde¹⁾, welcher dem von ihm benutzten unreinen Trimethylamin in physiologischen Dosen eine erregende Wirkung auf die Nervencentren und die Medulla vindicirt, als deren Ausfluss allgemeine Excitation, Steigerung der Reflexaction und Beschleunigung der Respiration und Circulation sich geltend machen. Laborde will nur bei toxischen Dosen Symptome allgemeiner Depression bei gleichzeitiger Verlangsamung des Herzschlages und Sinken der Temperatur eintreten gesehen haben und bezeichnet den Tod mit Trimethylamin vergifteter Kaninchen als die Folge von „cardiopulmonärer Asphyxie“. Eigentliche Convulsionen — und hier ist der Punkt, in welchem Laborde von Aïssa-Hamdy abweicht — soll Trimethylamin nicht bedingen, sondern nur Muskelzittern. Ausserdem will Laborde danach auch Hämaturie und hämorrhagische Hyperämie der Nieren bei Trimethylaminvergiftung beobachtet haben. In Bezug auf die giftige Dosis findet sich die Angabe, dass Hunde 3 Grm. unreines Trimethylamin ertragen, ohne dadurch Erbrechen zu bekommen. Laborde weist selbst auf die Aehnlichkeit der Wirkung mit den Ammoniakalien hin, betont aber als einen durchgreifenden Unterschied in der Action beider, dass essigsaures Ammoniak und Chlorammonium Convulsionen mit Steigerung der Temperatur um $1 - 1\frac{1}{2}^{\circ}$ bedingen, während Trimethylamin nur Tremor hervorrufe und in kleinen Dosen auf die Temperatur des Körpers

1) Gaz. médic. de Paris. 26, 27. p. 356, 367. 1873.

ohne wesentlichen Einfluss zu sein scheine, in grösseren die Körperwärme herabsetze. Endlich gibt Laborde noch an, dass das chlorwasserstoffsäure Trimethylamin im Ganzen gleich wie das Propylamin des Handels wirke, jedoch weniger irritirend und nur in doppelt so hoher Dosis wie die Base.

Den Vergleich mit Ammoniak hat auch Dujardin-Beaumetz¹⁾ in einer vergleichenden Studie über chlorwasserstoffsäures Trimethylamin und Chlorammonium festgehalten, welche ihn zu dem Resultate führte, das Chlorammonium weit giftiger als chlorwasserstoffsäures Trimethylamin sei, welches letztere selbst zu 5 Grm. von Kaninchen ertragen werde, ohne andere Erscheinungen als Sinken der Temperatur um einige Zehntelgrade zu produciren.

In einem gewissermassen unversöhnlichen Gegensatz zu den eben genannten Experimentatoren stehen Rabuteau und Bourdel²⁾, welche das Trimethylamin vorzugsweise auf das Herz wirken lassen, indem sie bei Einspritzung von 5 Grm. chlorwasserstoffsäurem Trimethylamin in die Drosselader eines Hundes rasches Stillstehen des Herzens beobachteten. Es stehen sich somit in Frankreich zwei Heerlager gegenüber, von denen das eine in dem Trimethylamin ein vorzugsweise auf das centrale Nervensystem wirkendes Gift sieht, während das andere in ihm gewissermassen ein Herzgift im weiteren Sinne erblickt. Ich glaube, wir dürfen die letztere Partei dreist ignoriren, denn ein einziger Versuch und noch dazu ein einziger Infusionsversuch, ist als Grundlage für die Theorie der Action eines Giftes offenbar unzulässig. Man könnte denken, dass das Trimethylamin eine andere Wirkung bei Einspritzung in die Jugularvene wie bei interner oder subcutaner Injection habe, bei welcher, wie dies von Laborde und Dujardin-Beaumetz betont wird, niemals rascher Stillstand des Herzens hervortritt. Ich kann diese letztere Angabe auf Grund der von Herrn Selige ausgeführten Versuche nur in vollem Maasse bestätigen. Weder bei Kaninchen noch bei Fröschen ist von einer Herzlähmung als Todesursache bei Vergiftung mit Trimethylamin vom Unterhautzellgewebe aus je die Rede. Die Respiration steht beim Säugethier constant früher still als die Herzaction. Der Herzstillstand ist bei beiden ein diastolischer. Eröffnet man die Brusthöhle eines mit Trimethylamin subcutan vergifteten Kaninchens gleich nach dem Tode, so kann man noch kurze Zeit andauernde schwache Contractionen des Herzens wahrnehmen,

1) Gaz. médic. de Paris. 326. 27. 1873.

2) Étude sur la triméthylamine. Thèse. Paris. 1843.

und nach erfolgtem Stillstande gelingt es bisweilen noch 10 Minuten lang durch elektrischen Reiz Herzcontractionen hervorzurufen, zum Beweise, dass eine Lähmung des Herzmuskels und der in ihm belegenen Ganglien nicht durch diese Art der Intoxication bedingt wird. Es wäre ja nun freilich möglich, dass bei Injection grösserer Mengen von Trimethylamin oder chlorwasserstoffsaurem Trimethylamin in die Drosselvene der directe Contact der Herzwandungen mit dem Gifte ein plötzliches Erlahmen der Herzaction herbeiführen kann. Diese Möglichkeit steigert sich zur Wahrscheinlichkeit durch die oben kurz berührten Versuche von Aïssa-Hamdy über die Einwirkung des Trimethylamins bei directer Application auf Nerven und Muskeln, in specie auch auf den Herzmuskel. Aïssa-Hamdy behauptet, dass Trimethylamin bei Application auf die Nervenwurzeln oder Nervenstämmen die Function der Nerven nach kurz voraufgehender Steigerung vernichte, wobei die Nervensubstanz selbst getrübt werde und das „Myelin“ gerinne. Von den Muskeln gibt er an, dass dieselben durch Trimethylamin dunkelroth gefärbt werden und nach einigen leichten fibrillären Contractionen ihre Irritabilität in einigen Minuten einbüßen; die Streifung derselben werde deutlicher und die Fasern bekämen ein feinkörniges Ansehen. Die Veränderung des Herzmuskels soll sich nach Aïssa-Hamdy genau wie die der übrigen quergestreiften Muskeln verhalten. Die rasche Contactwirkung des Trimethylamins in Bezug auf die Nerven können wir auf Grundlage unserer Versuche an Fröschen bestätigen. Injicirt man in den Oberschenkel eines Frosches eine 10procentige Lösung von Trimethylamin in der Quantität von 0,8—1,6, so bildet sich unmittelbar nachher von der Injectionsstelle ausgehend bis zu den Zehen eine bedeutende Hyperämie des injicirten Schenkels aus. Die Umgebung der Injectionsstelle nimmt eine tiefrothe Färbung an und erscheint entschieden geschwollen und prall anzufühlen. Manchmal zieht sich die Hyperämie von dem injicirten Schenkel über den Hintertheil des Abdomen zu dem anderen Oberschenkel hinüber, wo die Röthung jedoch nicht so intensiv und Schwellung nicht manifest ist. Schon in sehr kurzer Zeit ist der injicirte Schenkel vollkommen anästhetisch und es gelingt nicht mehr durch chemische oder mechanische Reize, welche man auf denselben einwirken lässt, Reflexbewegungen hervorzurufen, welche von den übrigen Theilen des Körpers aus in dieser Zeit auch ohne Mühe ausgelöst werden. Auch Aïssa-Hamdy gibt an, dass bei directer Application auf Nerven die Sensibilität zuerst schwinde, wie dies die fraglichen Froschversuche darthun, doch bewirkt elektrische Reizung des rasch bloss-

