



## Über dieses Buch

Dies ist ein digitales Exemplar eines Buches, das seit Generationen in den Regalen der Bibliotheken aufbewahrt wurde, bevor es von Google im Rahmen eines Projekts, mit dem die Bücher dieser Welt online verfügbar gemacht werden sollen, sorgfältig gescannt wurde.

Das Buch hat das Urheberrecht überdauert und kann nun öffentlich zugänglich gemacht werden. Ein öffentlich zugängliches Buch ist ein Buch, das niemals Urheberrechten unterlag oder bei dem die Schutzfrist des Urheberrechts abgelaufen ist. Ob ein Buch öffentlich zugänglich ist, kann von Land zu Land unterschiedlich sein. Öffentlich zugängliche Bücher sind unser Tor zur Vergangenheit und stellen ein geschichtliches, kulturelles und wissenschaftliches Vermögen dar, das häufig nur schwierig zu entdecken ist.

Gebrauchsspuren, Anmerkungen und andere Randbemerkungen, die im Originalband enthalten sind, finden sich auch in dieser Datei – eine Erinnerung an die lange Reise, die das Buch vom Verleger zu einer Bibliothek und weiter zu Ihnen hinter sich gebracht hat.

## Nutzungsrichtlinien

Google ist stolz, mit Bibliotheken in partnerschaftlicher Zusammenarbeit öffentlich zugängliches Material zu digitalisieren und einer breiten Masse zugänglich zu machen. Öffentlich zugängliche Bücher gehören der Öffentlichkeit, und wir sind nur ihre Hüter. Nichtsdestotrotz ist diese Arbeit kostspielig. Um diese Ressource weiterhin zur Verfügung stellen zu können, haben wir Schritte unternommen, um den Missbrauch durch kommerzielle Parteien zu verhindern. Dazu gehören technische Einschränkungen für automatisierte Abfragen.

Wir bitten Sie um Einhaltung folgender Richtlinien:

- + *Nutzung der Dateien zu nichtkommerziellen Zwecken* Wir haben Google Buchsuche für Endanwender konzipiert und möchten, dass Sie diese Dateien nur für persönliche, nichtkommerzielle Zwecke verwenden.
- + *Keine automatisierten Abfragen* Senden Sie keine automatisierten Abfragen irgendwelcher Art an das Google-System. Wenn Sie Recherchen über maschinelle Übersetzung, optische Zeichenerkennung oder andere Bereiche durchführen, in denen der Zugang zu Text in großen Mengen nützlich ist, wenden Sie sich bitte an uns. Wir fördern die Nutzung des öffentlich zugänglichen Materials für diese Zwecke und können Ihnen unter Umständen helfen.
- + *Beibehaltung von Google-Markenelementen* Das "Wasserzeichen" von Google, das Sie in jeder Datei finden, ist wichtig zur Information über dieses Projekt und hilft den Anwendern weiteres Material über Google Buchsuche zu finden. Bitte entfernen Sie das Wasserzeichen nicht.
- + *Bewegen Sie sich innerhalb der Legalität* Unabhängig von Ihrem Verwendungszweck müssen Sie sich Ihrer Verantwortung bewusst sein, sicherzustellen, dass Ihre Nutzung legal ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass ein Buch, das nach unserem Dafürhalten für Nutzer in den USA öffentlich zugänglich ist, auch für Nutzer in anderen Ländern öffentlich zugänglich ist. Ob ein Buch noch dem Urheberrecht unterliegt, ist von Land zu Land verschieden. Wir können keine Beratung leisten, ob eine bestimmte Nutzung eines bestimmten Buches gesetzlich zulässig ist. Gehen Sie nicht davon aus, dass das Erscheinen eines Buchs in Google Buchsuche bedeutet, dass es in jeder Form und überall auf der Welt verwendet werden kann. Eine Urheberrechtsverletzung kann schwerwiegende Folgen haben.

## Über Google Buchsuche

Das Ziel von Google besteht darin, die weltweiten Informationen zu organisieren und allgemein nutzbar und zugänglich zu machen. Google Buchsuche hilft Lesern dabei, die Bücher dieser Welt zu entdecken, und unterstützt Autoren und Verleger dabei, neue Zielgruppen zu erreichen. Den gesamten Buchtext können Sie im Internet unter <http://books.google.com> durchsuchen.



## A propos de ce livre

Ceci est une copie numérique d'un ouvrage conservé depuis des générations dans les rayonnages d'une bibliothèque avant d'être numérisé avec précaution par Google dans le cadre d'un projet visant à permettre aux internautes de découvrir l'ensemble du patrimoine littéraire mondial en ligne.

Ce livre étant relativement ancien, il n'est plus protégé par la loi sur les droits d'auteur et appartient à présent au domaine public. L'expression "appartenir au domaine public" signifie que le livre en question n'a jamais été soumis aux droits d'auteur ou que ses droits légaux sont arrivés à expiration. Les conditions requises pour qu'un livre tombe dans le domaine public peuvent varier d'un pays à l'autre. Les livres libres de droit sont autant de liens avec le passé. Ils sont les témoins de la richesse de notre histoire, de notre patrimoine culturel et de la connaissance humaine et sont trop souvent difficilement accessibles au public.

Les notes de bas de page et autres annotations en marge du texte présentes dans le volume original sont reprises dans ce fichier, comme un souvenir du long chemin parcouru par l'ouvrage depuis la maison d'édition en passant par la bibliothèque pour finalement se retrouver entre vos mains.

## Consignes d'utilisation

Google est fier de travailler en partenariat avec des bibliothèques à la numérisation des ouvrages appartenant au domaine public et de les rendre ainsi accessibles à tous. Ces livres sont en effet la propriété de tous et de toutes et nous sommes tout simplement les gardiens de ce patrimoine. Il s'agit toutefois d'un projet coûteux. Par conséquent et en vue de poursuivre la diffusion de ces ressources inépuisables, nous avons pris les dispositions nécessaires afin de prévenir les éventuels abus auxquels pourraient se livrer des sites marchands tiers, notamment en instaurant des contraintes techniques relatives aux requêtes automatisées.

Nous vous demandons également de:

- + *Ne pas utiliser les fichiers à des fins commerciales* Nous avons conçu le programme Google Recherche de Livres à l'usage des particuliers. Nous vous demandons donc d'utiliser uniquement ces fichiers à des fins personnelles. Ils ne sauraient en effet être employés dans un quelconque but commercial.
- + *Ne pas procéder à des requêtes automatisées* N'envoyez aucune requête automatisée quelle qu'elle soit au système Google. Si vous effectuez des recherches concernant les logiciels de traduction, la reconnaissance optique de caractères ou tout autre domaine nécessitant de disposer d'importantes quantités de texte, n'hésitez pas à nous contacter. Nous encourageons pour la réalisation de ce type de travaux l'utilisation des ouvrages et documents appartenant au domaine public et serions heureux de vous être utile.
- + *Ne pas supprimer l'attribution* Le filigrane Google contenu dans chaque fichier est indispensable pour informer les internautes de notre projet et leur permettre d'accéder à davantage de documents par l'intermédiaire du Programme Google Recherche de Livres. Ne le supprimez en aucun cas.
- + *Rester dans la légalité* Quelle que soit l'utilisation que vous comptez faire des fichiers, n'oubliez pas qu'il est de votre responsabilité de veiller à respecter la loi. Si un ouvrage appartient au domaine public américain, n'en déduisez pas pour autant qu'il en va de même dans les autres pays. La durée légale des droits d'auteur d'un livre varie d'un pays à l'autre. Nous ne sommes donc pas en mesure de répertorier les ouvrages dont l'utilisation est autorisée et ceux dont elle ne l'est pas. Ne croyez pas que le simple fait d'afficher un livre sur Google Recherche de Livres signifie que celui-ci peut être utilisé de quelque façon que ce soit dans le monde entier. La condamnation à laquelle vous vous exposeriez en cas de violation des droits d'auteur peut être sévère.

## À propos du service Google Recherche de Livres

En favorisant la recherche et l'accès à un nombre croissant de livres disponibles dans de nombreuses langues, dont le français, Google souhaite contribuer à promouvoir la diversité culturelle grâce à Google Recherche de Livres. En effet, le Programme Google Recherche de Livres permet aux internautes de découvrir le patrimoine littéraire mondial, tout en aidant les auteurs et les éditeurs à élargir leur public. Vous pouvez effectuer des recherches en ligne dans le texte intégral de cet ouvrage à l'adresse <http://books.google.com>

COLUMBIA LIBRARIES OFFSITE  
HEALTH SCIENCES RESTRICTED



HR00069418

Serial

**Columbia University**  
**in the City of New York**  
**College of Physicians and Surgeons**  
**Library**



OCT 15 1954

23









# ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

## Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. Abel, Baltimore; S. Arloing, Lyon; E. Behring, Marbourg;  
C. Binz, Bonn; A. de Bókay, Budapesth; Ch. Bouchard, Paris;  
L. Brieger, Berlin; V. Cervello, Palerme; A. R. Cushny, Londres;  
J. Denys, Louvain; P. Ehrlich, Francfort; W. Filehne, Breslau;  
Th. R. Fraser, Edimbourg; J. Geppert, Giessen; P. Giacosa, Turin;  
E. Gley, Paris; F. Henrijean, Liége; J. F. Heymans, Gand;  
H. Kionka, Jena; R. Kobert, Rostock; T. Lauder Brunton, Londres;  
R. Lépine, Lyon; O. Liebreich, Berlin; K. Morishima, Kyoto;  
R. Paltauf, Vienne; J. Pohl, Prague; G. Pouchet, Paris; E. Roux,  
Paris; H. v. Tappeiner, Munich.

---

VOLUME XV (DÉDIÉ A C. BINZ)

avec 1 figure intercalée dans le texte, 8 graphiques, 7 planches et 1 portrait.

---

BRUXELLES

H. LAMERTIN, ÉDITEUR,  
20. RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.

PARIS

O. DOIN, ÉDITEUR,  
8, PLACE DE L'ODÉON.

1905.

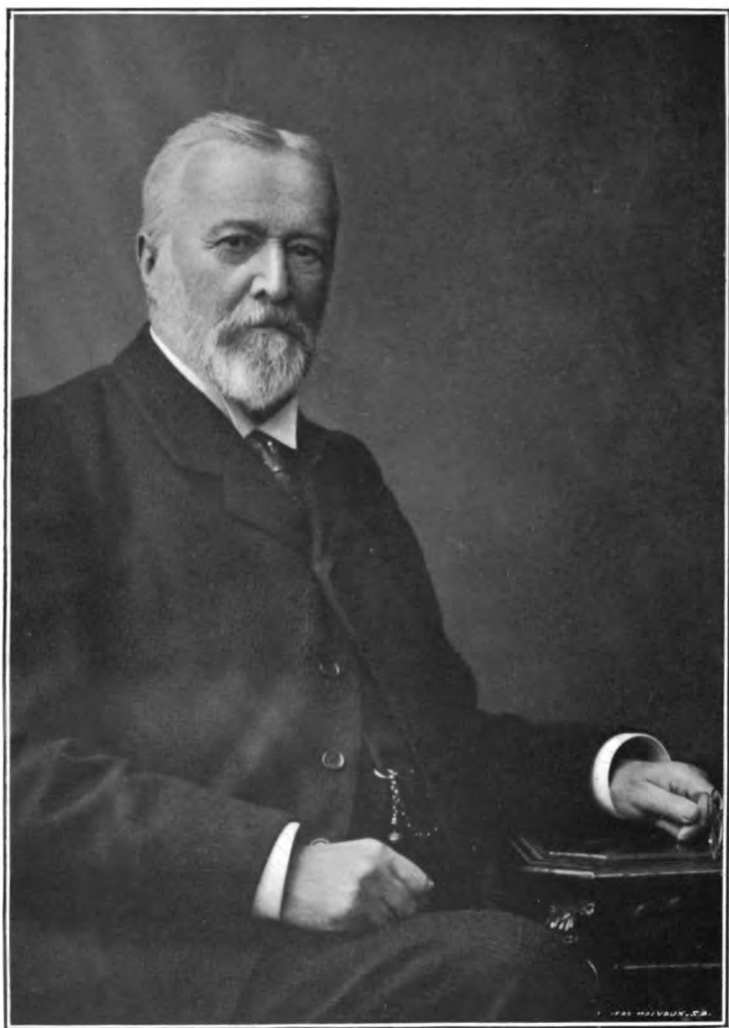


# Table des matières du vol. XV (dédié à C. Binz).

- J. F. HEYMANS ET M. KOCHMANN : Carl Binz (avec portrait), p. 1.
- KAKOWSKI : Ueber den direkten Einfluss verschiedener Substanzen auf das Herz (4 Tafeln), p. 21.
- N. USCHINSKY : Ueber die Einführung hypertonischer Lösungen ins Blut, p. 141.
- F. A. FODERÁ : Sul meccanismo dell'azione ematogena dei metalli pesanti, p. 151.
- L. CAMUS ET E. GLEY : Comparaison entre l'action hémolytique et la toxicité du sérum d'anguille chez la marmotte (*Arctomys Marmota*), p. 159.
- F. A. FODERÁ : Nuove ricerche sulla funzione antidotica dell'Ossigeno attivo, p. 171.
- HELMUTH PETERS : Ueber Jodipin-Resorption, p. 189.
- EDGAR ZUNZ : Contribution à l'étude de la digestion des albumoses dans l'estomac et dans l'intestin grêle, p. 203.
- A. JODLBAUER UND H. SALVENDI : Ueber die Wirkungen von Akridin, p. 223.
- GEORG JOANNOVICS : Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Butter- u. der Essigsäure mit Rücksicht auf ihre Bedeutung für die menschliche Zirrhose, p. 241.
- G. HAENEN : De l'emploi de l'aldéhyde paradiméthylaminobenzoïque pour différencier le colibacille d'avec le bacille typhique, p. 255.
- A. JODLBAUER UND G. BUSCK : Ueber die Wirkungen von Fluoreszeïn und Fluoreszeïn-Derivaten im Lichte und im Dunkeln, p. 263.
- H. KIONKA : Zur Kenntnis des Baldrians (1 Tafel), p. 279.
- E. ROST : Zur Kenntnis der Ausscheidung der Borsäure (2 Kurven), p. 291.
- M. IDE : Composés arsénicaux en présence d'albuminoïdes, p. 333.
- C. J. ROTHBERGER UND H. WINTERBERG : Ueber die entgiftende Funktion der Leber gegenüber Strychnin, Atropin, Nikotin und Kurare, p. 339.
- R. LÉPINE ET BOULUD : Effets de l'inhalation de chloroforme sur les substances sucrées du sang, p. 359.
- H. DRESER : Ueber die Beeinflussung eines einfachen Lebensvorganges durch einen Arzneistoff (1 Figur), p. 365.
- ERICH HARNACK UND J. LAIBLE : Ueber die Wirkung kleiner Alkoholgaben auf den Wärmehaushalt des tierischen Körpers, p. 371.
- A. HEFFTER : Studien über das Verhalten des Arsens im Organismus, p. 399.
- HANS MEYER : Beitrag zur Kenntnis der Diphtherie-Vergiftung, p. 419.
- PIERO GIACOSA : Sulla azione farmacologica dell'ossido di carbonio, p. 427.
- H. DRESER : Versuch den erregenden Einfluss pharmakologischer Agentien objektiv nachzuweisen (2 Tafeln), p. 437.
- M. KOCHMANN : Experimentelle Beiträge zur Wirkung des Alkohols auf den Blutkreislauf des Menschen (6 Kurven), p. 443.
- G. MANSFELD : Inanition und Narkose, p. 467.
- A. R. CUSHNY : On the Action of Calycanthine, p. 487.

1870  
1871  
1872  
1873  
1874  
1875  
1876  
1877  
1878  
1879  
1880  
1881  
1882  
1883  
1884  
1885  
1886  
1887  
1888  
1889  
1890  
1891  
1892  
1893  
1894  
1895  
1896  
1897  
1898  
1899  
1900





**CARL BINZ**

Professeur à l'Université de Bonn.

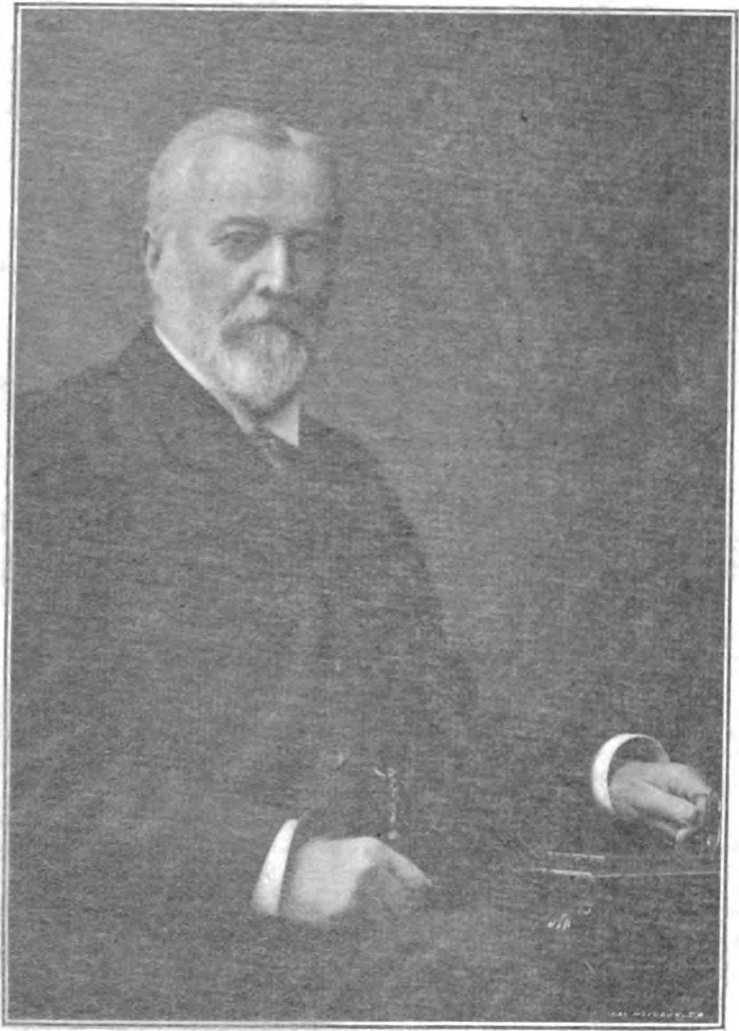
Cher Maître,

*A l'occasion de votre 50<sup>me</sup> anniversaire de docteur, veuillez  
accepter de la part des auteurs l'hommage de ce 15<sup>me</sup> volume  
des ARCHIVES INTERNATIONALES DE PHARMACODYNAMIE ET  
DE THÉRAPIE, comme témoignage de sympathie pour votre  
personne et d'admiration pour votre œuvre.*

*Reposez un instant avec nous votre regard sur le portrait, la  
carrière et les travaux de ce noble représentant de la Pharmacologie  
que vous êtes!*

J.-F. HEYMANS.

*Gand, le 7 août 1905.*



## CARL BINZ

Professeur à l'Université de Bonn.



Cher Maître,

*A l'occasion de votre 50<sup>me</sup> anniversaire de docteur, veuillez accepter de la part des auteurs l'hommage de ce 15<sup>me</sup> volume des ARCHIVES INTERNATIONALES DE PHARMACODYNAMIE ET DE THÉRAPIE, comme témoignage de sympathie pour votre personne et d'admiration pour votre œuvre.*

*Reposez un instant avec nous votre regard sur le portrait, la carrière et les travaux de ce noble représentant de la Pharmacologie que vous êtes!*

J.-F. HEYMANS.