gelegten Ischiadicus, selbst bei Anwendung starker inducirter Ströme, keine Contraction der von ihm innervirten Muskeln mehr, während die directe Reizung der Muskeln selbst durch dieselben Ströme noch eine Stunde länger intact bleiben kann. Auch die direct mit dem Gift in Berührung kommenden Muskeln des Oberschenkels reagiren eine Zeit lang noch auf schwache inducirte Ströme. Es ist mir hiernach nicht zweifelhaft, dass die Nerven eher durch Trimethylamin bei directer Berührung mit demselben afficirt werden als die Muskeln und wenn wir den Versuch von Bourdel und Rabuteau über den durch directe Injection von Trimethylamin in die Jugularis bedingten Herzstillstand als zutreffend gelten lassen und das Cessiren der Herzbewegung dem Trimethylamin zur Last legen müssen, so ist an diesem Herzstillstande offenbar weniger der Herzmuskel als die in demselben liegenden Ganglien betheiligt, vorausgesetzt dass der Herzmuskel wie alle anderen Muskeln und die Herznerven wie alle anderen Nerven sich verhalten. Immerhin scheint eine ziemlich grosse und concentrirte Trimethylaminlösung in directen Contact mit den Herzwandungen gelangen zu müssen, um Herzstillstand hervorzurufen, denn wenn man, wie dies Laborde gethan hat, 10 Grm. allmählich in die Cruralvene injicirt, so kommt es nach dessen Angabe nicht zu einem plötzlichen Herzstillstande. Dass plötzlicher Tod bei Injection von Trimethylaminlösung in die Jugularvene bei Katzen eintreten kann, wird von Gähtgens¹⁾ bestätigt, doch erfolgte bei Gähtgens' Versuchen der Tod nicht durch Herzlähmung, sondern augenscheinlich durch die Wirkung des Trimethylamins in grossen Gaben auf die Centren in der Medulla oblongata unter Erstickungskrämpfen. Nach allen diesen können wir die Ansicht von Bourdel und Rabuteau, dass Trimethylamin den Tod durch Einwirkung auf das Herz bedinge, als abgethan betrachten; eine Substanz, bezüglich welcher das Experiment lehrt, dass nach einer toxischen Dosis derselben die Action des Kaninchenherzens die Function aller übrigen Organe überdauert und dass danach das Froschherz noch mehrere Stunden fortpulsirt, kann zweifelsohne nicht als Herzgift gelten.

Es geht aus dem Gesagten hervor, dass die übrigen Experimentatoren im Grossen und Ganzen übereinstimmen, indem sie die Wirkung des Trimethylamins mit derjenigen der Ammoniakalien parallelisiren. Trotz alledem bleiben in den Details ihrer Untersuchungen sehr bedeutende Widersprüche, mit denen wir uns hier

1) Dorpat. medic. Zeitschr. Bd. IV. H. 2. S. 185.

zu befassen haben, und theilweise stehen auch unsere Versuche in Widerspruch mit den Angaben aller französischen Experimentatoren. Dieses letztere ist namentlich der Fall in Bezug auf die toxische resp. letale Dose des Trimethylamins, doch ist der Widerspruch vielleicht nur ein scheinbarer, insofern als verschiedene der französischen Autoren wahrscheinlich da von Trimethylamin reden, wo richtiger von wässriger Trimethylaminlösung von einem bestimmten Gehalte die Rede sein sollte. Was bei unseren Versuchen in Anwendung gezogen wurde, war eine 10procentige wässrige Trimethylaminlösung, welche wir der Liberalität des Herrn E. Merck in Darmstadt verdankten und eine von den Herren Rump und Lehnern in Hannover bezogene Quantität einer gleich concentrirten und in allen Stücken mit dem Merck'schen Trimethylamin übereinstimmenden und vielleicht aus derselben Quelle stammenden Lösung. Wie viel Trimethylamin das Propylamin des Pariser Handels enthält, ist mir nicht bekannt und ich muss mich daher darauf beschränken, die von Herrn Selige erhaltenen Resultate hier kurz mitzuthellen, ohne auf die französischen Angaben näher einzugehen. Nach unseren Erfahrungen übt Trimethylamin bei subcutaner Anwendung von 0,32 (3,2 Grm. der 10procentigen Lösung) keinen schädlichen Einfluss auf ein Kaninchen von 1700 Grm. Schwere aus, dagegen wird ein Kaninchen von 1500 Grm. durch 1,6 Grm. Trimethylamin (16 Grm. 10procentiger Trimethylaminlösung) in 4 Stunden getödtet, und bei einem Kaninchen von 1000 Grm. Schwere können 1,2 Grm. Trimethylamin den Tod in 1 Stunde 45 Min. hervorbringen. Kleinere Thiere bedürfen noch weniger, so dass ein Kaninchen von 750 Grm. Schwere nach 1,12 (11,2 Grm. 10procentige Trimethylaminlösung) bereits in 38 Min. verendete. Für Frösche scheint die letale Dosis zwischen 1—2 Dgrm. Trimethylamin zu liegen.

Es ist klar, dass der differente Gehalt der Trimethylaminsorten des Handels an der Base selbst auch auf ihre örtliche Wirkung influiren muss und selbst bei den Mixturen und Potionen, in welchen Formen man beim Menschen dasselbe zu verabreichen pflegt, kann es in Bezug auf die Toleranz des Magens gegen das Mittel nicht gleichgültig sein, ob man eine 10- oder 40procentige Lösung anwendet. Es ist nicht unmöglich, dass in dieser Weise die weit auseinander gehenden Angaben von Delioux de Savignac und Martineau ihre Vereinigung finden. Dass die zu unseren Versuchen benutzte 10procentige Lösung bei Fröschen stark irritirend und hyperämisirend an der Applicationsstelle wirkte, habe ich bereits oben angegeben. Bei Kaninchen ist dies nicht anders und bei den Sectionen

wurde constant die Umgebung der Stelle, wo die Injection geschah, in der Ausdehnung von einer Bohne gross tief geröthet gefunden.