*Gand, le 7 août 1905.*



## CARL BINZ.

CARL BINZ wurde geboren zu Berncastel an der Mosel am 1. Juli 1832. Er beendete seine Gymnasialstudien zu Trier im Herbst 1851 und bezog die Universität Würzburg, später Bonn, wo er am 7. August 1855 die Doktorwürde erlangte. Im März 1856 empfing er die Bestallung als Arzt. Er war dann zwei Jahre Assistent der medizinischen Klinik zu Bonn, absolvierte hier beim Husarenregiment sein Dienstjahr, zog 1859 nach Neapel, wo er bis 1861 als Arzt tätig war, und ging von da nach Berlin, um sich von neuem den medizinischen Studien zu widmen. Er arbeitete hier hauptsächlich bei VIRCHOW und hörte die Klinik bei FRERICHs. Ende 1862 habilitierte er sich bei der medizinischen Fakultät zu Bonn für die Fächer der inneren Medizin und der Pharmakologie und wurde 1868 zum Professor extraordinarius mit dem Lehrauftrage für Pharmakologie ernannt. Er gründete das Pharmakologische Institut der Universität und wurde Anfang 1873 zum Ordinarius des Faches befördert. Zwei Anerbietungen zur Berufung auf andere deutsche Universitäten lehnte er ab und blieb dauernd in Bonn. 1885/86 war er Rektor der Universität und von 1874 an sechsmal Dekan der medizinischen Fakultät. Seit 1879 ist er Mitglied der Kommission zur Bearbeitung der Pharmakopöe des Deutschen Reiches und seit 1900 Mitglied des damals neu geschaffenen Reichsgesundheitsrats.

Die wissenschaftlichen Arbeiten von C. BINZ und seinen Assistenten und Schülern sowie von solchen Kollegen, denen er in den Räumen des Pharmakologischen Instituts Gastfreundschaft bot, sind in dem Verzeichnisse aufgeführt. Er selbst pflegte ausser der experimentellen Pharmakologie noch besonders die Geschichte der Medizin.

Sein Lehrbuch « Grundzüge der Arzneimittellehre », Berlin, 1866 bis 1901, hatte in dieser Zeit dreizehn Auflagen und elf Uebersetzungen; sein grösseres Werk « Vorlesungen über Pharmakologie », Berlin, 1886 und 1891, hatte zwei Auflagen und vier Uebersetzungen.

**Verzeichnis der medizinisch-wissenschaftlichen Arbeiten und Abhandlungen, die von 1867 bis 1905 aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn hervorgegangen sind.**

**1867.**

- BINZ C. : Ueber die Wirkung antiseptischer Stoffe auf die Infusorien von Pflanzenjauche. Centralbl. f. d. med. Wiss., 20.
- HERBST H. : Zur Kenntnis der antiseptischen Eigenschaften des Chinins. Doktordiss., Bonn.
- BINZ C. : Die Einwirkung des Chinins auf Protoplasmabewegungen. Arch. f. mikros. Anat. Bd. 3.
- SCHARRENBROICH C. : Das Chinin. als Antiphlogisticum. Doktordiss. Bonn und Centralbl. f. d. med. Wiss., 52.

**1868.**

- BINZ C. : Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Chininwirkung. Berlin. Hirschwald.
- URNER F. A. : Die Chloressigsäure als Actzmittel. Doktordiss. Bonn.
- BINZ C. : Chinin als Hemmnis eines Oxydationsvorganges. Centralbl. f. d. med. Wiss., 31.
- SCHWENGERS H. : Der Nachweis des Chinins im Harn. Doktordiss. Bonn.
- FICKERT FR. : Experimenteller Beitrag über den Einfluss des Chinins bei Jauchevergiftung. Doktordiss. Bonn.
- JANSEN N. : Beiträge zur Heilung des Keuchhustens (mittelst Chinins). Doktordiss. Bonn. Auf Veranlassung, mit den Mitteln und unter Aufsicht des Pharmakolog. Instit. ausgeführt.
- CONZEN O. : Experimentelle Untersuchungen über einige Ersatzmittel des Chinins. Doktordiss. Bonn.
- BINZ C. : Pharmakologische Studien über Chinin. Virchow's Arch., Bd. 46.
- Die Verminderung der farblosen Blutkörperchen durch Chinin. Deutsche Klinik, 17.
- Der Einfluss des Weingeistes auf die Körperwärme bei gesunden und fiebernden Tieren. Sitzungsber. Niederhein. Ges. f. Natur- und Heilkunde. 7 Juni.
- BOUVIER C. : Untersuchungen über die Wirkung des Alkohols auf die Körpertemperatur. Pflüger's Arch., Bd. 2.
- Ueber die Wirkung des Alkohols auf die Körpertemperatur. Bonn. Neusser.

**1870.**

- BINZ C. : Die antipyretische Wirkung von Chinin und Alkohol. Virchow's Arch., Bd. 51.
- BAUM J. : Die Wirkung des Kampfers auf den tierischen Organismus. Centralbl. f. d. med. Wiss. 30.
- GÜTZLOE E. : Ueber den Einfluss chemischer Agentien auf die Brownsche Molekularbewegung. Doktordiss. Bonn.
- MAINZER M. : Ueber die Wirkung des Alkohols auf die Temperatur des gesunden Menschen. Doktordiss. Bonn.
- SCHULTE A. : Ueber den Einfluss des Chinins auf einen Oxydationsprozess im Blute. Doktordiss. Bonn. Unter Mitwirkung von N. ZUNTZ. Wegen des Krieges war das Institut acht Monate geschlossen.

**1871.**

- RANSONÉ J. H. R. : Ueber die Beziehungen des Chinins zum Blute. Doktordiss. Bonn.
- BINZ C. : Weitere Studien über Chinin. Berl. klin. Wochenschr., 47, 48.

**1872.**

- MÜLLER M. : Ueber Hämoglobin und Chinin. Doktordiss. Bonn.
- BINZ C. : Quinine and the colourless bloodcorpuscles. Practitioner. London, Bd. 9.
- BAUM J. : Beiträge zur Kenntniss der Kampferwirkung. Doktordiss. Bonn.
- BOUVIER C. : Pharmakologische Studien über den Alkohol. Berlin. Hirschwald. Doktordiss. Bonn.

**1873.**

- BINZ C. : Ueber Chinin und Blut. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 1.
- SIEGEN TH. : Ueber die pharmakologischen Eigenschaften von Eucalyptus globulus. Doktordiss. Bonn.
- GRISAR, V. V. : Experimentelle Beiträge zur Pharmakodynamik der ätherischen Oele. Doktordiss. Bonn.
- v. MOSENTEIL, C. : Ueber Beziehungen des Cyclamins zu septischen Erscheinungen und zum Auftreten niederer Organismen in höher organisirten Geschöpfen. Arch. f. klin. Chir., Bd. 15.
- WOLTERS H. : Ueber das Ferrum candens als sogenanntes Derivans. Doktordiss. Bonn.

**1874.**

- PICK R. : Ueber das Amylnitrit und seine therapeutische Anwendung. Doktordiss. Bonn.

- MEYER H. : Ueber den Einfluss einiger flüchtigen Stoffe auf die Zahl der farblosen Zellen im Kreislauf. Doktordiss. Bonn.
- STRASSBURG G. : Ueber die Ausscheidung der Kohlensäure nach Chinin. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 2.
- Experimenteller Beitrag zur Wirkung des Alkohols im Fieber. Virchow's Arch., Bd. 60. (Auf Veranlassung und mit den Mitteln des Instituts von dessen Assistenten im Garnisonlazareth ausgeführt.)
- BINZ C. : Der Anteil des Sauerstoffs an der Eiterbildung. Virchow's Arch., Bd. 59.

### 1875.

- DAUB P. : Ueber die Wirkung des Weingeistes auf die Körpertemperatur. Doktordiss. Bonn., 1874. Ferner im Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 3.
- BINZ C. : Die Zerlegung des Jodkaliums im Organismus. Virchow's Arch., Bd. 62.
- Das Chinin. Nach den neueren pharmakologischen Arbeiten. Berlin. Hirschwald.
- HERTZ A. : Das Chloroxaläthylin, toxikologisch und pharmakodynamisch untersucht. Doktordiss. Bonn.
- PERETTI J. : Beiträge zur Toxikologie des Koffeins. Doktordiss. Bonn.
- PICK R. : Zur physiologischen und therapeutischen Würdigung des Amylnitrits. Deutsche Arch. f. klin. Med., Bd. 17.
- HEUBACH R. : Beiträge zur Pharmakodynamik des Chinins. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 5. — Mit literarischen und experimentellen Zusätzen von C. BINZ.
- BINZ C. : Ueber einige Wirkungen ätherischer Oele. Ebd., Bd. 5.
- Der hemmende Einfluss einiger Pflanzenbasen auf organische Oxydationsvorgänge. Ber. d. deutsche chem. Ges., Bd. 8.
- Ueber den Werth des Weingeistes für die Ernährung. Sitzber. der Niederrhein. Ges. f. Natur- u. Heilk., 7 Juni.
- On some effects of Alcohol. Journ. of Anat. and Physiol., Bd. 8.
- Erwiderung an H. KÖHLER in Halle. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 5.
- SIEGFRIED : Ueber Hopfensurrogate. Centralbl. f. allgem. Gesundheitspfl. Köln. Ferner : Sitzungsber. Niederrhein, 7. Dec.

### 1876.

- BINZ C. : Die Ausscheidung des Weingeistes durch Nieren und Lungen. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 6.

- BINZ C. : Ueber Santoninvergiftung und deren Therapie. Ebd.  
 — Zur Wirkungsweise schlafmachender Stoffe. Ebd.
- SCHMIDT F. A. : Ueber die angebliche Ausscheidung des Weingeistes durch die Lungen. Doktordiss. Bonn.
- WILHELM L. : Einige Untersuchungen über schlafmachende Mittel. Doktordiss. Bonn.
- PATTON G. F. : Ueber Aetiologie und Therapie des Heufiebers. Doktordiss. Bonn. Ferner : Virchow's Arch. Bd. 69.

**1877.**

- BINZ C. : Das Chinin als äusseres Heilmittel. Dtsche. med Wochenschr., 44.  
 — Ueber den sogenannten Antagonismus zwischen Atropin und Morphin. Ebd., 133.  
 — Zur Theorie der Salicylsäure- und Chininwirkung. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 7.  
 — Ueber einige Wirkungen ätherischer Oele. Zweite Abhandlung. Ebd. Bd. 8.  
 — Ueber Jodoform und Jodsäure. Ebd. Bd. 8.
- HEUBACH H. : Antagonismus zwischen Morphin und Atropin. Ebd.
- AUERBACH S. : Beiträge zur Lehre vom Antagonismus zwischen Morphin und Atropin. Doktordiss. Bonn.
- MÖLLER C. : Untersuchungen über Jodoform u. Jodsäure. Doktordiss. Bonn.
- ESCHRNBURG TH. : Ueber die Sehnennaht. Doktordiss. Bonn.

**1878.**

- BINZ C. : Der Antheil des Sauerstoffs an der Eiterbildung. Zweite Abhandlung. Virchow's Arch., Bd. 73.  
 — Beiträge zur Kenntniss der Kaffeebestandtheile. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm., Bd. 9.
- HEUBACH H. : Quantitative Bestimmung des Alkohols im Harn. Ebd. Bd. 8.
- TACKE M. : Das chlorsaure Kali in medicinischer Hinsicht. Doktordiss. Bonn.
- HEUBACH H. : Bettendorf's Reagens auf Arsen. Berl. klin. Wochenschr. 24.
- BINZ C. : Die Einwirkung der Kohlensäure auf salicylsaures Natron. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. 10.  
 — Ueber Reduction des chlorsauren Kalis. Ebd.
- HEUBACH H. : Antagonismus zwischen Morphin und Atropin. Berl. klin. Wochenschr., 52.
- BURGER H. : Spectroskopische Untersuchungen über die Constitution von Lösungen. Ber. d. deutsch. chem. Ges.

## 1879.

- BERTRAM F. E. : Toxikologische Untersuchungen über einige neue Arsenverbindungen. Doktordiss. Bonn.
- BECKER A. : Versuche und Beobachtungen über die Anwendung des gerbsauren Chinins. Doktordiss. Bonn.
- BARTH A. : Toxikologische Untersuchungen über den Chilisalpeter. Doktordiss. Bonn.
- WEHBERG, H. : Die Salpetersäure im Brunnenwasser. Doktordiss. Bonn.
- SCHULZ H. : Untersuchungen über Arsenverbindungen. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., Bd. 11.
- BINZ C. u. SCHULZ H. : Die Arsengiftwirkungen vom chemischen Standpunkte betrachtet. Ebd.
- Ueber den arteriellen Druck bei Morphinumvergiftung. Deutsche med. Wochenschr., 48 u. 49.
  - Das Gallertigwerden der Digitalisinfuse. Pharmaceut. Zeitung. Berlin. S. 506.

## 1880.

- BINZ C. : Ueber den arteriellen Druck bei Morphinumvergiftungen. Dtsche. med. Wochenschr., 13.
- Toxikologisches über Jodpräparate. Arch. f. exper. Pathol. und Pharmak., Bd. 13.
  - Jodsäure als Antipyreticum. Ebd.
  - Einige neue Wirkungen des Natriumnitrits. Ebd.
  - Narkotische Wirkung von Jod, Brom und Chlor. Ebd.
  - Aphorismen und Versuche über schlafmachende Mittel. Ebd.
- SCHULZ H. : Ueber den Parallelismus der Wirkungsart bei Coniin und Curare, sowie dessen klinische Bedeutung Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 3.
- WILCKINGHOFF W. : Medicinische Beiträge zur Kenntniss der Arnica montana. Doktordiss. Bonn.
- BRAUN TH. : Das amerikanische Pfeilgift Curare als Heilmittel. Doktordiss. Bonn.
- D'HAM F. : Ueber einige heilende und giftige Eigenschaften des Jods. Doktordiss. Bonn.
- KOEPPE C. : Die Homöopathie Hahnemann's und die der Neuzeit. Eine vergleichende Studie. Doktordiss. Erweitert bei Hirschwald, Berlin, 1881.
- BINZ C. : Ueber Pilze in arzneilichen Flüssigkeiten. Wiener med. Presse, 27 u. 28.



**1881.**

- SIEGEN TH. : Das Eucalyptusöl zum antiseptischen Verband. Deutsche med. Wochenschr., 1880. 30 und 1881. 14.
- SCHULZ H. : Das Eucalyptusöl. Pharmakologisch und klinisch dargestellt. Bonn.
- BINZ C. : Die Darstellung und Anwendung des gerbsauren Chinins. Berl. klin. Wochenschr., 9.
- SCHULZ H. : Weiterer Beitrag zur Theorie der Arsenwirkung. Arch. für exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 13.
- Ueber einige Wirkungen des salzsauren Oxaläthylins. Ebd.
- BINZ C. u. SCHULZ H. : Dritte Abhandlung zur Theorie der Arsenwirkungen. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 14.
- WATTS C. G. : Experimentelle Studien über den Einfluss der Organe auf die Arsenoxyde. Doktordiss. Bonn.

**1882.**

- BINZ C. : Das Verhalten der Auswanderung farbloser Blutzellen zum Jodoform. Virchow's Arch., Bd. 89.
- SCHULZ H. : Vierte Abhandlung zur Theorie der Arsenwirkungen. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 15.
- STRICKER C. : Experimentelle Untersuchungen über Arsenoxyde und Arsenwasserstoff. Doktordiss. Bonn.
- MAYER J. N. : Experimentelle Beiträge zur Kenntniss der Wirkungen der Oxalbasen. Doktordiss. Bonn.
- BINZ C. : Ozonisirte Luft, ein schlafmachendes Gas. Berl. klin. Wochenschr. 1 u. 2.
- SCHULZ H. : Die Zerlegung der Chloride durch Kohlensäure. Pflüger's Arch., Bd. 27.
- ROOS A. : Ueber die Angriffspunkte der Blausäure im thierischen Organismus. Doktordiss. Bonn.
- SCHULZ H. : Ueber die antiseptische Wirkung des Nickelchlorürs. Deuts. med. Wochenschr., 52.
- BROCKHAUS E. : Studien über die Giftigkeit der Verunreinigungen des Kartoffelbrantweins. Centralbl. f. öffentl. Gesundheitspf. Bonn. S. 145.

**1883.**

- MENCHE H. : Das Arbutin als Arzneimittel. Centralbl. f. klin. Med., 27.
- BODLÄNDER G. : Die Ausscheidung aufgenommenen Weingeistes aus dem Körper. Pflüger's Arch. Bd. 32.

- ARON TH. : Experimentelle Studien über das Schlangengift. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 6.
- BINZ C. : Antiseptica zu innerer Anwendung. Centralbl. f. klin. Med., 18.
- MEYER A. : Experimentelle Studien über den Einfluss des Ozons auf das Gehirn. Doktordiss. Bonn.
- FISCHER E. : Ueber die Einwirkung des Ozons auf Gährung und Fäulniss. Doktordiss. Bonn.
- GEERKENS F. : Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen von Nickelsalzen. Doktordiss.
- ARNTZ H. : Ueber den Einfluss des Chinins auf Wärmeabgabe und Wärmeproduction Pflüger's Arch., Bd. 31. (Der 2. Theil dieser Abhandlung wurde unter Prof. FINKLER's Leitung im thierphysiol. Laboratorium der Landwirthschaftl. Akad. zu Poppelsdorf ausgearbeitet, weil das Pharmakol. Institut nicht im Besitz eines für grössere Gasanalysen geeigneten Raumes war.)
- UNGAR E. und BODLÄNDER G. : Der Zinngehalt der in verzinnnten Conservebüchsen aufbewahrten Nahrungs- und Genussmittel und seine hygienische Bedeutung. Ergänzungsheft zum Centralbl. f. allg. Gesundheitspfl., Bonn.
- KRUKENBERG G. : Untersuchungen über die Herkunft des Fruchtwassers. Arch. f. Gynäk, Bd. 32.
- JUNKERS W. : Ueber fettige Entartung in Folge von Chloroforminhalationen. (Unter Leitung von Prof. UNGAR.) Doktordiss. Bonn.

### 1884.

- BODLÄNDER G. : Experimenteller Beitrag zur Theorie der Narkose. Centralbl. f. klin. Med., 16.
- BINZ C. : Die Wirkung ozonisirter Luft auf das Gehirn. Berl. klin. Wochenschr., 40.
- INGENKAMP C. : Die geschichtliche Entwicklung unserer Kenntnisse von Fäulniss und Gährung. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 10.
- SCHULZ H. : Die Giftigkeit der Phosphorsauerstoffverbindungen u. s. w. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd 18.

### 1885.

- SCHMITZ A. : Ueber das Menthol und seine Wirkung. Centralbl. f. klin. Med., 32.
- LÜSSEM F. : Experimentelle Studien über die Vergiftung durch Kohlenoxyd, Methan und Aethylen. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 9.

- WERSHOVEN C. : Ueber den Einfluss des Weingeistes auf die menschliche Haut hinsichtlich der Wasserverdunstung und Wärmeabgabe. Doktordiss. Bonn.
- BINZ C. : Das Verhalten der Lymphkörperchen zum Chinin. Arch. f. Anat. und Physiol. Physiol. Abteil.
- FÜTH J. : Ueber den Einfluss des Weingeistes auf Sauerstoffaufnahme und Kohlensäureausscheidung. Doktordiss. Bonn.
- MAYER HEINRICH ; Ueber Trichloressigsäure und Trichlorbuttersäure. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 21.
- BODLÄNDER G. : Zur Wirkung der Trichloressigsäure. Centralbl. f. klin. Med., 7 u. 12.

## 1886. •

- SCHMID H. : Die Wasserverdunstung der menschlichen Haut unter dem Einfluss des Weingeistes. Doktordiss. Bonn.
- KOCHS W. : Zur Kenntniss der Verbrennungsproducte des Salpeterpapiers. Centralbl. f. klin. Med., 40.
- Die Bestimmung des Schwefels in Eiweisskörpern. Centralbl. f. allgem. Gesundheitspfl. Bonn. Ergänzungsheft.
- BODLÄNDER G. : Ein neuer Apparat zur Bestimmung des thierischen Gaswechsels. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 11.
- Ueber den Einfluss des Weingeistes auf den Gaswechsel. Ebd.
- KOCHS W. : Die Wirkung des Cocains auf freipräparirte gemischte Nervenstränge. Centralbl. f. klin. Med., 46.
- Zur Wirkung der Nervengifte auf freipräparirte Nervensubstanz. Ebd., 51.
- UNGAR E. : Die Bedeutung der Magen-Darmschwimmprobe. Vierteljahrschr. f. ger. Med. N. F., Bd. 46.

## 1887.

- BINZ C. : Ueber die erregenden Wirkungen des Atropins. Deutsche med. Wochenschr., 2.
- Ueber Entstehen und Behindern der Eiterung. Centralbl. f. klin. Med., 30.
- v. NOORDEN C. : Magensaftsecretion und Blutalkalescenz. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 22.
- KRUKENBERG G. : Exper. Untersuchungen über den Uebergang geformter Elemente von der Mutter zur Frucht. Arch. f. Gynäk., Bd. 31.
- GEPPERT J. : Die Einwirkung des Alkohols auf den Gaswechsel des Menschen. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmak., Bd. 22.

- UNGAR E. und BODLÄNDER G. : Ueber die toxischen Wirkungen des Zinns, mit besonderer Berücksichtigung der durch den Gebrauch verzinnter Conservenbüchsen der Gesundheit drohenden Gefahren. Zeitschr. f. Hyg., Bd. 2.
- BEHRING: Ueber Jodoform und Acetylen. Deutsche med. Wochenschr., 20.
- UNGAR E. : Ueber tödtliche Nachwirkung der Chloroforminhalationen. Vierteljahrschr. f. gerichtl. Med., Bd. 47.
- BINZ C. : Ueber die erregenden Wirkungen des Atropins. Deutsche Arch. f. klin. Med., Bd. 41.
- PLANGE O. : Ueber die Wirkung des Cyankaliums auf Art und Grösse der Atmung. Doktordiss. Bonn.
- V. D. HELM A. : Versuche über einige arzneiliche Erregungsmittel. Doktordiss. Bonn.
- BEHRING : Der antiseptische Werth der Silberlösungen und Behandlung von Milzbrand mit Silberlösungen Deutsche med. Wochenschr., 37 u. 38.
- BODLÄNDER G. : Die Wasserausscheidung durch die menschliche Haut nach Aufnahme von Weingeist. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 13.

### 1888.

- BEHRING E. : Ueber die Ursache der Immunität der Ratten gegen Milzbrand. Centralbl. f. klin. Med., 38.
- BINZ C. : Toxikologisches über Hydroxylamin. Virchow's Arch., Bd. 113.
- BEHRING : Ueber Quecksilbersublimat in eiweisshaltigen Flüssigkeiten. Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenk., 1.
- HERMANS F. : Untersuchungen über den Einfluss des Moschus auf Thiere. Doktordiss. Bonn.
- BEHRING: Cadaverin, Jodoform und Eiterung. Deutsche med. Wochenschr.
- Zur Kenntniss der physiologischen und der toxischen Wirkungen des Pentamethyldiamins (Cadaverin L. BRIEGER). Ebd.
  - Ueber den antiseptischen Werth des Creolins u. Bemerkungen über die Giftwirkungen antiseptischer Mittel. Deutsche militärärztl. Zeitschr., S. 338.

### 1889.

- KOCHS W. : Eine neue Beleuchtungsmethode mittelst eigentümlich geformter Glaskörper. Arch. f. mikroskop. Anat. Bd. 32.
- GEPPERT J. : Ueber das Wesen der Blausäurevergiftung. Berlin. Hirschwald.
- OTTERBEIN J. : Toxikologische Untersuchungen über Oxalsäure. Doktordiss. Bonn.

- SCHUBERT C. : Experimentelle Beiträge zur Toxikologie des Phosphors u. des Arseniks. Doktordiss. Bonn.
- BINZ C. : Das Santonin als Krampfgift. Eine Richtigstellung. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak., Bd. 25.
- KNIFFLER O. : Jodoform zur innern Anwendung. Doktordiss. Bonn.
- GRAESER C. : Experimentelle Untersuchungen über Syzygium Jambolanum gegen künstlichen Diabetes. Centralbl. f. klin. Med. 28.
- GEPPERT J. : Zur Lehre von den Antiseptics. Eine Experimentaluntersuchung. Berl. klin. Wochenschr., 36.
- OBERDÖRFFER H. J. : Ueber die Einwirkung des Ozons auf Bakterien. Doktordiss. Bonn.
- STOMMEL P. : Zur Lehre von der fettigen Entartung nach Chloroformeinathmungen. (Unter Ungar's Leitung.) Doktordiss. Bonn.
- BINZ C. : Narkotische Wirkungen von Hydroxylamin und Natriumnitrit. Virchow's Arch., Bd. 118.

## 1890.

- BINZ C. : Beitrag zur Toxikologie des Coffeins. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 28.
- Umwandlung des Bromoforms im Warmblüter. Dasselbst Bd. 28.
  - Zur Geschichte der Pharmakologie in Deutschland. Erweiterter Vortrag zur Eröffnung des neuen Instituts an 22 April, Klinisches Jahrbuch. Berlin, Bd. 2.
- GEPPEET J. : Ueber desinficirende Mittel und Methoden. Berliner klin. Wochenschr., 11.
- KOCHS W. : Die Continuität der Lebensvorgänge. Biolog. Centralblatt, 10.
- PETERS A. : Die Resorption von Jodkalium in Salbenform. Centralbl. für klin. Med., 51.
- HEINZ W. : Die Grösse der Atmung unter dem Einfluss einiger wichtiger Arzneistoffe. Doktordiss. Bonn.
- MEIER E. : Ueber den Einfluss starker Desinficienten auf Milzbrandsporen. Doktordiss. Bonn.
- WILLACH J. : Die Wirkung des Chloralamids bei wiederholter Darreichung auf die inneren Organe. Doktordiss. Bonn. (Ungar.)
- KLINGEMANN F. : Die Löslichkeit des Jodoforms in Olivenöl. Centralbl. f. Chirurgie, 32, 1891.
- BINZ C. : Der Weingeist als Arzneimittel. Centralbl. f. klin. Med., 1.
- Das Chinin und die Malariaamöbe. Eine Erwiderung an Hrn. Prof. A. LAVERAN in Paris. Berl. klin. Wochenschr., 43.

## 1891.

- KLINGEMANN F. : Der Uebergang des Alkohols in die Milch. Virchow's Arch., 126.
- GEPPERT J. : Die Wirkung des Sublimats auf Milzbrandsporen. Deutsche med. Wochenschr., 37.
- Zur Desinfektionsfrage. Deutsche med. Wochenschr., 25—27.
- BINZ C. : Der Antagonismus zwischen Morphin und Atropin. Centralbl. f. klin. Med. 51.
- BREUER L. : Subcutane Eingiessungen von Wasser und Chlornatrium gegen centrale Lähmung. Doktordiss. Bonn.
- WOLFF O. : Ueber fettige Entartung der Organe nach Chloralhydrat. Doktordiss. Bonn. (Ungar.)
- GERHARDI W. : Ueber fettige Entartung nach Bromoform. Doktordiss. Bonn. (Ungar.)
- BINZ C. : Das Chinin als Protoplasmagift Eine Correctur Th. W. ENGELMANS. Virchow's Arch., Bd. 125.

## 1892.

- BINZ C. : Allgemeine Behandlung der Vergiftungen. Aus dem Handb. d. spec. Path. u. Therapie von Penzoldt und Stintzing. I.
- Morphin und Atropin. Centralbl. f. klin. Med. 5.
- VOLLMER E. : Versuche über die Wirkung von Morphin und Atropin auf die Atmung. Arch. f. exper. Path. und Pharmak., Bd. 30.

## 1893.

- VOLLMER E. : Ueber die Wirkung des Brillenschlangengiftes. Dasselbst 31.
- BINZ C. : Das arsenhaltige Mineralwasser von Roncegno in Südtirol. Berl. klin. Wochenschr., 15.
- HEERLEIN W. : Das Coffein und das Kaffeedestillat. Pflüger's Arch. Bd. 52.
- BINZ C. : Drei Fälle von Vergiftung durch Atropin. Ctbl. f. kl. Med., 2.
- SCHMITZ CH. : Untersuchungen über die etwaige Giftigkeit des Aluminiums. Doktordiss. Bonn.
- KRAUTWIG P. : Ueber die Wirkung des Essigäthters. Ctbl. f. kl. Med. 17.
- BINZ C. : Ueber die Wirkung der Salicylsäure auf die Gebärmutter. Berl. klin. Wochenschr., 41. Doktordiss. von H. Heinersdorff. Bonn.
- Die Einschleppung der Syphilis in Europa. Deuts. med. Woch., 44.

## 1894.

- LEVISON A. : Ueber den Einfluss des Atropins auf die Atemgröße. Berl. klin. Wochenschr., 39.

- BINZ C. : Beiträge zur pharmakologischen Kenntniss der Halogene. Arch. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 34.
- SELBACH W. : Ueber länger dauernde Aetheratmungen am Tier. Doktordiss. Bonn. (Ungar.)
- HEGENER H. : Ueber pharmakologisch differente Formen einiger Metalle. Doktordiss. Bonn. (Dreser.)
- DRESER H. : Zur Pharmakologie des Bromäthyls. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 36.
- Ueber ein Additionsproduct von Pyridin mit Monochloraceton. Arch. d. Pharmacie, Bd. 232.
- STÖCK J. : Zur Experimentalkritik der Wanscherschen Narkosemaske. Doktordiss. Bonn. (Dreser.)

### 1895.

- BINZ C. und ZUNTZ N. : Ueber Wirkungen und Verhalten des Nosophens im Tierkörper. Fortschritte d. Med., 13.
- DRESER H. : A contribution to the study of Anaesthesia by ether. John Hopkins Bulletin, Jan. 46.
- REIS W. : Ueber Augenmaassprüfungen unter den Einflusse pharmakologischer Agentien. Doktordiss. Bonn (Dreser.)
- SCHLICHTHAAR P. : Ueber einen neuen Narkoseapparat mit Verwendung dosirter Gemische. Doktordiss. Bonn. (Dreser.)
- BINZ C. : Ein Fall arzneilicher Vergiftung durch Atropin. Berl. klin. Wochenschr., 46.
- Die nervenlähmende Wirkung des Phenylhydroxylamins. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 36
- Die Oxydation der arsenigen Säure durch Organsäfte. Daselbst, Bd. 36.
- HENNICKE W. : Vergleichende Untersuchungen über die Gefährlichkeit der gebräuchlichen Inhalations-Anästhetica. Doktord. Bonn. (Dreser.)

### 1896.

- BINZ C. : Die Wirkung übergrosser Gaben Atropin auf die Atmung. Berl. klin. Wochenschr., 40.
- Der Aether gegen den Schmerz. (Geschichtliche Darstellung der Entdeckung der Narkose). Ein 50jähriges Jubiläum. Stuttg., Deutsche Verlagsanstalt.
- GIESLER TH. : Zur Casuistik und Aetiologie der sogenannten Vanillevergiftungen. Doktordiss. Bonn.

## 1897.

- BINZ C. : Die Reduction der Arsensäure durch Organsäfte. Arch. f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 38.
- WILMANN C. : Der Weingeist als Erreger der Nervencentren. Pflüger's Arch., Bd. 46.
- BINZ C. : Der Weingeist als arzneiliches Erregungsmittel. Berl. klin. Wochenschr., 11.
- VOGEL G. : Untersuchungen über die Wirkung einiger Säureäther. Pflüger's Arch., Bd. 67.
- BINZ C. : Ueber die Behandlung der Frostbeulen. Zeitschr. f. prakt. Aerzte, 19.
- Ueber Recept-Sünden und ihre Folgen. Berl. klin. Wochenschr., 48.
- Allgemeine Behandlung der Vergiftungen. In der 2. Aufl. der Speciellen Therapie von Penzoldt und Stintzing.

## 1898.

- BINZ C. : Ueber die Wirkung des Chinins auf die Leukocyten. Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérapie. Bd. 4.
- GEPPERT J. : Zur Methodik der Gasanalyse und Blutauspumpung. Pflüger's Arch., Bd. 69.
- WEISSENFELD J. : Der Wein als Erregungsmittel. Pflüger's Arch., Bd. 71.
- STURSBURG H. : Die Wirkung einiger Abkömmlinge des Morphins auf die Atmung. Arch. intern. de Pharmacodyn. et de Thérapie, Bd. 4.
- BINZ C. und LAAR C. : Die Oxydation der arsenigen Säure im Organismus. Arch. f. exper. Path. und Pharmak., Bd. 41.
- VOGEL G. : Ist die unversehrte Haut durchgängig für Arsenik? Arch. internat. de Pharmacodyn. et de Thérap., Bd. 5.

## 1899.

- BINZ C. : Recept-Sünden und ihre Folgen. 2. Aufl. Berlin. Hirschwald.
- Die Genfer Convention zum Schutze der Verwundeten und Kranken im Kriege. Deutsche med. Wochenschr., 14 und 15.
- VOGEL G. : Ueber die Durchgängigkeit der unversehrten Haut des Warmblüters. Virchow's Arch., Bd. 156.
- WENDELSTADT H. : Ueber die Wirkung des Weingeistes auf die Atmung des Menschen. Pflüger's Arch., Bd. 76.
- GEPPERT J. : Eine neue Narkosenmethode. Dtsche. med. Wochens. 27-29.
- WAHL FR. : Ueber den Gehalt des Tabakrauches an Kohlenoxyd. Pflüger's Arch., Bd. 79. Doktordiss. Bonn.

## 1900.

- ARCHANGELSKY C. TH. : Die Wirkung des Destillats von Kaffee und von Thee auf Atmung und Herz. Arch. int. de Pharmac. et de Thér., Bd. 7.



- BINZ A. und PREUSS L. : Darstellung von Anthranilsäure aus Orthonitro-  
toluol. Zeitschr. f. angewandte Chemie. Heft 16.
- WENDELSTADT H. : Die Phenylschwefelsäure im Harn nach Troponauf-  
nahme. Fortschritte der Medizin., Bd. 18.
- PETERS A. : Konzentrationsveränderungen des Kammerwassers bei Naph-  
thalinkatarakt. Ber. d. Vers. d. Ophtalmolog. Ges. von 1900.

## 1901.

- PETERS A. : Weitere Beiträge zur Pathologie der Linse. Klin. Monatsbl.  
für Augenheilkunde, 39.
- BINZ C. : Chinin im Unterleibstypus. Therapie der Gegenwart, 2.  
— Der Gehalt der Eisenwässer an gelöstem Eisen Dtsche Wochens., 14.
- WENDELSTADT H. : Ueber Knochenregeneration. Arch. f. mikr. Anat.,  
Bd. 57.
- BINZ C. : Zur Methode der Klarlegung der Avogadroschen Regel. Ber.  
der Niederrhein. Ges. f. Natur- und Heilkunde., 15 Juli.
- GERLINGER P. : Gasometrische Bestimmung von Nitriten im Harn Zeit-  
schrift f. angewandte Chemie, 50.
- WENDELSTADT H. : Ueber einen Antikörper gegen Blutegelextract. Arch.  
internat. de Pharmacodyn. et de Thérap., Bd 9.
- BINZ C. und GERLINGER P. : Die Reduction des Natriumnitrats in Tier-  
körper. Dasselbst Bd. 9.
- BINZ C. : Die Anwendung der Arzneimittel im Anfange des 20 Jahrhun-  
derts. Deutsche Klinik (v. Leyden u. F. Klemperer), Berlin, Bd. 1.

## 1902.

- GERLINGER P. : Bestimmung des freien Phosphors im Phosphoröl.  
Centralbl. f. innere Med. 14.  
— Demonstration der Zersetzung des Chloroforms im Gaslicht. Arch.  
f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 47.
- KEMP H. : Ueber die Wirkungen des Amidoorexins. Doktordiss. Bonn.
- WENDELSTADT H. : Ueber die Vielheit der Amboceptoren und Comple-  
mente bei Hämolyse. Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. 31.
- VOGEL K. : Beiträge zur Frage der peritonäalen Adhäsionen (unter Ein-  
wirkung von Physostigmin). Dtsche. Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 63.
- JUNGBLUTH G. : Experimentelle Untersuchungen über den Einfluss des  
Alkohols auf das putride Fieber. Doktordiss. Bonn.
- SCHUMACHER TH. : Ueber ein auch in toxikologischer Hinsicht interes-  
santes Verhalten des Cyankaliums. Zeitschr. f. Untersuchung der  
Nahrungs- und Genussmittel. Heft. 21.

## 1903.

- BINZ C. : Ueber den Alkohol als Arzneimittel gemäss den Ergebnissen des letzten Jahrzehnts. Vortrag gehalten in der Hufelandschen Gesellschaft zu Berlin. Berlin. klin. Wochenschr. 3 und 4.
- TEWILDT F. : Ueber den Einfluss körperlicher Bewegungen auf die Pulszahl bei Gesunden. Pflüger's Arch. Bd. 98. Doktordiss. Bonn.
- BINZ C. : Ueber die Seekrankheit. Centralbl. f. innere Med., 9.  
— Für eine deutsche Reichsarzneitaxe. Deuts. med. Wochenschr., 23.
- WENDELSTADT II : Ueber die Einwirkung von Glykogen auf hämolytische Vorgänge. Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. 35.
- BINZ C. : Zum chemischen Nachweis des Digitalins. Arch. internat. de Pharmacod. et de Thérap., Bd. 12.

## 1904.

- WALTER A. : Quantitative Analyse des Mineralwassers von Kara-Hissari Sahib (Die Veröffentlichung erfolgt in dem türkischen amtlichen Bericht.)
- BINZ C. : Ueber das Entstehen der Seekrankheit. Ctrbl. f. innere Med., 11.
- BACHEM K. : Untersuchungen über die Giftigkeit des Phosphoresquisulfids. Doktordiss. Bonn.
- BINZ C. : Nachträgliches über Valerius Cordus und den Aethyläther. Centralbl. f. Gynäkologie, 13.
- WENDELSTADT II. : Ueber Regeneration von Knochen und Knorpel. Arch. f. mikros-Anat., Bd. 63.
- FELLMER T. : Ueber die Giftigkeit des Aalserums. Jahresber. des Rheinischen Fischereivereins. Bonn.
- BERTRAM H. : Roach's seasickness Draught. Quantitativ analysirt. Pharmaceutische Zeitung, 62.
- WENDELSTADT II. : Malachitgrün gegen Trypanosomen. Deutsche med. Wochenschr., 47.

## 1905.

- BINZ C. : Zur therapeutischen Anwendung des Nitroglycerins. Therapie der Gegenwart, Februar.
- BERTRAM H. : Zur Therapie d. Bronchialasthmas. Centralbl. f. innere Med., 5.
- SCHMIZ C. : Zur Geschichte der künstlich erzeugten örtlichen Gefühls lähmung. Doktordiss. Bonn.
- WILDENRATH R. : Untersuchungen über die Grenzen der Giftigkeit des Natriumsulfits. Doktordiss. Bonn.