Guibert (a. a. O.) hat bei sich selbst durch Frictionen mit Trimethylamin auf Flanell Hautröthung erzeugt, während er vom Contacte des Trimethylamins mit der blossen Haut selbst in der Dauer von 5 Min. weder Hitze noch Röthe entstehen sah. Bei der von Herrn Selige bei sich gemachten Einreibung mit 10procentiger Trimethylaminlösung resultirte keine Hautentzündung, welche bei Guibert wohl mehr dem Flanell als dem Trimethylamin ihre Entstehung verdankt.

Eine kaustische Action, wie sie Laborde dem Trimethylamin zuschreibt, indem er als Folge der subcutanen Injection Verschorfung an der Injectionsstelle angibt, haben wir in unseren Versuchen nicht wahrgenommen, und 10procentige Trimethylaminlösungen sind wohl nur als erethistisch anzusprechen. Auf die scharfe Wirkung des Trimethylamins muss auch ein von Laborde stark betonter Sectionsbefund: hämorrhagische Hyperämie der Nieren, mit welchem die gleichzeitig beobachtete Hämaturie im Zusammenhange steht, aufgefasst werden. Wir haben bei unseren Versuchen weder blutigen Harn noch hämorrhagische Entzündungen der Nieren beobachtet, ja es war überhaupt nicht einmal ausgesprochener Blutreichthum der Nieren zu constatiren, höchstens überall ein mässiger Grad von Hyperämie, wie solcher bei dem asphyktischen Tode der Thiere leicht erklärlich ist.

Hat somit Laborde bei seinen Versuchen mit unreinem Trimethylamin (käuflichem Propylamin) ein Präparat von weit intensiverer örtlicher Wirkung benutzt, so hat doch dieses Präparat entschieden eine weit minder ausgesprochene entfernte Wirkung auf die Nervencentren als das von uns benutzte Trimethylamin. Wie bereits oben bemerkt, beobachtete Laborde niemals Convulsionen, sondern höchstens leichtes Zittern der von ihm vergifteten Thiere. Wir haben im Gegensatze hierzu in allen Fällen, wo Kaninchen letale Dosen Trimethylamin erhielten, klonische und tonische Krämpfe von grosser Intensität beobachtet und wir müssen im Grossen und Ganzen das Vergiftungsbild, welches Ayssa-Hamdy entworfen, als ein getreues bezeichnen. Auch bei Fröschen haben wir Zuckungen der Bauchmuskeln constatirt, einen eigentlichen Tetanus dagegen niemals beobachtet.¹⁾ Vollständig ungerechtfertigt

1) Vielleicht hängt dies Fehlen des Tetanus mit der Benutzung von Herbstfröschen (*Rana temporaria*) zusammen. Ich kann wenigstens nach eigenen Erfahrungen in Bezug auf das analog wirkende Chlorammonium hervorheben, dass Frühlingsfrösche danach weit heftiger in Krämpfe verfallen als Herbstfrösche.

erscheint es danach, in dem Fehlen der Convulsionen einen Unterschied der Wirkung des Trimethylamins von derjenigen der Ammoniaksalze zu erblicken.

Ich schalte hier, um die Uebereinstimmung unserer Beobachtungen mit denen von Aÿssa-Hamdy (wenigstens in den meisten Punkten) darzuthun, einige Vergiftungsgeschichten ein.

Versuch I. Kaninchen von 1500 Grm. Schwere. T. 37,7°. R. 192. P. 148. 3 h. 15 m. subcutane Injection von 8 Grm. 10procentiger Trimethylaminlösung. Das Thier sitzt ruhig auf dem Tische und zeigt im Uebrigen keine krankhaften Erscheinungen. 3 h. 50 m. T. 35,8°. R. 168. P. 100. 4 h. 15 m. T. 33,8°. R. 136. P. 90. 4 h. 45 m. T. 33,5°. R. 108. P. 76. Um 4 h. 55 m. werden nochmals 8 Grm. obiger Lösung injicirt. 5 h. 15 m. T. 32,7°. R. 80. P. schwach, nicht mit Sicherheit zu bestimmen. 5 h. 45 m. T. 31,3°. R. 48. P. sehr undeutlich. Das Thier hat seit einiger Zeit einen Speichelfluss, der allmählich an Stärke zugenommen hat. Diurese ist im Laufe der 2 Stunden zweimal erfolgt. Gleich nach der zweiten Injection stellen sich vereinzelte krampfartige Stösse, Zuckungen des ganzen Thieres und leichtes Zittern ein. Ohren sehr blass, kühl anzufühlen, Pupillen nicht verändert. In dieser Situation verhält sich das Thier unter allmählicher Abnahme der Sensibilität bis zu seinem um 7 h. 30 m. erfolgenden Tode. Sectionsbefund: Beide Ventrikel und Vorhöfe mit flüssigem Blute angefüllt. Lungen wenig hyperämisch, an den Rändern etwas emphysematös, auf der Oberfläche mit einigen dicht unter der Pleura pulmonalis belegenen kleinen Extravasaten, von denen die grössten den Umfang einer Erbse haben, die meisten aber punktförmig erscheinen. Venen des Mesenteriums und der Baucheingeweide stark injicirt. Blut dunkel, an der Luft stark sich röthend; sonst keine Veränderungen in den übrigen Organen zu constatiren.

Versuch II. Kaninchen von 1000 Grm. T. 38,7°. R. 120. P. 140. 4 h. subcutane Injection von 12 Grm. 10procentiger Trimethylaminlösung. Keine auffallenden Veränderungen im Befinden des Thieres sind während der ersten $\frac{3}{4}$ Stunden zu bemerken. 4 h. 45 m. T. 36,5°. R. 128. P. 80. 4 h. 55 m. T. 35,8°. R. 128. P. 72. 5. h. Ohne äussere Veranlassung stellen sich plötzlich heftige tonische und klonische Krämpfe ein, während derer die Athmung sistirt. Der Krampfanfall dauert 2 $\frac{1}{2}$ Minuten. Während desselben steigt das Thermometer auf 39°. Im Krampf erscheinen die Pupillen erweitert. Nach Aufhören des Krampfes ist der Herzschlag ausserordentlich schwach, so dass die Frequenz auscultatorisch nicht mit Sicherheit angegeben werden kann. Die Athembewegungen sind ausserordentlich verlangsamt und haben einen eigenthümlichen krampfhaften Charakter. Die Inspirationen sind verlängert. Kurz nach dem Anfall erfolgt reichlicher Harnabgang. Die Pupille verengert sich ziemlich rasch. Kneifen der Haut und insbesondere Drücken der Pfoten und des Schwanzes ruft kurz nach der Beendigung des Krampfanfalles Reflexbewegungen hervor, welche eher schwächer als stärker wie gewöhnlich sind; doch nimmt sehr bald die Sensibilität in erheblichem Maasse ab,

und das seit dem Krampfanfalle auf der Seite liegende Thier verfällt alsbald in einen komatösen Zustand, in welchem es auf keinen äusseren Reiz reagirt. 5 h. 30 m. T. 36,5 °. R. 52. P. sehr schwach. 5 h. 45 m. Tod des Thieres. Die Sectionsergebnisse weichen von den in Versuch I. beobachteten in keiner Weise ab.

Versuch III. Kaninchen von 750 Grm. Schwere. T. 38,6 °. R. 180. P. 96. 3 h. 25 m. subcutane Injection von 11,2 Grm. 10procentiger Trimethylaminlösung. 3 h. 38 m. Krampfanfall, klonische und tonische Krämpfe abwechselnd; Harnabgang. Verhalten der Athmung in und nach dem Anfalle mit den in Versuch II. beschriebenen übereinstimmend. Ziemlich starke Salivation. Ohren kühl und livid. T. 40,1 °. R. 100. P. undeutlich. Nach dem Anfalle reagirt das Thier auf äussere Reize, bleibt aber auf der Seite liegen. 3 h. 47 m. zweiter Anfall tonischer und klonischer Krämpfe. 3 h. 55 m. T. 39,9 °. 4 h. vereinzelte Zuckungen in den Vorderextremitäten. 4 h. 3 m. erfolgt der Tod des Thieres. Bei der sofort nach dem Stillstande der Respiration gemachten Eröffnung der Brusthöhle fand sich, dass das Herz auf kurze Zeit noch spontan sich contrahirte. Nach erfolgtem Stillstande des Herzens gelang es noch 10 Minuten hindurch schwache Contractionen desselben durch elektrischen Reiz hervorzurufen. Herzstillstand diastolisch. Peristaltische Bewegung erhalten, mässig. Lungen von etwas vermehrtem Blutgehalt, an den Rändern emphysematös, mit vereinzelten hirsekorngrossen Blutextravasaten dicht unter der Pleura pulmonalis auf der Oberfläche. Leber und Nieren etwas hyperämisch; Venen der Baueingeweide von Blut strotzend. Blut dunkel, an der Luft sich rasch röthend und coagulirend. Injectionsstellen an der inneren Seite der Haut, etwa im Umfange einer Bohne, sugillirt.

Wir haben nur in dem ersten der aufgeführten Versuche keine deutliche Scheidung verschiedener Stadien der Trimethylaminvergiftung, insofern dem Zeitraume des Koma oder, wie Aÿssa-Hamdy es nennt, des Collapses, nicht ein eigentlicher Krampfparoxysmus voraufgeht. Dass man richtiger 3 Stadien unterscheidet, nämlich ausser dem Stadium der Convulsionen und des Koma noch ein Prodromalstadium von der Injection des Giftes an bis zum Eintritte des Krampfes, liegt wohl auf der Hand, insofern als in dieser Zeit, wie sämmtliche Versuche lehren, Respiration, Herzschlag und Temperatur Veränderungen erfahren, wenn schon das Thier selbst in seinem allgemeinen Verhalten keine besondere Abweichung zeigt. Dieses Prodromalstadium ist verhältnissmässig lang und die Dauer desselben steht im umgekehrten Verhältnisse zu der angewandten Dosis, oder anders ausgedrückt: die Zeit, innerhalb deren so viel Trimethylamin resorbirt wird, um durch Erregung gewisser Centren Krämpfe hervorzurufen, wird verkürzt, wenn wir die Möglichkeit rascherer Resorption der zu diesem Effecte nothwendigen Giftmenge

durch Verstärkung der Quantität des subcutan applicirten Trimethylamins erhöhen. Im Versuch II. dauerte dieses Stadium bei einer Dosis von 1,2 Tr. eine ganze Stunde; im Versuch III. nach 1,5 Tr. nur 13 Minuten.

Was das Stadium des Krampfes angeht, so kann dasselbe, wie Versuch II. lehrt, aus einem einzigen continuirlichen Anfalle bestehen und sich damit auf die Dauer von wenigen Minuten beschränken; der Uebergang in das letzte Stadium kann dann gewissermassen unmerklich sein, die Sensibilität schwindet sozusagen unter unseren Händen, nachdem sie kurz nach der Beendigung des Krampfanfalles noch intact gewesen ist. Wenn sich hier somit die Grenzen dieser beiden Stadien etwas verwischen, so kann es, wie Versuch III. lehrt, aber auch sein, dass nach einem Anfalle Koma eintritt, dann nach einiger Zeit (in dem betreffenden Falle in 9 Minuten) ein neuer Krampfanfall sich geltend macht, dem bei kräftigen Thieren vielleicht noch weitere Paroxysmen folgen können. Wir haben somit alternirend das Bild von Koma und klonischen Krämpfen, und da sich der komatöse Zustand zwischen den einzelnen Krampfanfällen in nichts von demjenigen unterscheidet, welcher zwischen dem letzten Anfalle und dem Tode liegt, so sind wir in der That nicht überall im Stande, das Stadium der Krämpfe und des Koma von einander zu sondern. Depressions- und Excitationszustände wechseln miteinander ab, und das Krankheitsbild erinnert an die bekannten urämischen Convulsionen. Es würde daher vielleicht zweckmässiger sein, von der Aufstellung eines besonderen Stadium des Collapses (richtiger Koma) Abstand zu nehmen, obschon vielleicht in einzelnen Fällen die Depression von der Excitation sich deutlicher scheiden mag als in unseren Versuchen.

Wenn Aïssa-Hamdy dem ersten Stadium als Kriterium eine erhöhte Reizbarkeit der Versuchsthiere zuschreibt und darunter eine Steigerung der Reflexfunction des Rückenmarks begreift, so können wir seine Erfahrungen in dieser Beziehung nicht bestätigen. Unsere Kaninchen waren empfindlich, aber nicht übermässig und sie beantworteten Kneifen der Haut, Drücken der Pfoten und des Schwanzes, Reizung durch Brennen oder Faradisation und andere Insulte nur mit gewöhnlichen Bewegungen, niemals mit Krämpfen. Temperaturmessungen führten nie zu Convulsionen. Bei Herbstfröschen verhält sich die Sache nicht anders; ein Reflex tetanus lässt sich bei den mit Trimethylamin vergifteten Kaltblütern dieser Species nicht auslösen. Die Krämpfe bei Warmblütern sind keine reflectorischen, und das ist das Charakteristische für dieselben neben der Abwechslung

von klonischen und tonischen Convulsionen. Die Sensibilität der Haut scheint an allen Stellen gleichmässig herabgesetzt zu werden; am längsten werden Reflexbewegungen durch starken Druck der Pfoten ausgelöst. Die Krämpfe werden mitunter durch sehr ausgeprägten Tremor eingeleitet; eine bestimmte Reihenfolge in einzelnen Muskelgebieten, wie man sie bisweilen beim Pikrotoxin, Santonin und Absinthöl eintreten sieht, haben wir nicht beobachtet. In einem Falle stiess das Versuchsthier vor dem Anfälle einen heftigen Schrei aus, in dem anderen fehlte derselbe.