M. KOCHMANN. (*Gand.*)

AUS DEM INSTITUTE FÜR PHARMAKOLOGIE UND PHYSIOLOGISCHE CHEMIE  
ZU ROSTOCK I. M. (DIR. R. KOBERT.)

## Ueber den direkten Einfluss verschiedener Substanzen auf das Herz.

VON

Dr. MED. KAKOWSKI,  
prakt. Arzt in Kiew.

Der Anfang der nachstehenden Arbeit ist schon im Jahre 1903 fertig geworden und 1904 als Dissertation<sup>(1)</sup> in Dorpat russisch erschienen. Der Krieg hat den Abdruck dieser Fortsetzung leider bisher verhindert.

Beim Studium der physiologischen Wirkung auf Tiere irgend einer Substanz darf niemals behauptet werden, dass die beobachteten Veränderungen der Herztätigkeit die Folge der direkten Einwirkung dieser Substanz auf das Herz sei: die Tätigkeit des Herzens steht in einem so innigen Zusammenhang mit der der anderen Organe des Körpers, dass diese oder jene Veränderungen in der Herztätigkeit erst sekundär auftreten können im Anschluss an die gestörte Funktion anderer Organe. Die Schlüsse aus solchen Versuchen und die wissenschaftliche Bedeutung derselben sind deshalb nicht immer unanfechtbar.

Um jeden indirekten Einfluss der Substanz auf das Herz zu beseitigen, habe ich meine Versuche am aus dem Organismus ausgeschnittenen Herzen angestellt, am Herzen also, auf welches die übrigen Organe und Gewebe des Körpers keinen Einfluss ausüben konnten; ich ernährte es

---

(1) *Ueber den Einfluss einiger Substanzen auf das ausgeschnittene Herz der Kalt- und Warmblüter.* Inaugural-Dissertation. Jurjew, 1904.

künstlich mit einer künstlichen blutfreien Salzlösung. Die Durchströmungsapparate von WILLIAMS und von LANGENDORFF und die Speiseflüssigkeiten von RINGER und LOCKE geben die Möglichkeit, eine ziemlich genügende Tätigkeit eines ausgeschnittenen Herzens der Kalt- und Warmblüter eine zeitlang ausserhalb des Körpers zu unterhalten, und gestatten somit das Studium des direkten Einflusses einer beliebigen Substanz auf das Herz.

Weil die Technik der von mir am ausgeschnittenen Herzen angestellten Versuche schon früher mit Angabe der hierzu gehörigen Litteratur mehrfach und auch in meiner russischen Schrift beschrieben wurde, will ich mich hier mit kurzen Bemerkungen über die Einrichtung der angewandten Apparate begnügen.

### A. Der Froschherzapparat.

Alle Versuche am ausgeschnittenen Froschherzen wurden von mir angestellt mit Hilfe eines veränderten WILLIAMS'schen Apparates, wie er in Tafel I, Fig. 1, in  $\frac{1}{3}$  seiner natürlichen Grösse ungefähr, abgebildet ist. Dieser Apparat besteht aus zwei kugelförmigen gläsernen Behältern, jeder von 50 ccm. Inhalt. Eins derselben ( $p_1$ ) ist für die Speiseflüssigkeit, gemischt mit der zu untersuchenden Substanz bestimmt, der andere ( $p_2$ ) für die normale Nährflüssigkeit. Diese Reservoirs sind oben und unten mit enghalsigen Oeffnungen versehen; die oberen Oeffnungen dienen zum Eingiessen der Flüssigkeiten und zur Befestigung der Behälter am Stativ, die unteren zum Ableiten der Flüssigkeiten zum Herzen. Zu diesem Zweck werden Gummischläuche  $m_1$  und  $m_2$  aufgesetzt.

Die letzteren haben noch Klemmvorrichtungen ( $z_1$  und  $z_2$ ), welche die Regulierung des Flüssigkeitseinflusses in gewünschtem Masse ermöglichen. Die Gummischläuche  $m_1$  und  $m_2$  sind mit ihren unteren Enden mittelst der Seitenzweige eines kreuzförmigen gläsernen Röhrchens (+) verbunden. Das obere Ende dieses Röhrchens ist zugestöpselt, das untere steht mittelst eines Gummiröhrchens ( $m_3$ ) mit dem oberen Ende einer gläsernen Röhre ( $C_1$ ) in Verbindung.

In diesem Röhrchen befindet sich mit dem scharfen Ende nach oben gerichtet ein sehr leichtes mit Luft gefülltes eiförmiges Ventil ( $n_1$ ). Dieses Ventil, indem es sich emporhebt, schliesst vollständig die obere Oeffnung der Röhre  $C_1$ , weil die äussere Oberfläche des Ventils und die innere des verengten oberen Endes der Röhre sorgfältigst eingeschliffen sind und der Grösse nach sehr gut an einander passen. Ein Gummischlauch  $m_4$  verbindet das untere verengte Ende der Röhre  $C_1$  mit dem oberen linken Ende der gabelförmigen metallischen Kanüle  $K_1$ . Auf das untere Ende dieser Kanüle,

die dank einer kleinen Scheidewand, zwei Gänge hat<sup>(1)</sup>, wird fest angeschmiegt eine speziell dazu eingerichtete metallische Hülse (T). Diese trägt zu beiden Seiten kleine Fortsätze zur Befestigung der Ligatur und unten ein nach vorn gebogenes mit feinsten Einschnitten versehenes, am Ende schräg abgeschnittenes, dünnes metallisches Röhrchen, welches in den Ventrikel des zu untersuchenden Herzers (C) eingeführt werden kann. Ein Gummiröhrchen  $m_5$  verbindet das obere rechte Ende der Kanüle (K) mit dem unteren Ende der gläsernen Röhre ( $C_2$ ). Im Innern dieser Röhre befindet sich ein mit der Spitze nach unten gerichtetes eiförmiges Ventil  $m_2$ . Dieses Ventil enthält ein Tröpfchen Quecksilber und befindet sich deshalb immer an der unteren Oeffnung der Röhre  $C_2$  und schliesst diese zu, dank der entsprechenden Grösse und gut eingeschliffenen äusseren Oberfläche.  $C_2$  und  $C_1$  bestehen aus zwei fest in einander greifenden Röhrchen<sup>(2)</sup>, was die Ventile herauszunehmen und zu reinigen ermöglicht. Das obere Ende der Röhre  $C_2$  ist mittelst eines Gummiröhrchens  $m_6$  mit einem unter scharfem Winkel gebogenen gläsernen Röhrchen verbunden und dient zum Ableiten der durch das Herz geströmten Flüssigkeit in einen Cylinder. Die Gummischläuche  $m_1$ ,  $m_2$  und  $m_6$  müssen lang genug sein, damit es bequem wird, die Reservoirs und den Cylinder zu heben und herunterzulassen.

Dieser Apparat wird an ein metallisches Stativ befestigt, an dessen unterem Ende auf einem metallischen Teller unter dem Herzen sich ein Schälchen befindet zur Aufnahme der etwa vom Herzen tröpfelnden Flüssigkeit. Es gehört noch zum Apparat ein gläserner in Zehntel geteilter Cylinder von 10—15 c.c. Inhalt. Derselbe wird auf eine solche Unterlage gestellt, die ihm eine Verschiebung und eine Fixation auf einer beliebigen Höhe mittelst einer Schraube gestattet.

Die *Füllung des Apparates* mit der Flüssigkeit wird folgendermassen ausgeführt: die Klemmen werden lose gemacht, auf das untere Ende der gabelförmigen Kanüle (K) wird ein blinder Gummischlauch aufgesetzt und das gebogene Glasröhrchen in ein niedriges, neben dem Apparate auf dem Tisch stehendes Gefäss eingeführt; dann wird die Speiseflüssigkeit in die Behälter eingegossen. Diese Flüssigkeit geht durch die Schläuche  $m_1$ ,  $m_2$  in die Röhre +, indem sie die Luft vor sich hertreibt, die man unbedingt durch das obere Ende des kreuzförmigen Röhrchens (+) den

(1) Die Richtung dieser Gänge zeigt Fig. 1.

(2) Diese beiden gläsernen zusammensetzbaren Röhrchen werden mit Draht an ein Brettchen befestigt, welches man auf dem Gestell hin und her schieben und auf einer beliebigen Höhe mit einer Schraube fixieren kann.

Stöpsel öffnend herauslassen muss. Dann geht die Flüssigkeit infolge der Schwerkraft durch die Röhren  $m_3$ ,  $C_1$ ,  $m_4$ ,  $K$ , das blinde Gummiröhrchen, den rechten Gang der Kanüle  $K$ ,  $m_5$ ,  $C_2$ ,  $m_6$  und endlich von hier in das Gefäss. Wenn somit der Apparat mit der Nähflüssigkeit gefüllt und gänzlich von Luft befreit ist, nimmt man das ableitende Ende und hebt es hoch und führt das End-Röhrchen in den Messcylinder ein. Wenn man statt des blinden Gummischlauchs, die Hülse ( $T$ ) mit dem ausgeschnittenen Herzen ( $C$ ) auf die Kanüle  $K$  aufsetzt, so wird der Flüssigkeitsstrom dieselbe Richtung einnehmen. Bei der diastolischen Erweiterung des Herzens schliesst das Ventil  $n_2$  die Oeffnung des Röhrchens  $C_2$  unten fest, und infolgedessen füllt sich das Herz mit der Flüssigkeit durch den linken Gang der Kanüle  $K$ . Bei systolischer Kontraktion des Herzens schliesst schnell das Ventil  $n_1$ , weil es leichter als die Flüssigkeit ist, die obere Oeffnung der Röhre  $C_1$ ; das Herz kann sich also nur durch den rechten Gang der gabelförmigen Kanüle entleeren; das Ventil  $n_2$  wird dabei gehoben und infolge der Kontraktionsenergie des Herzens bleibt die untere Oeffnung der Röhre  $C_2$  während der ganzen Systole offen. Die Klemmen gestatten der Flüssigkeit aus dem einen oder anderen Behälter auszufließen. Nachdem das Reservoir  $P$  mit dem Gemisch der Ernährungsflüssigkeit und der zu untersuchenden Substanz gefüllt und nachdem die Klemme  $Z_2$  zugeedrückt, die Klemme  $Z_1$  aber gelockert worden ist, beobachtet man die Wirkung dieser Substanz auf das ausgeschnittene Herz.

Um die Tätigkeit des Herzens zu unterhalten, wurde von mir die unwesentlich veränderte RINGER'sche Lösung angewandt ( $\text{NaCl} = 0,66 + \text{CaCl}_2 = 0,015 + \text{KCl} = 0,01 + \text{NaHCO}_3 = 0,01 + 100 \text{ c.c. Aq. dest.}$ ), die weder mit Sauerstoff gesättigt war, noch irgend welche Beimengungen enthielt; nur sehr selten wurde zu dieser Flüssigkeit Blut beigemischt, was bei der Beschreibung des betreffenden Versuches erwähnt wird. Alle Versuche wurden bei gewöhnlicher Zimmertemperatur angestellt ohne spezielles Erwärmen oder Erkalten der Nähflüssigkeit; deshalb erwähne ich auch nicht die Temperatur bei der Schilderung meiner Versuche.

Die Herzen für die Versuche wurden von den grünen, essbaren, offenbar völlig gesunden Wasserfröschen (*Rana esculenta* L.) von durchschnittlich 32 Gramm Gewicht entnommen. Die Technik des Ausschneidens des Herzens will ich ausführlich nicht besprechen, möchte nur bemerken, dass ich für besser hielt, die Herzkanüle direkt in den Ventrikel durch einen der beiden Arterienstämme einzuführen und dann möglichst weit vom Herzen eine Ligatur en masse auf die Kanüle sammt allen oberhalb des Herzens gelegenen Gefässen (die beiden Arterienstämme und

die beiden oberen Hohlvenen) anzulegen und die Enden des Fadens an die Querfortsätze der Hülse zu befestigen; die andere Ligatur kommt auf die untere Hohlvene und die Lebervene dicht an der Leber (es ist noch besser ein Stückchen Leber in die Ligatur mit zu nehmen), und die dritte Ligatur auf die hinter dem Herzen gelegenen Lungenvenen. Bei dieser Art der Anlegung der Ligaturen wird nur die Klappenfunktion gestört, im übrigen bleibt das Herz völlig intakt und die Bedingung seiner Tätigkeit nähert sich der Norm. Die Hauptsache — keine Ligatur auf das Herz selbst!

Die qualitativen und die quantitativen Veränderungen der Herztätigkeit (die Verlängerung oder Verkürzung der Systole oder der Diastole, die Arrhythmie, die Peristaltik etc.) ist mit dem Auge direkt beobachtet und ausführlich im Protokoll eingetragen (in der Rubrik der Bemerkungen) und mit den Buchstaben P und Q angedeutet. Mit dem lateinischen Buchstaben P (Pulsatio) bezeichne ich die Zahl der Herzkontraktionen in 1 Minute; mit dem Buchstaben Q (Quantum) die Menge der vom ausgeschnittenen Herzen pro Min. nach aussen entleerten Flüssigkeit, die mit einem Messzylinder bestimmt wurde. Mit dem Versuch wurde erst dann angefangen, wenn sich eine gleichmässige Herztätigkeit herstellte. Die zu untersuchende Substanz wurde in ganz genau bestimmter Konzentration zu der ihrer Menge nach ebenfalls bestimmten Ringerlösung hinzugefügt und in das zweite Reservoir des Apparates eingegossen, dessen ableitendes Röhrechen bis jetzt bis zur völligen Undurchgängigkeit mit der Klemme zgedrückt war.

Indem diese zweite Klemme etwas lose gemacht, die erste dagegen fest zugeschraubt wird, wird ein Strom der zu untersuchenden Substanz durch das ausgeschnittene Herz erzielt.

Um die Ursachen der nach verschiedenen Substanzen beobachteten Verlangsamung der Herzkontraktionen erklären zu können, benutzte ich gewöhnlich das Atropin, welches bekanntlich eine Lähmung des intrakardialen Hemmungsapparates hervorruft. Fast immer wurde das Atropin zu dem durch das Herz strömenden Gemisch der Speiseflüssigkeit mit der zu untersuchenden Substanzen hinzugethan; sehr selten wurde es äusserlich angewandt; mitunter wurde das Herz vorher atropinisiert. Wenn das Atropin die Verlangsamung nicht beseitigt, so beweist es, dass diese Verlangsamung nicht von der Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates abhängig ist, sondern von einer anderen Ursache.

Vor wie nach dem Versuche wurde der Apparat sorgfältig gereinigt.



## B. Der Apparat für das Herz der Warmblüter.

Alle Versuche am ausgeschnittenen Herzen der Warmblüter habe ich mit Hilfe des LANGENDORFF'schen *vervollkommenen Apparates*, schematisch in Tafel I, Fig. 2. abgebildet, angestellt. Das Prinzip dieses einfachen und sehr bequemen Apparates besteht darin, dass aus den Behältern, die in einem erwärmten Wasserbad sich befinden, die Speiseflüssigkeit unter dem vermutlichen Blutdruck durch die Aorta nach dem Herzen fließt und infolge des Schlusses der Aortenklappen durch die Kranzarterien und Venen nach dem rechten Vorhof und von da in ein untergestelltes Gefäß. Die Ventrikel des ausgeschnittenen Herzens und der linke Vorhof bleiben von Flüssigkeit frei; deshalb hebt und senkt sich das Herz während der Pulsation, d. h. es wird länger und kürzer, aber nicht breiter. Das Herz befindet sich in einer feuchten, warmen Kammer und ist mit einer Registriervorrichtung in Verbindung gebracht. Der Apparat, den ich benutzte, besteht aus folgenden Teilen (s. Fig. 2) :

1. DAS WASSERBAD. — Die wichtigsten Teile des Apparates befinden sich in einem viereckigen Wasserbad<sup>(1)</sup>, welches aus einem Zinkkasten besteht, der aussen zur Verminderung der Wärmeabgabe mit Asbest belegt ist. Unten am Boden hat das Wasserbad einen Hahn (7) für den Abfluss des Wassers und an den Ecken vier eiserne Stangen, deren Höhe die Benutzung von Gasbrennern zum Erwärmen des Wassers im Wasserbade gestattet. Die Temperatur des Wassers wird mit einem im Bade befindlichen Thermometer bestimmt und mittelst eines Thermoregulators auf einer bestimmten Höhe erhalten.

2. DIE KAMMER FÜR DAS HERZ. — In der Mitte der vorderen Wandung des Wasserbades befindet sich ein Ausschnitt, der etwa die Hälfte dieser Wand einnimmt. In diesen Ausschnitt wird von oben nach unten durch Falze eine Glasscheibe (8) eingeschoben, die die Möglichkeit giebt, das Innere des Rezipienten zu beobachten (das Fenster des Rezipienten). Der letztere hat die Form eines metallischen unten zugespitzten Zylinders, dessen vorderes Drittel senkrecht abgeschnitten ist. Die dadurch gebildeten senkrechten Ränder werden mit den Rändern des Ausschnittes in der vorderen Wand des Wasserbades verlötet (2). Oben wird die Kammer mit einer Glimmerplatte bedeckt. Das erwärmte Wasser des Wasserbades kommt also fast mit dem ganzen Boden in Berührung (eine kleine Oeffnung unten ausgenommen) und mit  $\frac{2}{3}$  der Seitenoberfläche der

(1) Uebrigens kann die Nährflüssigkeit in den rechten Ventrikel noch gelangen, niemals aber in den linken Vorhof und Ventrikel. ●



Kammer und unterhält somit die Temperatur auf einer bestimmten Höhe. Um besser erwärmen zu können, macht man am besten die seitliche metallische Wandung der Kammer wellig gebogen. Die Temperatur des Rezipienten wird mit einem speziellen kleinen Thermometer bestimmt (15).

3. DIE RESERVOIRE. — Die Behälter für die Speiseflüssigkeit stellen zwei fast zylindrische gläserne Gefäße (3) dar, die an einem speziellen eisernen Rahmen von kubischer Gestalt befestigt sind. Sie befinden sich am entgegengesetzten Ende vom Herzrezipienten im hinteren Drittel des Wasserbades und auf einer solchen Höhe, dass sie fast bis zum Hals, um die Abkühlung zu vermeiden, im Wasser des Wasserbades eingesenkt sind. Oben sind die Behälter fest mit Kautschuckstöpseln, die ungefähr in der Mitte zwei Oeffnungen haben, verschlossen. In jeden der Behälter ist ein langer zylindrischer gläserner Trichter mit einem gewöhnlichen Hahn und langer Röhre, die bis zum Boden des Reservoirs reicht (9), eingefügt; er dient zum Eingiessen der Flüssigkeit in das Reservoir. In die andere Oeffnung ist dicht eine kurze gläserne Röhre eingefügt mit einem langen Hahn, der zwei etwa solche Gänge hat ———λ (10). Durch den langen Gang kann man das Gas aus dem Reservoir entfernen und somit den Druck dem atmosphärischen gleich machen; der senkrechte kurze Gang verbindet mittelst eines Gummirohrs das Reservoir mit dem Gasometer und erlaubt somit den Druck im Behälter bis zu einer beliebigen Höhe zu erhöhen. Unten sind die Reservoirs mit unter rechtem Winkel gebogenem Glasröhrchen versehen, die mittelst Gummiröhrchen mit einer T-förmigen Röhre (11) verbunden sind. Diese letztere hat am Orte der Röhrenkreuzung einen Hahn, der 3 Gänge (12) hat, die sich unter rechtem Winkel mit einander verbinden. Dieser Hahn ermöglicht die Flüssigkeit herauszulassen entweder aus einem der Behälter, oder aus beiden gleichzeitig, oder aus einem in den anderen, oder den Flüssigkeitsstrom zu unterbrechen. Der lange Schenkel des T-förmigen Röhrchens verbindet die Anschlusskanüle mit den Reservoirs. Zwischen ihnen befindet sich eine Gummiröhre mit einer Schraubklemme zur Regulierung des Flüssigkeitsstromes (13).