Die mitgetheilten Versuche enthalten auch unsere Beobachtungen über den Einfluss toxischer Dosen Trimethylamin auf Kaninchen. Eine kolossale Beschleunigung der Respiration, wie sie Gähtgens bei Katzen nach Einspritzung nicht tödtlicher Dosen von Trimethylamin in die Venen wahrnahm, scheint beim Kaninchen nicht vorzukommen. Nur in Versuch II. haben wir überhaupt eine Zunahme der Respirationsfrequenz im Stadium prodromorum, ebenso unbedeutend (um 8 Resp.), dass wir sie bei den hohen Respirationzahlen der Kaninchen kaum in Anschlag bringen möchten, ganz im Gegensatz zu dem kolossalen Sinken der Athemzahlen nach dem Eintritt der Krämpfe in demselben Versuche. In den übrigen Experimenten haben wir ein stetiges Sinken der Athemfrequenz in allen Stadien der Vergiftung. Der Abnahme der Respiration parallel verläuft auch eine Verminderung der Pulsfrequenz. In Versuch I. betrug die Verminderung, welche 0,8 Trimethylamin in anderthalb Stunden hervorbrachte, fast die Hälfte der ursprünglichen Pulsfrequenz; in Versuch II. nach 1,2 Grm. etwa dieselbe Zahl in 55 Minuten. Im Krampf erhält man nur schwierig Zuverlässiges über das Verhalten des Herzschlages und im Stadium comatosum ist die Herzenergie so geschwächt, dass von einer genauen Zählung nicht die Rede sein kann.

Die Pulsverlangsamung ist auch ein constantes Symptom der toxischen Trimethylaminwirkung beim Frosche, wie folgende Versuche beweisen:

Versuch IV. Ein gefensterter Frosch, dessen Herz 72mal in der Minute pulsirt, erhält 0,8 10procentiger Lösung in eine hintere Extremität injicirt. Nach 10 Min. P. 48, nach 20 Min. P. 40, auf welcher Höhe der Herzschlag sich 1 Stunde und 40 Min. hindurch hält.

Versuch V. Gefensterter Frosch. P. 108. Injection von 1,60 10proc. Trimethylaminlösung in den linken Hinterschenkel. Nach 3 Min. P. 60; nach 10 Min. P. 52; nach 15 Min. P. 41. Als nach 25 Min. die Herzschlagzahl auf 60 steigt, wird eine neue Injection von 0,8 gemacht. 3 Min. nach dieser zweiten Injection sinkt P. auf 32; nach weiteren

5 Min. P. 24 und nach 10 Min. beginnt der Herzschlag unregelmässig zu werden. Es treten diastolische Stillstände ein, welche oft mehrere Secunden anhalten.

Wir haben oben bereits die Angabe von Rabuteau, dass das Trimethylamin als Herzgift wirke, nach unseren Beobachtungen am Kaninchen zurückgewiesen. Dass es auf das Herz überhaupt wirke lässt sich natürlich nicht in Abrede stellen und die geschwächte Propulsivkraft des Herzens, wo sie sich neben der insuffizienten Athmung ausbildet und in Folge der letzteren natürlicherweise sich mehr und mehr entwickelt, mag ihren Antheil an dem endlichen letalen Ausgange haben, so dass eine gewisse Berechtigung Laborde's von einer cardiopulmonalen Asphyxie zu reden, nicht bestritten werden kann. Das Herz bleibt aber überall das zuletzt absterbende Organ und ehe es beim Frosche zum definitiven diastolischen Herzstillstande kommt, ist die elektrische Reizbarkeit der Muskeln und Nerven überall vollkommen aufgehoben. Bei dem in Versuch V. erwähnten Frosche war 10—15 Minuten nach dem ersten Auftreten der diastolischen Herzstillstände die Reaction der Muskeln auf den inducirten Strom nur noch sehr schwach, während der Nervus ischiadicus überhaupt nicht mehr elektrisch erregbar war; 10 Minuten später wurden Bewegungen am Ventrikel, der vom Blut ausgedehnt war, nicht mehr wahrgenommen und nur die Vorhöfe pulsirten noch, obschon allerdings vereinzelt, aber diese Vorhofcontractionen hielten noch weitere $\frac{3}{4}$ Stunde an, nachdem es längst schon nicht mehr möglich war, auch durch die stärksten Ströme, die Muskeln zur Contraction zu bringen.

Was nun die Verhältnisse der Temperatur anlangt, deren Erforschung den hauptsächlichsten Gegenstand dieser Arbeit bildete, so lehren unsere Versuche, dass eine Herabsetzung der Temperatur durch toxische Dosen Trimethylamin in weit erheblicherem Maasse herbeigeführt werden kann als dies Dujardin-Beaumetz nach Application von 5 Grm. chlorwasserstoffsauern Trimethylamin beobachtete; dass aber diese Erniedrigung nicht eine von Anfang bis zu Ende stetig fortschreitende ist, sondern unterbrochen wird durch eine Steigerung, welche sich geltend macht, sobald Krampfanfälle eintreten, die, wie Versuch II. lehrt, eine Steigerung über die normale Temperatur des Körpers hinaus mit sich bringen können. Werden, wie in Versuch III., excessiv hohe Trimethylamindosen gebraucht und treten in Folge davon die Convulsionen sehr rasch ein, so beobachtet man kein Sinken der Eigenwärme im Stadium prodromorum und man erhält mit dem Eintritte der Krämpfe oder