4. DIE ANSCHLUSSKANÜLE. — Diese Kanüle verbindet den Apparat mit dem ausgeschnittenen Herzen und besteht aus zwei unter rechten Winkeln T-förmig verbundenen gläsernen Röhren (4). Die horizontale lange Röhre dient zur Verbindung mit den Behältern und zur Befestigung der ganzen Kanüle an der gebogenen metallischen Wand des Rezipienten. Der obere Schenkel der kurzen senkrechten Röhre trägt einen im Innern

gut ausgeschliffenen Metallaufsatz, in welchen ein entsprechend gestalteter, leicht herausnehmbarer, gut eingeschliffener Metallstopfen hineinpasst. Diesen Stopfen durchbohrt in der Mitte ein Quecksilberthermometer (14), welches so tief heruntergeschoben wird bis die Quecksilberspindel die Mündung der langen zuführenden horizontalen Kanüle erreicht. Nur dann wird es die Temperatur der Speisungsflüssigkeit vor dem Eintritt in die Koronargefäße angeben können. Der untere Schenkel der kurzen vertikalen Röhre trägt am Ende einen metallischen Aufsatz, der mit Gewinde auf der äusseren Oberfläche versehen ist. Auf diesen Aufsatz wird eingeschraubt ein metallisches Hütchen mit der eingefassten gläsernen Aortenkanüle an die das ausgeschnittene Herz eines warmblütigen Tieres befestigt wird. Zur besseren Festigung der gläsernen Aortenkanüle wird auf diese ein Gummikonus aufgesetzt, der beim Einschrauben des Hütchens von oben, unten und seitlich fest zgedrückt wird und somit die Kanüle umfasst. Die aus dem Herzen ausfliessende Flüssigkeit wird in einem untergestülten Gefäss aufgefangen und nach c.c. gemessen.

5. DAS GASOMETER. — Um den Druck auf einer bestimmten Höhe zu unterhalten benutzt man ein Gasometer, das aus einem mit Sauerstoff gefüllten eisernen Zylinder besteht und mit einer Bleiröhre mit der Wasserleitung in Verbindung gebracht wird. Ein Gummiröhrchen geht vom Gasometer zu einem hohlen kubischen Gefäss (16), welches mit 4 unter sich kommunizierenden metallischen Röhren, die in Gummiröhren übergehen, versehen ist. Eine der Röhren stellt das Gefäss in Verbindung mit einem Quecksilbermanometer zwei Röhren verbinden mit den Behältern und die vierte mit dem Gasometer. Folglich zeigt das Manometer denjenigen Druck des Sauerstoffs, der im Gasometer und in beiden Behältern herrscht. Um den Druck konstant zu erhalten richtet man den Zufluss des Wassers aus der Wasserleitung in das Gasometer entsprechend dem Abflusse der Flüssigkeit aus den Behältern ein.

6. DIE REGISTRIERVORRICHTUNG FÜR DIE HERZTÄTIGKEIT. — Ausser der unmittelbaren Beobachtung mit dem Auge wird gewöhnlich noch die Kurve der Herzkontraktion aufgenommen. Es wird zu diesem Zweck gewöhnlich an der Spitze des Herzens ein Faden, mittelst eines Häckchens oder leichter 8-förmiger stählerner Zänglein mit allerfeinsten Zähnchen angebracht. Mit dem unteren Ende wird der Faden durch ein kleines Häckchen mit einem Aluminiumhebel einer Aufnahmekapsel verbunden (6). Mit Hilfe eines speziellen Schraubensystems wird die letztere am Apparate befestigt und mit ihrer elastischen feinen Membran nach unten horizontal gerichtet. Ein Gummiröhrchen verbindet die obere metallische Oberfläche

der Kapsel mit der Höhlung einer zweiten Kapsel. Die senkrecht gestellte elastische Membran dieser zweiten Kapsel trägt eine leichte dünne Feder, die auf einer berussten Oberfläche einer sich drehenden Trommel schreibt.

Bei jeder Systole zieht das sich kontrahierende Herz den einarmigen Aluminiumhebel nach oben und drückt auf die elastische Membran der Aufnahmekapsel; es bewirkt dadurch einen positiven Druck in ihr und in der zweiten Kapsel, derer membranöse Wandung convex wird. Die Feder wird hierdurch gehoben und schreibt den aufsteigenden Schenkel der Kurve auf; bei der Diastole wird der absteigende Schenkel aufgezeichnet.

**DIE PRÄPARATION DES HERZENS.** — Man benutzt gewöhnlich für die Versuche ein Katzenherz. Die Katze wird chloroformiert, dann an ein gewöhnliches Operationsbrett angebunden; die A. carotis wird aufgesucht, präpariert und eine gebogene gläserne Kanüle in sie eingeführt; man lässt das Blut durch diese Kanüle in eine Porzelschale ausfließen, wo es durch Schlagen mit einem Stäbchen defibriniert wird. Nach dem letzten Atemzug des Tieres wird der Brustkorb und das Perikardium eröffnet und unter die Aorta eine Ligatur untergebracht; dann wird die Aorta eingeschnitten und eine specielle dazu dienende Kanüle eingeführt und die Ligatur angelegt; nun schneidet man das Herz sorgfältig aus, wäscht die Koronargefäße durch die Aortenkanüle mit einer warmen Speiseflüssigkeit von 38°C. aus und setzt das Herz in den Apparat hinein. Mit Kaninchen und Hunden wird ebenso verfahren, nur wird Chloroform für die Narkose nicht angewandt und mitunter überhaupt keine Narkose. Um das Tier vor dem Einfluss des Chloroforms zu schützen, chloroformierte ich gewöhnlich die Tiere nicht, sondern tödtete sie durch Entbluten und dann erst schnitt ich das Herz aus.

Zur Ernährung des Warmblüterherzens benutzte ich gewöhnlich die LOCKE'sche Flüssigkeit, d. h. eine Lösung von Salzen und Traubenzucker, die mit Sauerstoff gesättigt war ( $\text{NaCl}$  0,9 bis 1,0;  $\text{KCl}$  0,025;  $\text{CaCl}_2$  0,02;  $\text{NaHCO}_3$  0,01 bis 0,03, Dextrose 0,1 + Aq. bis dest. 100 c. c. +  $\text{O}_2$ ); mitunter wurde auch ein Gemisch von defibrinirtem Blute des Versuchstieres mit der RINGER'schen oder LOCKE's Flüssigkeit angewandt, was bei der Beschreibung der Versuche erwähnt wird. Die Ernährungsflüssigkeit vor dem Eintritt in die Koronargefäße hatte eine Temperatur von 38°C. und stand unter einem dem Blutdrucke des Tieres entsprechenden Drucke. Weil manche Substanzen verschieden auf Pflanzen- und Fleischfresser wirken, prüfte ich gewöhnlich die zu untersuchende Substanz auf Kaninchen- und Katzenherzen.

Aus praktischen Rücksichten, d. h. um die Versuche den natürlichen Bedingungen der Wirkung der Arzneien ähnlicher zu gestalten, prüfte ich oft meine Substanzen nicht nur auf frische, sondern auch auf abgeschwächte Herzen, was ebenfalls bei der Beschreibung der Versuche erwähnt wird.

Unter dem Ausdruck « ermüdetes Herz » verstehe ich die Abschwächung der Herzstätigkeit nur infolge der Dauer der Pulsation im Apparate. Der Ausdruck « abgeschwächtes Herz » wurde dort gebraucht, wo infolge der Wirkung irgend welcher Substanzen eine künstliche Abschwächung der Herzstätigkeit eingetreten war. Es wurde immer bei der Auswahl dieser Substanzen ein gewisses Ziel verfolgt.

Nur dann, wenn die Herzstätigkeit beständig wurde, fing ich mit dem Versuche an. Die zu untersuchende Substanz, in ganz bestimmtem Verhältnis mit der Speiseflüssigkeit gemischt<sup>(1)</sup>, wurde in das zweite Reservoir des Apparates eingegossen.

Die Bedingungen vor, während und nach dem Durchströmen des Herzens mit einer Lösung der Substanz waren dieselben.

Die Zahl der Kontraktionen des ausgeschnittenen Herzens wurde gesondert für jede Minute gezählt und mit dem lateinischen Buchstaben P (Pulsatio) bezeichnet. Das Quantum der in 1 Minute die Koronargefäße durchströmenden Flüssigkeit wurde mit einem in Kubikcentimetern geteilten gläsernen Cylinder gemessen und mit dem lateinischen Buchstaben Q (Quantum) bezeichnet. Alle qualitativen Veränderungen der Herzstätigkeit wurden direkt mit dem Auge beobachtet und als Ergänzung die Registriervorrichtung zu Hilfe genommen.

Die unten angeführten Beispiele charakterisieren die Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens der Warmblüter vor, während und nach der Einwirkung einer Substanz.

Diese Kurven müssen von links nach rechts gelesen werden, weil sie so aufgenommen wurden.

Ich füge immer hinzu, in welcher Fabrik die zu untersuchende Substanz angefertigt war, weil manchmal dem Namen nach dieselbe Substanz, in verschiedenen Fabriken hergestellt, verschieden auf den Organismus wirkt.

---

(1) Die Zahlen, die diese Verhältnisse angeben, kürze ich bei der Schilderung der Versuche ab; z. B.: « 1 : 10 M. » bedeutet, dass durch das Herz eine Lösung eines Teiles der zu untersuchenden Substanz in 10 Millionen Teilen derjenigen Nährflüssigkeit durchgelassen wurde, welche das Herz vor dem Versuche durchströmte. M : Millionen. T : Tausend.

## I. — DIGITALEIN (MERCK).

A) *Das Froschherz.***Versuch 1.**

Die Lösung des Digitaleins in der Nährflüssigkeit — **1 Teil auf 10 Millionen** — verstärkte zuerst die Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens: das Quantum stieg von 4 auf 7 c.c., die Systole wurde stärker, die Diastole grösser; nach 5 Minuten vom Anfang der Einwirkung des Giftes an trat eine plötzliche Verschlechterung der Herztätigkeit ein: eine reichliche Peristaltik des Ventrikels und eine Arrhythmie, die die Zahlung der Pulsationen verhinderten. Die Pulsation ist stark verlangsamt bis 22 in der Minute ungefähr (normalerweise wurden 50 Pulsationen in 1 Minute wahrgenommen); die Vorhöfe sind stark erweitert. Am Anfang der 8 Minute des Versuches stand das Herz fast still; das Gift wurde infolgedessen entfernt und die normale Nährflüssigkeit eingeführt. Gleich fing das Herz an sehr gut zu pulsieren ( $P=52$ ,  $Q=7,5$  c.c.). Das abermalige Hinzufügen des Giftes derselben Stärke rief schon nach einigen Minuten (kumulative Wirkung) eine Verschlechterung der Tätigkeit des Herzens desselben Charakters, wie früher, hervor. Es ist nicht gelungen die Zahl der Pulsationen zur Norm zurückzuführen, obgleich während 7 Minuten die normale Flüssigkeit durch das Herz hindurchgeleitet wurde. Die Pulsationen des Herzens betragen fortwährend nur 24 in der Minute.

**Versuch 2.**

Die Lösung des Digitaleins im Verhältnis **1 : 1 Mill.** übte dieselbe Wirkung, wie vorher, aus.

**Versuch 3.**

Die Lösung **1 : 1/2 M.** Es wurde dasselbe beobachtet, nur etwas schneller und ausgesprochenener; bald trat ein völliger Stillstand der Herztätigkeit ein.

**Versuch 4.**

**1 : 50,000.** Bald erfolgte eine Verlangsamung der Pulsationen bis auf die Hälfte der normalen (44—23 in der Minute). Eine sehr starke Systole bei sehr kleiner Diastole. Das Q ist vermindert. Während der 9 Minute nach Anfang des Versuches sistierte die Herztätigkeit in Systole; es ist nicht gelungen, die Tätigkeit des Herzens wiederherzustellen.

B) *Das Herz der Warmblüter.***Versuch 1.**

Digitalein in **1 : 16 M.** Verdünnung blieb fast ohne Einfluss auf die Tätigkeit des frisch ausgeschnittenen Kaninchenherzens.

**Versuch 2.**

**1 : 13 M.** Es wurde konstatiert eine geringe Verlangsamung der Pulsationen des frischen Kaninchenherzens (124—116), eine Verkürzung der Amplitude bis auf 2/3 der ursprünglichen Höhe und eine Verminderung der aus den Kranzgefäßen ausfliessenden Flüssigkeit bis auf 1/3 des ursprünglichen Quantum (statt 27 c.c.—9 c.c.), was vorzugsweise auf die Verengung der Kranzgefäße zu beziehen ist.

**Versuch 3.**

Ein frisches Kaninchenherz. Bei  $1 : 10 \text{ M.}$  Verdünnung trat nach 5 Minuten eine Verminderung der Pulsationen auf (200—164). Die Amplitude und das Quantum der Flüssigkeit sind etwas geringer geworden. Nach dem Hindurchleiten der normalen Nährflüssigkeit stieg die Zahl der Pulsationen auf 184; eine Arrhythmie ist trotzdem zu beobachten, als Folge der Gifteinwirkung (s. Protokoll B, 1).

**Versuch 4.**

Dasselbe Herz.  $1 : 7 \frac{1}{2} \text{ M.}$  Eine Verlangsamung der Pulsationen und momentan eingetretene starke Erschlaffung der Herztätigkeit, die nach dem Durchleiten der normalen Flüssigkeit wiederhergestellt wurde.

**Versuch 9.**

Ein abgeschwächtes und unregelmässig pulsierendes Herz eines alten Katers.  $1 : 3 \frac{1}{2} \text{ M.}$  Eine starke Verlangsamung der Pulsationen (120—64) und eine Verkürzung der Amplitude bis auf die  $\frac{1}{2}$  ungefähr; dieselbe Arrhythmie; die Systole von ungleicher Stärke, die Pausen von ungleicher Länge; nach dem Hindurchleiten der normalen Flüssigkeit erreichten die Pulsationen wiederum die Zahl von 120—114; die Arrhythmie wurde noch stärker.

**Versuch 10.**

Ein ganz frisches Katzenherz,  $1 : 2 \frac{1}{2} \text{ M.}$  Zuerst trat eine Vergrößerung der Zahl der Pulsationen (132—144) und eine Verengerung der Koronargefäße (15—11 c.c.) ein; nach 9 Minuten hat sich eine sehr charakteristische Arrhythmie hinzugesellt: nach 9 gewöhnlich regelmässigen Kontraktionen, folgten eine sehr schwache und eine doppelt so grosse, kräftige; dann wiederholte sich dieser Vorgang. Die Nachwirkung — eine dauerhafte unregelmässige Arrhythmie.

**Versuche 11, 12, 13.**

Kaninchenherzen.  $1 : 2 \text{ M.}$  —  $1 \frac{1}{2} \text{ M.}$  Eine Verlangsamung der Pulsationen (114—74; 152—120 und 144—110) und eine geringe Abschwächung der Tätigkeit.

**Versuch 14, 15, 16.**

Quantitäten von 0,001 milligr. bis 0,1 milligr. des Digitaleins durch die verbindende Kanüle in die Aorta eingeführt, veränderten die Tätigkeit des Froschherzens nicht. Nur 1 milligr. rief eine Verlangsamung der Pulsationen (120—100) hervor. Am Warmblüterherzen erfolgte ausserdem eine ausgesprochene Verengerung der Kranzgefäße.

Aus den angeführten Versuchen (1) geht hervor, dass die Hauptwirkung des Digitaleins auf die isolierten Herzen der Warm- und Kaltblüter in dem *Einfluss auf den motorischen Apparat des Herzens* besteht. In sehr grosser

---

(1) Ich halte für nötig, nochmals zu erwähnen, dass alle Schlüsse, die ich aus den Versuchen ziehe, nur auf diejenigen Präparate bezogen werden, mit denen ich meine Versuche angestellt habe. Es ist auch deshalb überall die Fabrik, wo die Präparate angefertigt waren, angegeben.

Verdünnung sogar bewirkt das Digitalein fast immer einer *Verlangsamung* (auch nach Atropinisierung), *eine Abschwächung und Irregularität der Kontraktionen*. Die unregelmässige Tätigkeit des Herzens kann das Digitalein regulieren; ich konnte aber eine ausgesprochene Verlängerung der Amplitude nicht beobachten. Um seine Wirkung auszuüben, fordert das Digitalein wahrscheinlich eine gewisse Zeit (kumulative Wirkung); deshalb können einmalige verhältnismässig grosse Dosen des Giftes das Herz passieren ohne gewirkt zu haben; andererseits entfaltet sehr kleine Dosen (1 : 13 M.) beim langsameren Passieren des Herzens eine giftige Wirkung. Der Versuch 14 zeigt sehr deutlich die Untauglichkeit der Einführung des Giftes nach LANGENDORFF'S Verfahren für pharmakologische Versuche. LANGENDORFF spritzte in die Aorta durch die Anschlusskanüle bestimmte Quantitäten einer Substanz ein, bei ununterbrochenem Durchleiten der normalen Nährflüssigkeit. — Grosse Dosen des Digitaleins bewirken einen *Stillstand des Herzens in Systole*. Ausser der Einwirkung auf den motorischen Apparat des Herzens ruft das Digitalein schon in winzigen Dosen eine beträchtliche *Verengerung der Kranzgefässe* hervor, weshalb sich das Quantum der aus dem Warmblüterherzen abfliessenden Flüssigkeit stets vermindert.

## II. — DIGITOXIN (MERCK) (1).

### A) Das Froschherz.

Eine Digitoxinlösung in Stärke 1 : 50,000 bis 1 : 14,000 bewirkt bald eine starke Verlangsamung der Herztätigkeit bis zum völligen Stillstand in Systole. (Versuch 1, 2 und 3.)

### B) Das Herz der Warmblüter.

#### Versuch 1.

Ein abgeschwächtes und unregelmässig pulsierendes Herz eines Katers. Eine 1 : 10 M.-Lösung des Giftes bewirkt eine Regulierung der Herztätigkeit, eine geringe Steigerung der Kontraktionsgrösse und eine starke Verengerung der Koronargefässe (15–6 c.c.). Nach dem Aufhören des Digitoxinzufusses stellt sich die Arrhythmie wieder ein.

#### Versuch 2.

Ein frisches Kaninchenherz. 1 : 4 M. : die Kontraktionsgrösse ist gesunken, eine Arrhythmie und eine starke Verengerung der Gefässe (16–6 c.c.) stellten sich heraus sowie eine plötzliche Verminderung der Frequenz (P) von 164 auf 88; die Nachwirkung bildet eine Verminderung der Frequenz bis 76 und eine noch deutlicher ausgesprochene Abschwächung der Herztätigkeit (siehe Protokoll B, 2).

(1) Es wurde vorher eine 0,5 o/o-Lösung des Digitoxins in Alkohol zubereitet und eine genau bestimmte Menge derselben mit der Speiseflüssigkeit in bekanntem Verhältnis vor dem Eingiessen in das Reservoir des Apparates sorgfältig geschüttelt.