kurz vor denselben ein Ansteigen der Temperatur, welchem im koma-tösen Stadium wieder ein Absinken folgt, das jedoch das ursprüngliche Niveau nicht wieder zu erreichen braucht. Unrichtig ist somit Laborde's Behauptung, dass Trimethylamin in grossen Dosen constant Sinken der Eigenwärme verursache, indem auch geradezu das Gegentheil stattfinden kann. Mag es sich nun um Steigen oder Fallen handeln, überall haben wir es nicht mit Zehntelgraden, sondern mit ganzen Graden zu thun gehabt, also mit Werthen, welche nicht innerhalb der Grenzen der Temperaturschwankungen beim normalen Kaninchen liegen. Auf Zehntelgrade $+$ oder $-$ gebe ich gar nichts. In unseren Beobachtungen aber geht in Versuch I. auf die Gabe von 0,8 Trimethylamin im Laufe von anderthalb Stunden die Temperatur um $4,2^{\circ}\text{C}$. herunter und nach einer weiteren Injection von 0,8 sinkt die Eigenwärme noch um mehr als 2° und damit zu einer Tiefe, wie wir sie bei unseren zahlreichen Versuchen an Kaninchen fast niemals wahrgenommen haben und wie sie auch schwerlich häufig beobachtet worden sein wird. Ein Theil dieses Sinkens muss allerdings auf äusseren Wärmeverlust bezogen werden, da der Versuch ohne Umhüllung des Thieres ausgeführt wurde und an einem relativ kühlen Septembernachmittage stattfand. Dieser letztere Umstand fällt aber vollständig weg bei Versuch II. und doch beträgt auch hier nach 1,2 Trimethylamin im Laufe einer Stunde der Temperaturabfall $2,9^{\circ}$ und nach einem energischen Steigen während des Krampfstadiums, wobei die Eigenwärme $0,3^{\circ}$ über das vorher beobachtete Temperaturmaximum ging, im Stadium comatosum binnen einer halben Stunde $2,5^{\circ}$. In Versuch III. steigt die Temperatur bis zu den Krämpfen um $1,5^{\circ}$ und fällt nach dem zweiten Krampfanfall binnen 8 Minuten um $0,2^{\circ}$.

Ein Einfluss toxischer Dosen von Trimethylamin auf die Temperatur kann hiernach nicht in Abrede gestellt werden und zwar, wenn wir von der Einwirkung der Muskelbewegungen absehen, ein stark herabsetzender. Die Frage, ob das Trimethylamin ein wirkliches Antipyreticum sei, konnte natürlich die Wirkung toxischer Dosen nicht entscheiden. Es musste daher auch mit nicht vergiftenden Gaben experimentirt werden, um so mehr als Laborde den kleinen Dosen desselben eine ganz andere Wirkung auf Circulation und Respiration zuschreibt als den grösseren. Laborde's Angaben über Steigen der Athem- und Pulsfrequenz bei medicinalen Dosen erfahren allerdings eine gewisse Bestätigung durch den in dieser Beziehung an Kaninchen angestellten Versuch, aber wir erhalten durch denselben auch gleichzeitig den Beweis, dass die Temperatur

in dieser Beziehung nicht gleichen Schritt mit Respiration und Puls hält, sondern entschieden herunter geht, während diese steigen. Die Zunahme der Puls- und Athemfrequenz ist indess keine sehr erhebliche und wenn man von kleinen subcutan injicirten Dosen den Effect erwarten will, welchen man nach den Beobachtungen von Gähtgens, der nach directer Einspritzung nicht tödtlicher Gaben von Trimethylamin in die Venen eine kolossale Beschleunigung der Respiration wahrgenommen hat, vielleicht hoffen könnte, so ist man im Irrthum.

Versuch VI. Kaninchen von 1700 Grm. Schwere. T. 39,6°. R. 180. P. 140. 3 h. 35 m. subcutane Injection von 1,60 10procentiger Trimethylaminlösung. Um 4 h. zeigt das Thier, welches anfangs ganz wohl ist, Sinken der Temperatur um 0,5° neben geringer Steigerung der Zahl der Athmung und Herzschläge. T. 39,1°. R. 200. P. 150. 4 h. 25 m. weitere Injection von 1,60 obiger Lösung mit dem nämlichen Effect. 4 h. 45 m. T. 38,7°. R. 200. P. 160. 5 h. 15 m. T. 37,1°. R. 200. P. 144. Von 6 Uhr an beginnt das Thermometer wieder zu steigen und das Thier bleibt völlig munter.

Ich bin weit entfernt, aus einer so kleinen Anzahl Versuche an Thieren einen Schluss auf die Verwendbarkeit des Trimethylamins als Antipyreticum als zulässig zu betrachten, aber wenn man bedenkt, wie schwierig es ist, beim normalen Kaninchen mit medicinalen Dosen verschiedener unstreitig zu den Antipyretica gehöriger Substanzen einen exquisiten Temperaturabfall zu erhalten, so sind auch diese wenigen Versuche von Interesse und ich glaubte deren Veröffentlichung um so weniger hinausschieben zu dürfen, weil ich selbst darauf verzichtet habe, in Zukunft meine Arbeitsräume mit dem widerwärtigen und anhaltenden Trimethylamingeruche zu füllen, der auch Andere wohl von einem eingehenden Studium abhalten wird. In der zwischen der Zeit der Anstellung der Versuche (Herbst 1874) und der Veröffentlichung derselben verflossenen Periode ist die Medicin freilich mit einem anderen Antipyreticum bereichert, das in besonders günstiger Weise bei acutem Gelenkrheumatismus von Einfluss zu sein scheint und welchem auch eine entschiedene Abkürzung des Leidens vindicirt wird, so dass wohl schwerlich Trimethylamin für die Zukunft grosse Chancen haben wird. Jedenfalls aber lassen unsere Versuche keinen Zweifel, dass die günstigen Wirkungen, welche manche Aerzte vom Trimethylamin bei acutem Rheumatismus gesehen haben wollen, auf Realität beruhen können, da es erfahrungsgemäss fest steht, dass bei der genannten Affection die localen Schmerzen in einer gewissen Abhängigkeit von der Höhe des Fiebers stehen, wie dies namentlich die Beobachtungen über

Veratrin in der Göttinger Klinik ¹⁾ darzuthun scheinen. Versuche über die Wirkung von Trimethylamin an Thieren mit septicämischem Fieber durch Injection putrider Substanzen lagen ausserhalb der Zwecke dieser Arbeit, da ja das Trimethylamin nicht als eigentliches allgemeines Antipyreticum, sondern als Mittel gegen Rheumatismus acutus in Frage gekommen ist. Ich muss daher die nicht uninteressante Frage, ob ein bei putrider Zersetzung vieler organischer Substanzen entstehender Körper im Stande ist, die fiebererzeugende Wirkung anderer mit ihm zugleich sich bildenden Verbindungen zu retardiren oder zu suspendiren, als eine offene stehen lassen. Will man das Trimethylamin bei Rheumatismus acutus verwenden und will dabei neben Temperaturherabsetzung auch eine Verringerung der Puls- und Athemfrequenz haben, so wird man allerdings nicht allzu kleine Dosen geben dürfen, wie sich solche auch bei der Abhängigkeit der Grösse der Temperaturabnahme von der Stärke der Dosis von selbst empfehlen würden. Diese Dosis für den Menschen zu bestimmen, ist natürlich aus Kaninchenversuchen nicht möglich. Für das Kaninchen gehen die Grenzen der physiologischen Dosis etwa von 0,32 — 0,8 — 1,0; eine etwas höhere Dosis würde schon krampferregend und selbst letal wirken.