**Versuch 3.**

Ein abgeschwächtes mit Naphtalin vergiftetes Herz. Beim Durchströmen mit 1 : 3  $\frac{1}{5}$  M. verdünnter Lösung stellte sich eine Arrhythmie, Verengung der Kranzgefässe (17—11 c.c.) ein; bald darauf ein starkes Sinken der Frequenz (P) von 148 auf 44 nach 2 Minuten, und auf 24 nach 10 Minuten (Curarin und Atropin blieben ohne Einfluss). Besserung der Herztätigkeit nach Durchströmen mit der normalen Flüssigkeit ist nicht eingetreten. Es ist also anzunehmen, dass das Sinken der Frequenz bei Digitoxin nicht vom Hemmungsapparat abhängt.

**Versuch 4, 5 und 6.**

1 : 1 M.; 1 :  $\frac{1}{2}$  M. und 1 :  $\frac{1}{10}$  M. Es wurde eine Abschwächung, Arrhythmie und eine Erschöpfung der Herztätigkeit konstatiert; (Massage erregt keine Kontraktion); Verengung der Koronargefässe. Es scheint, als ob hier die Erschlaffung der Herztätigkeit durch die Unfähigkeit des Herzmuskels sich zu kontrahieren bedingt sei.

**Versuch 7.**

Ein Katzenherz; die Nährflüssigkeit bestand aus einem Teil des Blutes des Versuchstieres und aus 2 Teilen der Ringerlösung. Nach der Einspritzung von 3 milligr. des Giftes stellte sich eine Verlangsamung und unregelmässige Tätigkeit des Herzens heraus und als Nachwirkung ein Stillstand.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Digitoxin der Wirkung nach auf das ausgeschnittene Herz *dem Digitalin analog wirkt*, nur das Sinken der Frequenz der Herzkontraktionen ist deutlicher.

III. — DIGITALINUM PURUM (BÖHRINGER)<sup>(1)</sup>.*Das Herz der Warmblüter.***Versuch 1.**

Ein ganz regelmässig und ziemlich gut pulsierendes, aber abgeschwächtes Herz eines Kaninchens zeigt beim Durchströmen mit einer im Verhältnis 1 : 13 M. verdünnten Lösung ein Sinken der Kontraktionsgrösse und nach 8 Minuten eine Verlangsamung der Pulsationen von 124 auf 76—65; und ausserordentliche Arrhythmie. (Siehe Kurve No 2.) Die Arrhythmie schwindet auch nicht, als das Herz mit der normalen Nährflüssigkeit durchströmt war. (siehe Kurve No 3). Folgen der ungünstigen Nachwirkung des Digitalins.

**Versuch 2.**

Ein durch verschiedene Gifte abgeschwächtes und unregelmässig pulsierendes Herz eines alten Katers zeigt beim Durchströmen mit einer 1 : 3  $\frac{1}{2}$  M. verdünnten Lösung ein Sinken der Frequenz (114—64) und eine deutlich ausgesprochene Regulierung seiner Tätigkeit.

---

(1) 0,5 % alkoholische Lösung wurde ex tempore zu der Nährflüssigkeit hinzugefügt und stark geschüttelt.



**Versuch 3.**

Ein krankes Kaninchenherz zeigt beim Durchströmen mit einer **1 : 4 M.** und **1 : 3 M.** verdünnten Lösung ein Sinken der Frequenz (160—146 und 148—120) und eine Verengerung seiner Koronargefäße (20—15 und 16—8 c.c.).

**Versuch 4.**

Eine Lösung **1 : 1/10 M.** bewirkt bei einem sterbenden Kaninchenherzen zuerst ein Sinken der Frequenz von 199 auf 66 und nachher eine Steigerung bis 176, eine starke Arrhythmie und schliesslich Stillstand; die Vorhöfe pulsieren noch einige Zeit.

Diese Versuche zeigen, dass das Digitalin hauptsächlich auf *den sogenannten motorischen Apparat* des isolierten Herzens wirkt, wobei kleine Dosen nur ein Sinken der Frequenz, grössere ausserdem auch eine successive Steigerung der Frequenz vor dem Erschlaffen hervorrufen.

## IV. — TINCTURA FOL. DIGITALIS PURP. (1).

A) *Das Froschherz.***Versuch 1.**

Ein Froschherz, welches mit Thujon vergiftet war, zeigte bei Einwirkung **1 : 3000** verdünnter Lösung der Tinktur eine viel stärkere Systole, Zunahme des Pulsvolumens, kürzere Pause und daher ein grösseres *Q* der ausgeflossenen Flüssigkeit (75—10,2 c.c.). Nach 7 Minuten wurde **1 : 1500** verdünnte Lösung durchgelassen und bald trat eine Peristaltik des Ventrikels ein, die Diastole wurde allmählich kleiner, sodass das ganze Herz sich dem systolischen Zustand näherte; zuerst bleibt die Herzspitze stehen und nachher die Basis. Dementsprechend vermindert sich allmählich das *Q*. Eine allmähliche Verlangsamung der *P* wurde nicht beobachtet, wohl aber ein plötzlicher Stillstand in Systole (P. 38—0). Die normale Speisungsflüssigkeit konnte die Tätigkeit des Herzens nicht wiederherstellen. (Ausführlicher s. Protokoll A, 1.)

**Versuch 2.**

Bei einem ermüdeten Herzen ruft die Lösung **1 : 3 T** bis **1 : 1 T** eine Verstärkung der Herzstätigkeit ohne Verlangsamung und eine Lösung **1 : 600** einen Stillstand des Ventrikels in Systole hervor; die Vorhöfe pulsieren noch einige Zeit.

**Versuch 3.**

Eine **1 : 300**-Lösung bewirkt bei einem ermüdeten, erweiterten und schwachen Herzen eine Verstärkung der Systole und bald nachher eine Peristaltik und einen Stillstand in Systole.

(1) Diese Tinktur wurde aus 1 Teil trockener vorjähriger Digitalisblätter und 6 Teilen Alkohol in der Rostocker Universitätsapothek hergestellt. Ein bestimmtes Quantum dieser Tinktur wurde in der Speiseflüssigkeit gelöst und der Bequemlichkeit wegen auf trockene Digitalisblätter umgerechnet; z. B. **1] : 300**-Lösung des Giftes bedeutet, dass auf 1 Teil trockener Digitalisblätter 300 Teile Nährflüssigkeit genommen wurde.

Es resultiert daraus, dass die Hauptwirkung der Tinctura Digitalis sich in *der Verstärkung der Tätigkeit* es ausgeschnittenen Froschherzens äussert *ohne ausgesprochene und unbedingte Verlangsamung der Pulsation*; Konzentration : 1 Teil der Blätter auf 3 Tausend Teile der Nährflüssigkeit.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

**Versuch 1.**

Auf ein sehr ermüdetes Katzenherz zeigt 1 : 900.000 verdünnte Lösung keine Wirkung.

**Versuch 2.**

Ein sehr ermüdetes und unregelmässig pulsierendes Kaninchenherz infolge der Einwirkung von 1 : 2000 verdünnter Lösung zeigt eine Verlangsamung der Pulsation (160—120), eine Regulierung und Verstärkung, nachher eine Beschleunigung der Herzaktion (bis 152) bis schliesslich nach 15 Minuten seit Beginn der Giftwirkung eine Arrhythmie und ein Stillstand erfolgte.

Nach Wiederherstellung einer schwachen Herztätigkeit wurde eine 1 : 2500 verdünnte Lösung durchgelassen. Ich konnte dabei eine interessante dreigliedrige Arrhythmie beobachten, bei einer geringen Verlangsamung der P (124—112) und nachher einen Stillstand in Systole.

**Versuch 3.**

Ein Herz einer alten Katze bei Einwirkung einer 1 : 1100 verdünnten Lösung zeigt Verstärkung und Beschleunigung der P (110—192), dann eine Verlangsamung der P bis 120, eine starke Abschwächung und Arrhythmie.

**Versuch 4.**

Ein ermüdetes Kaninchenherz bei Einwirkung einer 1 : 600 verdünnten Lösung zeigt eine Verlangsamung der P (118—76) und eine geringe Verstärkung der Tätigkeit, nachher einen Stillstand.

**Versuch 5.**

Das Durchleiten durch die Kanüle von 1/10 c.c. der Tinktur (= 17 milligr. der Blätter) ist resultatlos geblieben; 1/2 c.c. (Vers. 6) [83 milligr. der Blätter] rief anfangs eine Verlangsamung (186—120), eine Verstärkung und eine Regulierung der Herztätigkeit hervor, nachher aber Arrhythmie und Beschleunigung (bis 160).

Es folgt daraus, dass die Digitalistinktur sehr oft *zuerst eine Verstärkung, Regulierung und Verlangsamung* der Tätigkeit der ausgeschnittenen Warmblüterherzen bedingt; *dann folgt eine Beschleunigung, Arrhythmie und Abschwächung* und *schliesslich ein völliges Erschlaffen.*

## V. — INFUSUM FOL. DIGITALIS PURP.

A) *Das Froschherz* (1).**Versuch 1.**

Die Lösung 1 : 5000 verursacht zuerst eine geringe Verstärkung der Konzentration und eine Verminderung der Abschwächung des Ventrikels; nach 4 Minuten eine plötzliche Verlangsamung der P von 52 auf 29, eine Peristaltik des Ventrikels, eine Erweiterung der Vorhöfe und eine Verminderung des Q von 7,5 auf 5,5 c.c. Im Laufe der letzten 8 Minuten wurde die Pulsation langsamer bis 20 und das Quantum verminderte sich bis 3 c.c. Dann während 13 Minuten war keine Peristaltik mehr zu sehen, P war fortwährend 40 und das Q sank bis 2 c.c. Die normale Flüssigkeit vergrößert das Q bis 3,5 c.c., die Pulsation aber war immer 35. Das wiederholte Durchströmen mit derselben Lösung gab eine konstante Vergrößerung des Q fast ohne Veränderung der Zahl der Pulsationen. Eine frische Lösung derselben Stärke bewirkte eine allmähliche Verminderung des Q und eine Verlangsamung der Pulsation.

**Versuch 2.**

Die Lösung 1 : 500 bewirkte zuerst eine beträchtliche Zunahme des Pulsvolumens und des Q (6,5—9,5 c.c.) nach 3 Minuten eine schnelle Verminderung des Q bis 2,8 c.c.; eine Peristaltik des Ventrikels und eine Erweiterung der Vorhöfe und nach 4 Minuten vom Anfang des Versuches einen Stillstand des Ventrikels in Systole.

**Versuch 3.**

Eine Lösung 1 : 500 rief eine allmähliche Verlangsamung der P (52—36), eine geringe Zunahme des Pulsvolumens und des Q hervor (4,2—5,2 c.c.). Ein Zusatz von frischer 1 : 400-Lösung des Giftes verursachte bald eine Verlangsamung der P bis 26 und allmähliche Abnahme des Q bis 2 c.c. Die normale Nährflüssigkeit steigerte beträchtlich das Q (4 c.c.), die Pulsation aber erreichte ihre ursprüngliche Frequenz nicht mehr (nur bis 32).

**Versuch 4.**

Bei der Einwirkung einer Lösung 1 : 700 wurde die Systole stärker und dauerhafter, die Pause kürzer; eine allmähliche Verlangsamung der P von 50 auf 40, eine geringe Vergrößerung des Q von 5 bis 6 c.c.; nach 7 Minuten durchströmte das Herz eine mehr

---

(1) Alle diese Versuche wurden am Froschherzen mit frischen, noch nicht trockenen Digitalisblättern angestellt, die ich aus der Universitätsapotheke zu Rostock bezogen habe. 1,0 dieser Blätter wurde zerkleinert mit 100 c.c. heissen destillierten Wassers übergossen und auf 25 Minuten in ein Wasserbad gestellt. Ein bestimmtes Quantum dieses Aufgusses vermischte ich mit einem ebenfalls bestimmten Quantum der Nährflüssigkeit und liess dieses Gemisch durch das ausgeschnittene Herz hindurch. Um die Resultate besser vergleichen zu können, berechnete ich nach den trockenen Blättern so, dass 1 : 5000 fast dasselbe bedeutet, wie das Infusum fol. Digit. 1 : 5000 (d. h. 1,0 gr. Blätter und 5000 der Nährflüssigkeit ungefähr). Für jeden Versuch wurde meist ein frisches Infusum Digit. angewandt, obwohl auch die alten, welche sich verschieden lange im Zimmer befanden, keine sichtbaren Zeichen des Verdorbenseins aufwiesen.

konzentrierte Lösung (1 : 550) und infolgedessen trat eine allmähliche Verlangsamung der P und eine Verminderung des Q ein; nach 17 Minuten (32 Minuten nach dem Beginn des Versuches) — ein Stillstand des Ventrikels in Systole.

#### Versuch 5.

Die Lösung 1 : 2500 übte fast keinen Einfluss auf das frische Herz während 5 Minuten aus. Bei allmählicher Verstärkung der Konzentration des Giftes bis 1 : 1000 wurde die P allmählich langsamer (bis 32 von 44) und das Q sank von 5 auf 3,5 c.c. Nach dem Durchspülen mit der normalen Nährflüssigkeit fing das Herz an viel schwächer zu pulsieren und blieb nach 7 Minuten stehen. Innerhalb 27 Minuten durchströmte das Herz die normale Speiseflüssigkeit und zu dieser Zeit war die P = 19 und das Q = 2. Im Allgemeinen kontrahierte sich das Herz sehr schwach, weil es schon ermüdet war; es verlief vom Beginn des Versuches 1 Stunde und 22 Minuten. Eine frische 1 : 1000-Lösung des Giftes verstärkte bald die Herztätigkeit in der Systole besonders; P = 36, Q = 4 c.c. 1 : 700-Lösung rief im Gegenteil eine allmähliche Verlangsamung der P und Verminderung des Q hervor, bis endlich das Herz seine Tätigkeit einstellte. (Nach 1 Stunde 44 Minuten vom Beginn des Versuches.)

Diese Versuche zeigen keine identischen Resultate; öfters wird zuerst eine *Verlangsamung der P und eine Zunahme des Schlagvolumens* (und des Q), dann eine *Peristaltik des Ventrikels und ein Stillstand in Systole beobachtet*. Das Infus wirkt in kleineren Dosen als die Tinktur, folglich ist es stärker.

#### b) Das Herz der Warmblüter.

##### Versuch 1.

Für diesen Versuch benutzte ich dieselben frischen Digitalisblätter, wie für die Versuche am Froschherzen. Jetzt diente mir als Versuchstier ein mit Fenchon vergiftetes Kaninchenherz; das Kaninchen befand sich während 20 Stunden in der Agone und nach dem Tode lag der Kadaver 2 Stunden und 15 Minuten im Zimmer. Dann wurde das Herz herausgeschnitten. Das Inf. Dig. 1 : 3000 rief eine Verlangsamung der P (120—106) und eine Verstärkung der Kontraktionen hervor; nach 2 Minuten eine Beschleunigung der P (130). Darauf erfolgte Arrhythmie: P der Vorhöfe fortwährend 140, P der Ventrikel allmählich langsamer bis 220 (die sekundäre Verlangsamung), nachher krampfartige Kontraktionen der Ventrikel und eine sehr schwache Pulsation. Die normale Flüssigkeit stellt bald die Herztätigkeit wieder her, P = 132.

Für die nächsten Versuche wurden ganz trockene, fein gepulverte Blätter angewandt, die aus einer anderen Apotheke geholt wurden; das Infusum wurde 1 : 100 vorbereitet.

##### Versuch 2.

Das Herz eines an Tuberkulose erkrankten Kaninchens pulsiert schwach und sehr unregelmässig. Die 1 : 800.000 verdünnte Lösung ruft bald eine regelmässige Pulsation

---

(1) Diese Arrhythmie kann als Beweis für die Selbstständigkeit des Rhythmus der Vorhöfe und der Ventrikel dienen.

hervor (132), die nach 3 Minuten bedeutend schneller und gleichmässig dikrotisch wird. Nach dem Durchströmen mit der normalen Speiseflüssigkeit wurde die Herztätigkeit wieder unregelmässig und schwach.

### Versuch 3.

Ein frisches Herz eines völlig gesunden jungen Kaninchens fing infolge der Einwirkung von **1 : 2,400,000** verdünnter Lösung an stärker seine Tätigkeit zu entfalten; die Amplitude wurde grösser (6—10 mm.), P langsamer (148—132). Das Quantum der aus den Koronarvenen ausfliessenden Flüssigkeit ist etwas geringer (21—15 c.c.), wie auch bei allen Versuchen mit Infus. Digit. Es scheint, als ob die angewandte Konzentration **1 : 2,400 T** für dieses Herz eine therapeutische wäre (s. Kurve No 5). Ueberhaupt richtete ich bei den Digitalisversuchen meine Aufmerksamkeit hauptsächlich auf die Dosen und verglich ihre Wirkungen.

### Versuch 4.

Das Herz eines alten fetten Katers fing erst dann an, zu pulsieren, als ich zu der Ringerlösung sein eigenes Blut zusetzte (10 0/0), dabei aber so schwach, schnell und unregelmässig, dass es unmöglich war, die P zu zählen. Von der **1 : 1,600,000** Ringerlösung hat das Herz zuerst etwas stärker, regelmässiger und langsamer (140) angefangen zu pulsieren, aber bald nachher wieder schnell (190) und unregelmässig.

Wie aus den Versuchen hervorgeht, wirkt offenbar das Infus. Digital. stärker als die Tinctura Digitalis: indem die Tinktur in einer Verdünnung **1 : 9/10 M.** während einer geraumen Zeit ohne Einfluss auf das ausgeschnittene Herz blieb, zeigte das Infusum in einer Verdünnung **1 : 2<sup>4</sup>/10 M.** eine gute und **1 : 8/10 M.** eine toxische Wirkung. Es scheint, als ob der wässrige Auszug der Digitalisblätter auf das ausgeschnittene Herz stärker wirkt, als der alkoholische. Eine beträchtlich grössere Dosis zeigt ein typisches Bild der Digitaliswirkung: *zuerst eine Verlangsamung und eine Verstärkung der Herztätigkeit, dann eine Beschleunigung und Arrhythmie und schliesslich eine abermalige Verlangsamung mit einer Abschwächung der Herztätigkeit bis zum völligen Stillstand.* Die erste Verlangsamung, welche von vielen Autoren nicht anerkannt wird, wird wahrscheinlich durch die Erregung der intrakardialen Endigungen des Hemmungsapparates des Herzens bedingt; jedenfalls ist sie hier unabhängig vom zentralen Nervensystem. Die Beschleunigung kommt durch Wegfall dieser Hemmung zustande; die folgende Verlangsamung hängt von der spezifischen Wirkung der Digitalis auf den motorischen Apparat des Herzens ab, der ja natürlich muskulärer Natur sein kann. Diese Wirkung, die schon vom Anfang des Versuches beginnt, bedingt im ersten Stadium eine Verstärkung, im zweiten eine Arrhythmie und im dritten eine Verlangsamung, Abschwächung und Stillstand.

Die intrakardialen Vagusendigungen werden offenbar von dieser Dosis der Digitalis nicht ganz gelähmt, nur tritt ihre Wirkung zurück; sie hören auf, auf dasselbe Gift zu reagieren.