Noch einige kurze Bemerkungen über nebensächliche Punkte, welche bei den Versuchen mit toxischen Dosen in Frage kommen. Ayssa-Hamdy bezeichnet das Trimethylamin als diuretisch und die von Gähtgens constatirte Steigerung bei Injection von Trimethylamin in die Venen würde eine gute Erklärung für diese Action geben, welche a priori durch die alkalische Beschaffenheit der experimentirten Substanz wahrscheinlich gemacht wird. In der That war auch bei unseren Versuchen bemerkenswerth, dass während der Beobachtungszeit constant mindestens einmal, bisweilen mehrmals Harnentleerung stattfand. Auch in dem Versuche mit kleinen Dosen trat Diurese ein.

Ein Einfluss auf die Defäcation wurde von uns nicht beobachtet, wohl aber Speichelfluss, namentlich in Versuch III. bedeutender, meist in mässigem Grade schon vor den Convulsionen auftretend.

Das Verhalten der Pupille ist unconstant, wie wir bereits oben bei Aufführung der Versuche hervorgehoben. Constant haben wir dagegen bei Kaninchen einen exquisiten Geruch des Athems nach

1) Heiland, Einiges über Veratrin und seine Anwendung in der Göttinger Klinik. Göttingen 1873.

Trimethylamin beobachtet, so dass also wenigstens eine theilweise Elimination des Trimethylamins durch die Lungenathmung stattfindet. Neben derselben scheint auch Ausscheidung durch die Nieren zu bestehen, da der Harn einen höchst penetranten Geruch und starke alkalische Reaction zeigt. Bei jedem unserer Versuchsthiere bräunte der Athem Curcumapapier deutlich — ein Umstand, welcher um so auffallender ist, als darin ein Unterschied gegenüber dem Ammoniak und dessen Verbindungen zu liegen scheint, insofern bei Einführungen von Ammoniakalien die Ausscheidung von kohlensaurem Ammoniak durch die Lunge eher zur Ausnahme als zur Regel gehört. Wir selbst haben Bräunung von Curcumapapier nach subcutaner Injection von Chlorammonium niemals und von Ammonium carbonicum zweimal (unter 5 Versuchen), jedoch lange nicht so ausgesprochen wie bei den Trimethylaminversuchen auftreten gesehen. Wenn wir uns somit der Ansicht von Boehm und Lange¹⁾, dass durch die Lungen auch nach Injection grösserer Mengen von Ammoniaksalz ins Blut kein gasförmiges Ammoniak ausgeschieden wird, nicht anzuschliessen vermögen, so ist doch andererseits die Annahme von Rabuteau, dass eine solche Ausscheidung nach Ammonium carbonicum constant stattfindet, ebenfalls nicht zutreffend und muss man wohl annehmen, dass es wechselnde Verhältnisse im Organismus gibt, welche die Elimination von Ammoniak durch die Lungen entweder fördern oder hindern. An einer Verschiedenheit des Versuchsthierees kann die Divergenz der Resultate nicht liegen, da Schiffer²⁾ auch bei Kaninchen zu negativen Resultaten gekommen ist, wenn man es überhaupt als ein vollkommen negatives Resultat gelten lassen will, dass Schiffer nach Injection von etwa 20 Mgrm. Ammoniak als Carbonat in die Jugularvene nur Bruchtheile eines Mgrm. in der Respirationsluft der nächsten Stunde oder halben Stunde wieder auffand. Selbst auf das Quantum des eingeführten Ammoniaksalzes dürfte nach den Versuchen von Boehm und Lange, welche relativ grosse Mengen kohlensaures Ammoniak bei Katzen injicirten, kaum ein Werth gelegt werden.

Im Uebrigen dürfen wir, glaube ich, dreist behaupten, dass das Trimethylamin in seiner Wirkung die bereits von E. Buchheim und Kussmaul hervorgehobene Analogie mit den Ammoniakverbindungen, deren Zusammengehörigkeit in Hinsicht ihrer entfernten Wirkung vielen Pharmacologen erst gegenwärtig klar geworden zu

1) Dieses Archiv. Bd. II. H. 5. S. 364.

2) Berl. klin. Wochenschr. 1872. No. 42.

sein scheint, im auffallendsten Maasse zeigt. Wir betonten oben bereits, dass die von Laborde hervorgehobene Differenz, die Abwesenheit der Convulsionen nach toxischen Dosen von Trimethylamin, auf mangelhafter Beobachtung beruhe. Wir sind in Hinsicht auf Chlorammonium und kohlensaures Ammoniak, mit denen wir ausschliesslich experimentirten, zu der Ueberzeugung gelangt, dass dieselben fast genau die nämlichen Convulsionen erregen wie das Trimethylamin, dass man auch die gleichen Vergiftungsperioden unterscheiden kann, welche wir beim Trimethylamin statuirten und dass im Wesentlichen auch die Erscheinungen der Athmung, der Circulation und der Temperatur die nämlichen sind wie beim Trimethylamin. Die Dauer der einzelnen Stadien hängt bei dem Trimethylamin und bei den Ammoniakalien von der Giftdosis ab, doch ist im Allgemeinen bei letalen Dosen des kohlensauren Ammoniaks sowohl als auch des etwas langsamer wirkenden Chlorammoniums das Prodromalstadium kürzer und in Folge davon auch der ganze Intoxicationsverlauf ein rascherer. Der Krampfanfall selbst setzt sich aus klonischen und tonischen Krämpfen zusammen; ob dabei das Rückenmark mehr afficirt ist, wie beim Trimethylamin, wage ich nicht zu entscheiden, doch schien nach Ammoniakalien die Reflexerregbarkeit im Vorläuferstadium gesteigert, was wenigstens beim Trimethylamin nicht deutlich wahrgenommen werden konnte. Die Anfälle können unmittelbar vom Tode gefolgt sein; es kann aber auch hier das Auftreten mehrerer Krampfanfälle, welche durch Perioden von Koma von einander getrennt werden, vorkommen. Die Streckkrämpfe prävaliren meist, jedoch nicht immer über die klonischen Krämpfe und eine vollständige Identification der Anfälle mit Tetanus, wie dies sowohl Boehm und Lange, als auch Funke und Deahna¹⁾ neuerdings thun, halte ich in einzelnen Vergiftungen von Kaninchen nicht für möglich. Die Ansicht der letztgenannten Experimentatoren, wonach der Krampf in Folge der Ammoniak-einführung vom Rückenmark abhängig sei, weil derselbe auch nach Durchtrennung des Halsmarks fort dauert, ist insofern zu beanstanden, als diese Fortdauer nicht beweist, dass nicht auch neben dem vorzugsweise afficirten Rückenmark oberhalb des Schnittes belegene Partien unter gewöhnlichen Verhältnissen mitafficirt sind. Ein gewisser Unterschied dem Trimethylamin gegenüber, wenigstens bei subcutaner Einführung der Gifte, scheint die bei Ammoniakalien im Stadium prodromorum vorkommende Acceleration der Respiration,

1) Arch. f. d. ges. Physiologie. Bd. IX. H. VIII. u. IX. S. 416.

welche namentlich kurz vor dem Eintritte der Krämpfe am bedeutendsten ausfällt, zu sein; auch geht die Pulsfrequenz anfänglich stärker in die Höhe. Diese Differenzen sind indessen wohl mehr quantitative als qualitative und in quantitativer Beziehung übertrifft das Ammonium ganz entschieden das Trimethylamin als Gift. Die toxische Dosis des Trimethylamins mag für ein erwachsenes Kaninchen von 3 Pfund Schwere etwa auf 1 Grm. gesetzt werden. Wie Dujardin-Beaumetz angibt und wie wir aus eigener Erfahrung bestätigen können, genügt aber auch dieselbe Dosis Chlorammonium zur Herbeiführung des Todes eines gleichen Thieres. Nun enthält aber Chlorammonium in 100 Th. nur 33,6 Ammonium und es muss daher letzteres mindestens als dreimal so stark giftig wie Trimethylamin bezeichnet werden, aber auch doppeltkohlensaures Ammonium, welches noch weniger Ammonium enthält und im Allgemeinen schwächer wirkt als Chlorammonium, da die Ammoniakalien durchgängig, wie ich schon an einem anderen Orte ¹⁾ betonte, der stöchiometrisch berechneten Menge Ammonium entsprechend einen grösseren oder geringeren Grad der Giftigkeit besitzen, tödtet in dieser Dosis und wenn wir den rapiden Verlauf der Vergiftung mit Ammoniakalien hinzunehmen, so müssen wir den Ammoniakalien eine weit höhere Toxicität zugestehen.

Auf eine genaue Wiedergabe der Details unserer Ammoniakversuche verzichten wir um so lieber, als aus neuester Zeit zwei deutsche Arbeiten über dieselben vorliegen. Wir wollen nur noch zwei Punkte hervorheben, einen vom historischen und den zweiten vom therapeutischen Gesichtspunkte. In seiner Arbeit über Ammoniakalien führt Boehm an, dass die erregende Wirkung des Salmiaks in auffallendster Weise bisher verkannt sei und dass auch Buchheim in seiner Arzneimittellehre ausdrücklich hervorhebe, dass ihm die erregenden Wirkungen der übrigen Ammoniakalien gar nicht zukämen. Diese „Verkennung“ scheint mir jedoch eine verhältnissmässig vereinzelte zu sein und ältere Aerzte, welche Salmiak wirklich praktisch verwendeten und noch verwenden, sind durch ihre Erfahrung längst von der erregenden Wirkung überzeugt. Diese erregende Wirkung, insbesondere auf das Gefässsystem, ist der Grund, weshalb man ihn in der Praxis nicht bei fieberhaften Zuständen anwendet. Von den neueren Handbüchern der Arzneimittellehre gibt diese Contraindication ausdrücklich das Werber'sche an. In Werber's specieller Heilmittellehre. Bd. II. 1. S. 206 stellt der Verf. unter

1) Virchow-Hirsch Jahresbericht f. 1864. Bd. I. S. 451.

den drei Zuständen, welche nach seiner Meinung den Salmiak ausschliessen, oben an: wahre Entzündung und starkes Entzündungsieber, indem er bestimmt dieselben steigert. Diese Contraindication ist offenbar von der Erhöhung der Pulsfrequenz abgeleitet, da sie aus einer Zeit stammt, wo die Thermometrie noch nicht diejenige Bedeutung besass, welche ihr in der gegenwärtigen Zeit zukommt. Ein ungünstiger Einfluss des Chlorammoniums in medicinischen Dosen auf die Körpertemperatur dürfte, wenn wir von den Erfahrungen an Thieren schliessen können, bei Fieberkranken nicht zu besorgen sein. Von diesem Gesichtspunkte aus ist daher auch der Vorschlag von Martineau¹⁾, bei der Behandlung des acuten Rheumatismus an Stelle des Trimethylamins und seiner Verbindung mit Salzsäure das Chlorammonium zu setzen, nicht zu verwerfen. Praktisch ist davon augenblicklich im Zenith der Salicylsäure-Behandlung des acuten Rheumatismus ein Gebrauch nicht zu erwarten; auch sind die bisher von Dujardin-Beaumez, Brouardel und Besnier²⁾ mit Salmiak gewonnenen Resultate nicht sehr ermuthigend, zumal da letzterer schlechter als chlorwasserstoffsäures Trimethylamin vom Magen tolerirt werden soll.

Wenn sich übrigens die von Boehm behauptete Verkennung der erregenden Eigenschaften des Chlorammoniums auf das Ignoriren der durch dasselbe bewirkten nervösen Phänomene beziehen soll, so haben sich ebenfalls viele Pharmakologen und Toxikologen dieser Unterlassungsünde nicht schuldig gemacht. Ich habe in meinem Handbuche der Toxikologie S. 950 den Salmiak ausdrücklich als Gift bezeichnet und mit den übrigen Ammoniakalien im Zusammenhange abgehandelt. Es lag zu jener Zeit kein Fall von letaler Intoxication durch Salmiak beim Menschen vor, doch ist diese Lücke seither durch Crichton Browne³⁾ ausgefüllt worden. Browne's Beobachtung zeigt, dass auch beim Menschen Salmiak neben localen Erscheinungen und cerebralen Störungen (Hallucinationen, Schwindel) Krämpfe, welche paroxystisch auftreten, zu bedingen im Stande ist. Die convulsionserregende Wirkung des Salmiaks bei Thieren ist aber schon viel längere Zeit bekannt und reicht diese Kenntniss nach der bei Wibmer⁴⁾ gegebenen Zusammenstellung, selbst bis in das Ende des 17. Jahrhunderts. Die tetanisirende Wirkung des Salmiaks bei Fröschen wurde schon im Anfange des 19. Jahrhunderts

1) Gaz. méd. de Paris. 1873. 27. 28.

2) Gaz. méd. de Paris. 1873. 27.

3) Lancet 1868. June 6. p. 761.

4) Die Wirkung der Arzneimittel u. Gifte. I. S. 141.

beobachtet¹⁾; ebenso die Wirkung auf Vögel. Von bekannten Experimentatoren aus der ersten Hälfte unseres Jahrhunderts, welche die toxische Wirkung des Chlorammoniums an Warmblütern constatirten und die erregende Wirkung desselben betonen, will ich nur Orfila und Mitscherlich hervorheben.

1) Vgl. Scheel im medicinischen Archiv der Natur- u. Arzneikunde. Bd. III. H. 2. S. 130. 1802.