### Ergebnisse der Versuche mit Substanzen der Digitalisgruppe.

Wenn man von den Substanzen der Digitalisgruppe auf das Herz spricht, fügt man gewöhnlich hinzu, dass sie fast alle qualitativ ganz gleich wirken; in dieser Beziehung stelle jede Substanz eine Kopie der anderen dar. Es ist jedoch nicht schwer, beim Vergleich der oben beschriebenen Präparate nicht nur einen qualitativen, sondern auch einen quantitativen Unterschied zwischen den chemisch reinen Substanzen und den in den Apotheken hergestellten Präparaten zu bemerken (Tinctura, Infusum). *Die chemischen Präparate (Digitalein, Digitoxin und Digitalin) wirken in gleicher Weise auf Warm- und Kaltblüter hauptsächlich auf den motorischen Apparat des Herzens, indem sie eine Verlangsamung der Pulsation, sodann eine Arrhythmie und eine Abschwächung der Kontraktionen bis zum völligen Stillstand bewirken.* Den etwaigen Anteil der intrakardialen Endigungen der Nn. Vagi an dieser Wirkung ist mir nicht gelungen zu konstatieren. Ich fand auch nicht diejenigen Dosen, die sicher und gut die Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens nur verstärken, aber nicht schädigen. Sogar die Verdünnungen von 1 : 10,000,000 sind schon giftig; bei weiterer Verdünnung geht die toxische Konzentration offenbar gleich in eine indifferente über. So ist z. B. : die Verdünnung des Digitaleins 1 : 13 M. noch giftig und 1 : 16 M. bereits gänzlich indifferent, so dass es danach eine therapeutische Dosis überhaupt nicht geben würde. Man kann wohl eine Regulierung des Rhythmus nach verschiedenen Präparaten und Dosen beobachten, fraglich ist aber, wodurch dies bedingt ist. Wir wissen doch, dass eine zeitweilige Unterbrechung des Zuflusses der Nährflüssigkeit sowie erregende KCl-Dosen, die stärkste Arrhythmie zum Stillstand zu bringen im stande sind (Wogen, Flimmern u. a.). Es ist deshalb nicht unwahrscheinlich, dass die Regulierung der unregelmässigen Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens durch die chemisch reinen Digitalispräparate nicht allen ihren spezifischen, am lebenden Organismus zur Entfaltung kommenden segensreichen Eigenschaften, sondern nur der direkten Erregung der Muskelsubstanz des Herzens zugeschrieben werden muss. Ich möchte zum Schluss hier noch hinzufügen, dass beim Studium der direkten Wirkung dieser Substanzen auf das Herz, man sich zur Ernährung der Salzlösung ohne Blut bedienen muss, weil diese Substanzen eine

Verbindung mit dem Blute eingehen können; so wirken z. B. die geringsten Dosen des Digitalins bereits hämolytisch.

*Tinctura und Infusum folium Digitalis* wirken auf das ausgeschnittene Herz anders als die chemischen reinen Präparate und zwar annähernd typisch, d. h. so, wie man gewöhnlich die Digitaliswirkung sich vorstellt.

Im ersten Stadium tritt fast immer mehr oder minder ausgesprochen, in dieser oder jener Form, *Verstärkung der Herzaktion* der Warm- und Kaltblüter ein. Die Warmblüterherzen zeigen dabei gewöhnlich eine *Verlangsamung der Pulsation*; am Herzen der Kaltblüter wird eine *Verlangsamung der Pulsation* nur nach dem Infus beobachtet, nach der Tinktur eine Verstärkung der Herzstätigkeit, der unmittelbar ein Stillstand ohne Veränderung der Zahl der Kontraktionen folgt. Eine gewöhnliche Erscheinung in diesem Stadium ist *Regulierung* der unregelmässigen Pulsation. So äusserst sich das erste therapeutische Stadium, dessen die chemischen Präparate bei der direkten Wirkung auf das Herz offenbar entbehren.

Das zweite, kurze Stadium — *die Beschleunigung der P* — wird nach beiden Präparaten nur bei den Warmblütern beobachtet; richtiger bezeichnet ist es keine Beschleunigung sondern eine Aufhebung der Verlangsamung und nur eine Wiederherstellung der ursprünglichen Frequenz der P, weil die Zahl der Kontraktionen manchmal die ursprüngliche Höhe nicht erreicht und jedenfalls nicht überschreitet.

Das dritte Stadium — *Irregularität, die sekundäre Verlangsamung der P, die Abschwächung der Kontraktionen und der Stillstand in Systole* — ist das charakteristische für die Digitaliswirkung. Dieses Stadium tritt typisch bei dem Infus hervor; dagegen bei der Tinktur fehlt oft die sekundäre Verlangsamung und der Stillstand folgt unmittelbar nach der Beschleunigung der Pulsation.

*Es ist aus meinen Ausführungen ersichtlich, dass in Bezug auf die Wirkung auf das ausgeschnittene Herz alle oben angeführten Präparate sich von einander unterscheiden, und dass das von den Theoretikern so viel angefochtene Infusum Digitalis unter ihnen den Vorrang besitzt.* Diese Versuche lehren aber auch, dass das *Infus* aus denselben Blättern und nach derselben Art hergestellt, manchmal *verschieden wirkt*, nicht nur quantitativ, sondern qualitativ. Dieser Unterschied tritt bekanntlich und selbstverständlich noch deutlicher in der ärztlichen Praxis hervor: es fehlt die Identität der Wirkung der in verschiedenen Apotheken hergestellten galenischen Präparate, und noch mehr fehlt die Identität der den Ausgangspunkt dieser Präparate bildenden Digitalisblätter selbst, da deren Zusammensetzung und Wirkung ganz

ausserordentlich von der Zerkleinerung, Frische, Konservierung u. s. w. abhängig ist. Es kann deshalb von einer immer genau sich gleich bleibenden Dosierung für Folia und Infusum Digitalis keine Rede sein. Hier ist vielmehr strenge Individualisierung am Platze. Die bei manchen Aerzten einzig übliche Verordnungsweise 1 : 150, 2-stlich 1 Esslöffel, kann bald zu stark, bald zu schwach wirken; ja es kann in einem Falle 0,3 : 150, viel und in einem anderen 3,0 : 150 nicht genug sein. Das Ueble liegt darin, dass der praktische Arzt hier mit einer Menge unbekannter Grössen zu tun hat, wie Stärke der Präparate, Individualität des Kranken, Dosierung der Esslöffel, u. s. w.

Der grösste Teil dieser Schwierigkeiten und vor allen Dingen das Schwanken der Dosierung könnte nach Meinung der Theoretiker beseitigt werden, wenn man nur die reinen chemischen Präparate, d. h. die Glykoside, anwenden würde. Leider überzeugen sich die kritisch beobachtenden Praktiker am Krankenbett bald von der Untauglichkeit dieser Präparate in einzelnen Fällen, wo frische Digitalisblätter oder ein Infus aus solchen noch vorzüglich wirkt. Auch durch meine oben angeführten Versuche scheint mir dargetan, dass das Infus bis jetzt durch kein Glykosid ersetzt werden kann. Ich wage es vor dem pharmakologischen Forum diesen ketzerischen Gedanken hier offen auszusprechen.

Um die verschiedene Wirkung der verschiedenen Digitalispräparate erklären zu können, muss man annehmen, dass in den Fingerhutblättern sich noch Stoffe befinden, die an und für sich von grösserer Heilkraft als die uns bekannten seien; oder, dass all die bekannten Substanzen nur in demjenigen Mischungs-Verhältnis heilend wirken, in welchen sie die Natur in den Blättern darstellt; übrigens könnte sogar sowohl die eine als die andere Vermutung gleichzeitig richtig sein. Man könnte vielleicht der Lösung dieser Frage näher treten, wenn man auf das ausgeschnittene Herz bei grösseren Versuchsreihen ein Gemisch der chemisch reinen wirksamen Bestandteile der Digitalis in demselben Verhältnis, wie sie in besten Digitalisblättern sich finden, einwirken liesse. Solche Versuche sind, meine ich, sehr erwünscht, so viel auch über die Digitalis bereits geschrieben worden ist. Es geht mit dieser Droge ganz ähnlich wie mit dem Mutterkorn, wo wir auch trotz ehrlicher Arbeit von Theoretikern und Praktikern uns zwar dem Ziele nähern, aber es noch nicht erreicht haben.

In einem sind alle Digitalispräparate unter sich sehr ähnlich, das ist die von KOBERT seinerzeit zuerst systematisch an verschiedenen Organen studierte Gefässwirkung. Es entsteht bei allen von mir geprüften Digitalisstoffen eine *Verengerung der Koronargefässe des ausgeschnittenen Herzens*; deshalb



vermindert sich stets das Quantum der aus dem Herzen ausfliessenden Flüssigkeit; bei Anwendung des Blutes zur Speisung des Herzens tritt deutlich das Erblassen des Organes auf.

#### IV. — STROPHANTHINUM PURISSIMUM (Kombe von MERCK).

##### A) *Das Froschherz.*

##### Versuch 1.

Die **1 : 50,000** verdünnte Lösung bewirkte zuerst eine bedeutende Verstärkung der Systole und eine Verkleinerung der Diastole des Ventrikels; infolgedessen wurde das  $Q$  geringer (4,2—3 c.c.); dann eine primäre Verlangsamung der  $P$  bis zur  $1/2$  (42—22), eine Vergrößerung der Diastole ( $Q$ , 4 c.c.); eine Erweiterung der Vorhöfe und eine Peristaltik des Ventrikels; nachher ist die Zahl der Pulsationen bis 36 gestiegen, dann wurden die letzteren wieder langsamer, bis schliesslich das Herz seine Tätigkeit einstellte; dabei verminderte sich das  $Q$  allmählich bis 0. (Der Versuch dauerte 45 Minuten.)

##### Versuch 2.

Der Versuch wurde vorgenommen, um den Charakter der primären Verlangsamung der  $P$ . zu bestimmen. Stroph. und Atropin. sulf. **an 1 : 50,000** riefen ein allmähliches Sinken der Zahl der  $P$  bis zum völligen Stillstand nach 45 Minuten hervor (siehe Protokoll A, 3). Das  $Q$  wurde allmählich geringer; nach 18 Minuten sank es von 5,4 c.c. auf 1 c.c., ging dann plötzlich in die Höhe bis 5 c.c. (infolge der Zunahme des Pulsolumens und der besseren Systole) und sank wieder allmählich bis 6 (27 Minuten). Die primäre Verlangsamung der Zahl der  $P$  bis zur  $1/2$  wie im Versuche 1, ist nicht eingetreten, weil der intrakardiale Hemmungsapparat durch das Atropin gelähmt war.

Folgende Versuche zeigen die Wirkung des Strophanthins auf das abgeschwächte Herz :

##### Versuch 3.

Die Lösung **1 : 75 T** stellte vollständig ( $P$  und  $Q$ ) die durch Akonitin aufgehobene Tätigkeit eines ausgeschnittenen Froschherzens her, nachdem ein anhaltendes Durchströmen mit der normalen Speisungsflüssigkeit resultatlos geblieben war.

##### Versuch 4.

Die Herztätigkeit wurde durch eine grosse Chinindosis aufgehoben. Das Durchströmen mit der Speiseflüssigkeit während 12 Minuten hat sich erfolglos erwiesen. Eine **1 : 100 T** Strophanthinlösung stellte allmählich die Herztätigkeit wieder her, wobei die Zahl der  $P$  die Norm nicht erreichte (28, nicht 38), das  $Q$  dagegen stieg bis 6 c.c.; vor dem Versuch betrug das  $Q$  5 c.c. Nach dem Durchleiten der Nährflüssigkeit verminderte sich  $Q$  schnell wieder.

##### Versuch 5 und 6.

Es wurde eine verbesserte Tätigkeit der durch Nikotin und Koniin abgeschwächten Herzen beobachtet.

Es gelang somit am ausgeschnittenen Froschherzen die typischen Stadien der Strophanthinwirkung, die auch am Herzen in situ wahr-

zunehmen sind, zu beobachten : *zuerst eine Verstärkung der Herztätigkeit und eine primäre Verlangsamung der P* infolge der Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates; *dann eine Wiederherstellung der P*, wahrscheinlich infolge des Verlustes der Erregbarkeit dieses Apparates und *schliesslich eine Peristaltik des Ventrikels und eine zweite Verlangsamung der P bis zum völligen Stillstand in Systole*, infolge der direkten Wirkung des Strophanthins auf den motorischen Apparat des Herzens. *Eine Verbesserung der Tätigkeit geschwächter Herzen* wird ebenfalls nach Strophanthinum beobachtet.

### b) Das Herz der Warmblüter.

#### Versuch 1.

Auf ein ganz frisches Herz eines jungen Katers übt eine 1 : 8 M. verdünnte Lösung gar keinen Einfluss aus; nur eine geringe Verlangsamung der P ist wahrzunehmen (124—116).

#### Versuch 2.

Ein an Vergiftung mit verschiedenen Giften sterbendes Kaninchenherz zeigt bei Einwirkung einer 1 : 3 <sup>3</sup>/<sub>4</sub> M. verdünnten Lösung eine kurz dauernde Beschleunigung der P von 50 auf 80, dann eine allmähliche Verlangsamung bis zu einem völligen Stillstand; eine starke Verengung der Koronargefässe (5 <sup>1</sup>/<sub>2</sub>—2 c.c.); nach dem Durchströmen mit der normalen Nährflüssigkeit und Massage hat sich eine schwache Herztätigkeit wiederhergestellt und eine geringfügige Erweiterung der Koronargefässe ist aufgetreten.

#### Versuch 3.

Ein durch Koffein abgeschwächtes Kaninchenherz; beim Durchleiten einer 1 : 1/8 M. verdünnten Lösung zeigt es eine starke Beschleunigung der P (120—190), eine Arrhythmie und einen Stillstand in Systole, eine Verengung der Koronargefässe, die sie **fest** undurchgängig macht. In Versuchen 2 und 3 ist der intrakardiale Hemmungsapparat scheinbar schon unerregbar gewesen.

#### Versuch 4.

Ein mit Peronin abgeschwächtes Katzenherz; beim Durchströmen mit einer 1 : 4/10 M. verdünnten Lösung zeigt es eine beträchtliche Verstärkung der Herztätigkeit und eine Verminderung der Zahl der P (von 120 auf 100); trotz der bald durchgeleiteten normalen Nährflüssigkeit *dauerte die Wirkung des Strophanthins typisch fort*: eine Beschleunigung der P bis 148, eine Arrhythmie und schliesslich ein Stillstand in Systole.

Um diese Erscheinung erklären zu können, muss man annehmen, dass das Gift entweder so innig mit dem Gewebe sich verbindet, dass es mit der normalen Nährflüssigkeit nicht weggespült werden kann und daher wirkungsfähig bleibt, oder dass es schnell irgend einen Einfluss auf das Gewebe ausübt, der sich verhältnismässig langsam in dem typischen Bilde äussert und fast unabhängig davon ist, ob das Gift noch durch die Gefässe fliesst oder nicht,

**Versuch 5.**

Bei einem sterbenden Kaninchenherzen bewirkt die Lösung 1 : 100 T. eine primäre Verlangsamung der P (32—13), dann eine Beschleunigung bis 54, eine bedeutende Steigerung der Herzfähigkeit und schliesslich eine sekundäre Verlangsamung der P bis zum völligen Stillstand.

Dieser Versuch bietet insofern Interesse, als hier die typische Wirkung des Strophanthins trotz der abnorm verlangsamten und erlahmenden Herzfähigkeit klar zu Tage tritt.

**Versuch 6.**

Die Lösung 1 : 50 T. bewirkt bei einem mit Arekolin behandelten Katzenherzen eine geringe Verlangsamung der P (104—92) und eine bedeutende Verstärkung der Herzfähigkeit, dann eine Beschleunigung der P (bis 142), eine Arrhythmie und eine abermalige Verlangsamung bis zum völligen Stillstand.

**Versuch 7.**

Noch ein mit Arekolin behandeltes Herz zeigt eine primäre Verlangsamung der P, die in diesem Falle trotz der stärkeren Konzentration des Strophanthins nicht scharf hervortritt, weil die Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates durch Arekolin noch nicht aufgehoben ist.

Die Tatsache, dass hier eine Verlangsamung der P doch eintritt, lehrt, dass der durch eine Substanz erregte intrakardiale Hemmungsapparat auch auf andere Substanzen reagieren kann. Das ist von Wichtigkeit für die praktische Anwendung der Kardiaca.

Es ist im Allgemeinen zu bemerken, dass das Strophanthinum puriss. *typisch* auf die Herzen der Kalt- und Warmblüter *wirkt*, und zwar ruft es zuerst eine *primäre Verlangsamung der P* und eine *Verstärkung der Herzfähigkeit* hervor, dann eine *Beschleunigung der Pulsationen*, eine *Arrhythmie* und schliesslich eine *abermalige Verlangsamung der P*, eine *Abschwächung der Kontraktionen* und einen *Stillstand in Systole*.

## VII. — STROPHANTHINUM CRYST. THOMS (MERCK) SIVE OUABAIN.

A) *Das Froschherz.***Versuch 1.**

Eine Lösung 1 : 50,000 bewirkt zuerst eine stärkere Systole und Diastole, wobei Q dem entsprechend sich vergrösserte (3—4,4 c.c.) und auf einmal eine Verminderung der Zahl der P, mehr als auf die Hälfte (54—24) in 1 Minute, eine Peristaltik des Ventrikels und eine Erweiterung der Vorhöfe eintraten. Nachher stieg die Zahl der Pulsationen bis 48, die Peristaltik des Ventrikels schwand und das Q vergrösserte sich bis 5,6 c.c.; schliesslich wurden die Pulsationen langsamer, das Q verminderte sich und der Ventrikel blieb in Systole stehen (nach 23 Minuten) (siehe Protokoll A, 2).

Das Bild der Vergiftung eines ausgeschnittenen Froschherzens mit *Glaber-Stroph.* (Thoms) ist fast dasselbe wie bei *Kombe-Stroph.*, nur nimmt das erste Gift zweimal weniger Zeit in Anspruch.

b) *Das Herz der Warmblüter.*

**Versuch 1.**

Eine 1 : 4 M. verdünnte Lösung bewirkt bei einem Kaninchenherzen eine Verlangsamung der P von 136 auf 120 in der Minute, dann eine Beschleunigung der P bis 160, eine Arrhythmie und Stillstand in Systole; eine starke Verengung der Kranzgefäße (statt 24 ist Q 12 c.c. geworden).

**Versuch 2.**

Ein ganz frisches Kaninchenherz bei Einwirkung einer 1 : 2 M. verdünnten Lösung zeigt eine Verlangsamung der P von 148 auf 124 und eine doppelt so starke Herz Tätigkeit, eine Beschleunigung der P bis 180, eine starke Arrhythmie und einen Stillstand in Systole; die in 1 Minute aus dem Herzen ausfliessende Flüssigkeit verminderte sich von 18 c.c. auf 4 c.c. und blieb so bis zum Ende des Versuches. Als Nachwirkung wurde eine dauernde Arrhythmie beobachtet. Bei einem frisch ausgeschnittenen Herzen geben sogar kleine Dosen ein typisches Bild der Vergiftung. Die Lösung des Strophanthins durchströmte dieses Herz während 11 Minuten. (Siehe Protokoll B, 3 und die Kurven 8 und 9, die sehr gut alle Stadien der Strophanthinwirkung charakterisieren.)

**Versuch 3.**

Ein sehr abgeschwächtes, unregelmässig pulsierendes Kaninchenherz zeigt bei Einwirkung einer 1 : 2 M. verdünnten Lösung eine Verlangsamung der P (98—24) und eine Regulierung des Rhythmus, eine Beschleunigung der P bis 140, eine kurzdauernde Arrhythmie und einen Stillstand; eine starke Verengung der schon verengten Gefäße (6—1 1/2 c.c.); beim Massieren pulsierte das Herz einige Sekunden lang.

**Versuch 4.**

Bei einem ermüdeten Katzenherz rief die Lösung 1 : 1 1/4 M. eine Verlangsamung der P von 148 auf 128 und eine verstärkte Herz Tätigkeit hervor, eine Beschleunigung der P bis 160 und eine Arrhythmie, schliesslich einen plötzlichen Stillstand. Das Durchströmen mit der normalen Nährflüssigkeit bewirkte eine Wiederherstellung der schwachen, schnellen und unregelmässigen Kontraktionen des Herzens.

In Allen hier beschriebenen Versuchen mit Strophanthin Thoms an ausgeschnittenen Herzen der Warmblüter ist *das Fehlen der sekundären Verlangsamung* der P von grossem Interesse (manchmal wird dasselbe auch nach *Kombe-Strophanthin* beobachtet); die Beschleunigung der P geht unmittelbar in Stillstand über, dessen Ursache in unvollkommener Lähmung des Herzmuskels zu suchen wäre; mit dem Durchleiten der normalen Nährflüssigkeit und Massage gelingt es nicht, starke Kontraktionen des Herzens hervorzurufen.

Verhältnismässig konzentrierte Lösung ( $1/3$ — $1/10$  M. Vers. 6—10) des Strophanthin Thoms riefen nach meinen Beobachtungen weder *die primäre, noch die sekundäre Verlangsamung* hervor : gewöhnlich folgte einer kurzdauernden, bedeutenden Verstärkung der Herztätigkeit unmittelbar eine starke Beschleunigung der P, eine Arrhythmie und bald darauf Stillstand und zwar ein völliger, weil nachträgliche Massage nicht einmal einzelne Kontraktionen hervorzurufen im Stande war Mit dem Fehlen der Verlangsamung der P besonders der sekundären (in allen Versuchen) auch *nach stärkeren Dosen* des Strophanthin Thoms unterscheidet sich das letztere vom Kombe-Strophanthin; jedenfalls sind diese Präparate nicht identisch. Auf Grund der oben geschilderten Versuche an ausgeschnittenen Herzen ist anzunehmen, dass *zur praktischen Anwendung das Kombe-Strophanthinum MERCK geeigneter ist, obwohl auch das Glaber-Strophanthin Thoms vor den galenischen bisherigen Präparaten bei weitem den Vorzug verdient*, da beide reinen Glykoside eine gute, dauerhafte und typische Wirkung ausüben und eine genaue Dosierung zulassen. *Jedenfalls sind beide der Tinctura Strophanthi unbedingt vorzuziehen*, die wie bekannt der Zusammensetzung und Wirkung nach, wie Schedel und andere genügend hervorgehoben haben, sehr unbeständig ist. Sie schwankt nicht nur in ihrer quantitativen, sondern sogar in ihrer qualitativen Zusammensetzung.

#### VIII. — ADONIDIN (MERCK).

##### A) *Das Froschherz.*

##### **Versuch 1.**

Die Lösung **1 : 50 T** rief sofort eine beträchtliche Verstärkung der Systole und der Diastole des Herzventrikels hervor, sodass die Pause fast unmerklich blieb; das Q stieg infolgedessen von 5,5 auf 9,5 c.c.; die Pulsation ist unwesentlich langsamer geworden (28—23 in der Minute). Nach 8 Minuten wurde durch dasselbe Herz die Lösung **1 : 25 T** des Adonidins durchgeleitet und es traten während 7 Minuten dieselben Erscheinungen auf. Bald darauf durchströmte das Herz eine Lösung **1 : 17 T** des Adonidins; sofort erweiterten sich die Vorhöfe, die Arrhythmie und eine Peristaltik des Ventrikels sind aufgetreten; die P ging schnell herunter und das Q wurde kleiner. Die normale Speiseflüssigkeit stellte die Tätigkeit des Herzens wieder her. Es scheint also, dass die therapeutische Konzentration des Adonidins zwischen **1 : 50 T** und **1 : 25 T** schwankt. In stärkerer Konzentration, wie der nächste Versuch zeigt, wirkt es toxisch.

##### **Versuch 2.**

Eine Lösung **1 : 20 T** bewirkt ein allmähliches Sinken der Zahl der P, eine Verminderung des Q, eine Arrhythmie und eine Peristaltik des Ventrikels (14 Min.). Die Lösung des Adonidins **1 : 1 1/2 T**, durch dasselbe Herz geleitet, nachdem es während 4 Minuten tätig war, rief einen vollständigen Stillstand hervor.

B) *Das Herz der Warmblüter.***Versuch 1.** (Siehe Protokoll B, 4.)

Das Herz eines Katers. P 104, Q = 10,0 c.c. Das Adonidin in einer Lösung 1 : 1/2 M. verlängerte sofort zweifach die Amplitude der Herzkontraktionen (2 1/2 mm.—5 mm.), das Q stieg noch höher (10—21 c.c.), ohne Veränderung der Zahl der Kontraktionen (s. Kurve N<sup>o</sup> 11). Um diese interessante Erscheinung, die das Adonidin von anderen Substanzen der Digitalingruppe unterscheidet, nachzuprüfen, setzte ich den Versuch folgendermassen fort : es wurde die normale Nährflüssigkeit durchgeleitet, nachdem das Herz während 7 Minuten der Wirkung des Adonidins unterworfen war : das Herz erholte sich vollständig, d. h. die Amplitude = 2 1/2 mm., Q = 10 c.c.; dann habe ich zum zweiten Mal die Lösung des Adonidins 1 : 1/3 M. durchgeleitet. Sofort traten die früheren Veränderungen auf ; die Amplitude 4,5 mm., das Q = 22 c.c., nur die Zahl der P wurde etwas grösser (104—112); s. Kurve N<sup>o</sup> 13. Nach 4 Minuten durchströmte ich das Herz mit der normalen Nährflüssigkeit und wieder schwanden diese Erscheinungen (Amplitude 2 1/2 mm.; Q = 13 c.c., P = 110).

Aus diesem Versuche geht hervor, dass das Adonidin in einer Konzentration 1 : 1/3 M.—1 : 1/2 M. eine gute Wirkung auf das Herz ausübt : hauptsächlich *verstärkt* es seine Tätigkeit.

Die in diesem Versuche beobachtete Erweiterung der Koronargefässe ist auffallend, weil alle Digitalispräparate und die meisten Ersatzmittel ausnahmslos diese Gefässe verengern; übrigens verengt sie auch das Adonidin in manchen Fällen (Versuch 2, 4 u. a.).

Das Adonidin in stärkeren Konzentrationen, wie z. B. 1 : 1/5 M. (Versuche 2, 3 u. 4) wirkt auf das ausgeschnittene Warmblüterherz toxisch : die Kontraktionen werden schwächer, die P langsamer und damit fällt eine geringe Verengung der Gefässe zusammen (im Vers. 3 wurde der Nährflüssigkeit Blut beigemischt).

**Versuch 5.**

Die Lösung 1 : 1/10 M. bewirkt bei einem ermüdeten Kaninchenherzen sofort eine Verkürzung der Amplitude, eine Arrhythmie und eine Verlangsamung der P während 7 Minuten von 104 auf 28. Die Ursache der Verlangsamung der P liegt nicht in der Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates, weil das Durchströmen mit Atropin resultatlos blieb, sondern im Einfluss des Adonidins auf den motorischen Apparat des ausgeschnittenen Herzens.

**Versuch 6.**

Durch verschiedene Substanzen abgeschwächtes Herz eines Kaninchens zeigt bei Einwirkung einer Lösung 1 : 80 T. zuerst eine Verlangsamung der P von 100 auf 80 ohne Veränderung der Amplitude, nachher eine Beschleunigung bis 156 und eine Arrhythmie; der Versuch wurde nach 10 Minuten unterbrochen.

**Versuch 7.**

Ein Kaninchenherz beim Durchströmen mit einer Lösung 1 : 10 T. zeigt eine bedeutende Verlängerung der Amplitude und eine Beschleunigung der Zahl der P (120—168), dann eine Arrhythmie. Der Versuch wurde nach 2 1/2 Minuten unterbrochen.

Von den geschilderten Versuchen mit Adonidin lässt sich folgendes sagen: 1) Adonidin wirkt *in derselben Weise und gleich gut auf die ausgeschnittenen Herzen der Kaltblüter wie auf die der Warmblüter*, 2) die Erregung des intrakardialen *Hemmungsapparates* tritt *schwach und unbeständig* hervor, 3) der motorische Apparat des Herzens reagiert gut und beständig: die schwachen Konzentrationen des Adonidins *verstärken die Herztätigkeit beträchtlich*, nach den starken tritt *Arrhythmie* und *Abschwächung* ein, 4) Adonidin ist ein verhältnismässig *schwaches Herzgift*, 5) Mitunter wird nach Adonidin statt der erwarteten Verengung eine *Erweiterung der Koronargefäße* des ausgeschnittenen Herzens beobachtet.

Diese Versuche zeigen auch, dass mit der Verstärkung der Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens eine beträchtliche Erweiterung der Koronargefäße zusammenfällt und mit der Verschlimmerung eine geringe Verengung derselben. Ob hier ein kausaler Zusammenhang vorhanden ist, und was für einer, ist schwer zu sagen. Ich meine, dass das Adonidin die Koronargefäße direkt erweitert; die geringe Verengung wird wohl von der bedeutenden Schwächung der Herzkontraktionen abhängen.

Wenn das Adonidin die Koronargefäße verengt, würde man dies in allen Stadien der Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens in geringerem oder grösserem Maasse beobachten können, wie es bei den Digitalispräparaten der Fall ist. Es sind spezielle Versuche dazu erforderlich, um endgültig diese wichtige Frage zu entscheiden. Sollte das Adonidin wirklich die Koronargefäße erweitern, so wird es sich dadurch wesentlich von den Digitalispräparaten unterscheiden und diese Wirkung wird die Grundlage sein für besondere therapeutische Indikationen.

Das Adonidin wirkt auf den motorischen Apparat des ausgeschnittenen Herzens wahrscheinlich den Digitalispräparaten analog, weil die dabei beobachteten Erscheinungen dieselben sind. Diese Annahme wird durch den folgenden Versuch bestätigt: das Adonidin in einer Lösung 1 : 800 T (Vers. 8), die viel schwächer als seine therapeutische Konzentration ist, wirkte toxisch auf das ausgeschnittene Herz, welches früher ein wenig mit Digitalein behandelt war; wahrscheinlich haben sich in diesem Falle die Wirkungen einer kleinen Dosis des frischen Giftes und der geringen Reste des analogen alten summiert, oder einfacher: das schon vergiftete Muskelgewebe wird zum zweiten Mal leichter durch dasselbe oder ein analoges Gift affiziert.

## IX. — HELLEBOREIN (MERCK).

A) *Das Froschherz.***Versuch 1.**

Die Lösung 1 : 150 M. rief eine schwache Arrhythmie hervor.

**Versuche 2—8.**

Die Lösungen 1 : 125 M.—1 : 1 1/2 M. riefen zuerst eine Verstärkung der Herz-tätigkeit (und des Q) hervor, dann sofort eine *Verlangsamung der P* bis zur Hälfte und dieselbe Verminderung des Q ungefähr; gleichzeitig eine Erweiterung der Vorhöfe, eine deutlich ausgesprochene *Peristaltik* (eine sehr dauerhafte) und schliesslich einen Stillstand des Ventrikels, der gewöhnlich plötzlich eintritt.

**Versuche 9 und 10.**

Die Lösung 1 : 50 T. bewirkt dasselbe, wie in Versuchen 2—8, nur viel schneller (die Versuche dauerten 17 und 20 Minuten).

Die immer beobachtete Verlangsamung der P bis zur Hälfte rührt nicht von der Erregung der intrakardialen Endigungen der Nn.Vagi her, weil Atropin die Beschleunigung der Pulsationen weder hervorrufen kann, noch die schon beginnende Verlangsamung zu verhindern vermag. Folglich ist die Verlangsamung der P eine *direkte Wirkung* des Helleboreins auf den *motorischen Apparat* des ausgeschnittenen Herzens, die nach sehr kleinen schwachen Lösungen eintritt.

B) *Das Herz der Warmblüter.***Versuch 1.**

Die Lösung 1 : 3 3/4 M. rief bei einem Kaninchenherzen eine kaum merkliche Verkürzung der Amplitude, eine sehr geringe Beschleunigung der P (116—128) und eine Verengung der Koronargefässe (11 1/2— 8 c.c.) hervor; der Versuch dauerte 4 Min.

**Versuch 2.**

Die Lösung 1 : 2 M. bewirkt bei einem schwach pulsierenden Kaninchenherzen eine Arrhythmie und nach 4 Minuten einen Stillstand. Die normale Nährflüssigkeit stellt die Tätigkeit des Herzens wieder her, nur ist die Zahl der P viel geringer geworden (76 statt 128). Das wiederholte Hinzufügen grösserer Dosen von Atropin durch die Kanüle veränderte das Bild nicht; deshalb ist die Verlangsamung auf die direkte Wirkung des Helleboreins auf den motorischen Apparat des Herzens zurückzuführen.

**Versuch 3.**

Ein Kaninchenherz. Die intrakardialen Vagusendigungen sind vorher gelähmt. Helleborein in einer 1 : 700 T. und 1 : 300 T. Konzentration rief zuerst eine geringe Verengung der Koronargefässe hervor (38—23 c.c.), eine Verlangsamung der P und eine bedeutende, fast dreifache, Verkürzung der Amplitude; eine Konzentration des Giftes 1 : 150 T. bewirkte eine Verengung der Koronargefässe (39—20 c.c.), eine



Arrhythmie und einen völligen Stillstand der Ventrikel. Die Wirkung des Helleboreins dauert gewöhnlich einige Zeit lang, nachdem der Zufluss aufgehoben ist, fort (Nachwirkung).

#### Versuch 4.

Die Lösung 1 : 1 1/2 M. bewirkte bei einem Kaninchenherzen eine fünffache Verkürzung der Amplitude und eine zweifache des Quantums, was auch beim Durchströmen mit der normalen Nährflüssigkeit fort dauerte. S. Kurve No 16.

#### Versuch 5.

Ein Katzenherz wurde durchströmt während 12 Minuten mit einer Lösung 1 : 1 M., indem die Nährflüssigkeit aus einem Gemisch von 2 Teilen der Ringerlösung und 1 Teil des defibrinierten Blutes des Versuchstieres bestand. Es trat eine Abschwächung der Herzkontraktionen und eine Verlangsamung der P von 116 auf 74 (1) ein. Nach dem nochmaligen Durchströmen desselben Giftes in derselben Konzentration erfolgte nach 9 Minuten eine Verlangsamung der P von 132 auf 56, d. h. es wirkte stärker. Eine noch stärkere Konzentration verursachte erst Arrhythmie (ein beschleunigter Rhythmus wechselte mit dem verlangsamten ab) und dann Stillstand.

#### Versuch 6.

Ein Katzenherz durchströmte eine Lösung 1 : 1 M. während 20 Minuten und bewirkte eine Verlangsamung der P von 152 auf 116, eine Vergrößerung der Amplitude, dann eine Beschleunigung der P bis 154, eine Abschwächung der Herzkontraktionen, eine Arrhythmie und schliesslich einen völligen Stillstand. Fast dasselbe wiederholte sich mit dem Herzen des Kaninchens nach dem Durchströmen während 5 Minuten mit einer Lösung 1 : 800 T.

#### Versuch 8.

Ein ganz frisches Katzenherz durchströmte eine Lösung 1 : 100 T. während 6 Minuten. Es trat eine beträchtliche Verstärkung der Herztätigkeit, eine Verlangsamung der P (120—100), dann eine Wiederherstellung der Zahl der P (120) und eine Arrhythmie ein. Als Nachwirkung wieder eine Verlangsamung der P.

#### Versuche 9, 10, 11 und 12

wurden an Herzen der Katzen und eines jungen Hundes an gestellt, indem sie mit einem Gemische aus 1 Teil des defibrinierten Blutes dieser Versuchstiere und 2 Teilen der Ringerlösung ernährt waren. Helleborein in Konzentrationen 1 : 70 T.—1 : 7 T. rief gewöhnlich eine Beschleunigung der P, eine Abschwächung der Herztätigkeit, dann Arrhythmie und völligen Stillstand hervor.

Diese Versuche zeigen, dass das Helleborein 1) stark die Koronargefässe verengt, 2) in kleinen Dosen manchmal anfangs die Herztätigkeit verstärkt und die P verlangsamt, bei längerer Wirkung abschwächend wirkt, 3) in grossen Dosen gegeben eine Beschleunigung der P, eine Arrhythmie, eine

---

(1) Ich werde die Verengung der Koronargefässe nach Helleborein nicht mehr besonders erwähnen, weil diese Wirkung ausnahmslos immer beobachtet wurde.

*Abschwächung der Kontraktionen bis zum Stillstand* hervorruft. Als die Ursache ist der schädliche Einfluss des Helleboreins auf den *motorischen Apparat* des ausgeschnittenen Herzens anzusprechen. Das Hinzufügen von Blut zu der Nährflüssigkeit vermindert ein wenig die starke Giftigkeit des Helleboreins.

X. — CORONILLIN (Reeb sen.).

A) *Das Froschherz.*

**Versuch 1.**

Obwohl der Frosch offenbar gesund war, kontrahierte sich dessen ausgeschnittenes Herz sehr träge. Q betrug nur 30 c.c. Von einer Lösung 1 : 50 T. des Coronillins ist die Systole des Ventrikels sofort energischer geworden und das Q grösser (4 c.c.), nach 4 Minuten stieg das Q bis 6,5 c.c., d. h. vergrösserte sich um das doppelte im Vergleich mit dem normalen. Die ausgezeichnete Tätigkeit des Herzens veränderte sich nachher infolge der eingetretenen Peristaltik des Ventrikels, zuerst eine Systole überspringend, nachher die ganze Zeit anhaltend; dementsprechend begann P allmählich sich zu verringern; P verlangsamte sich bis zur Hälfte (30—15); nachher wurde die Schlagfolge sogar noch langsamer. Die normale Flüssigkeit stellte eine sehr befriedigende Herztätigkeit wieder her, ja eine noch bessere, als sie vor dem Versuche war.

Weil aber die Verlangsamung der Pulsation nach Atropineinwirkung nicht verschwindet, muss man sie durch die direkte Wirkung des Coronillins auf den *motorischen Apparat* erklären. Diese Wirkung tritt typisch und deutlich hervor, indem zuerst die Herztätigkeit auffallend *gebessert, nachher aber verschlechtert wird*. Die Besserung der Tätigkeit hängt lediglich von der Verstärkung der Systole, die Verschlechterung von der Peristaltik des Ventrikels ab.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

**Versuch 1.**

Ein an Vergiftung mit verschiedenen Giften sterbendes krankes Kaninchenherz. Die Lösung 1 : 6 M. bewirkte keine verbesserte Herztätigkeit nur eine auffallende Erweiterung der Kranzgefässe.

**Versuch 2.**

Ein frisches Herz eines fetten Katers, welches sehr langsam pulsiert — 88 in einer Minute. Die Lösung 1 : 3 M. bewirkt eine Vermehrung der P bis zur Norm (120) und eine Vergrösserung der Amplitude, dann ein allmähliches Sinken der P, eine sehr geringe Verminderung des Q und eine beträchtliche Vergrösserung der Amplitude; so dass nach 7 Minuten betragen P = 84, Q = 8 statt 10 c.c. und die Amplitude statt 3 1/2 mm. jetzt 6 1/2 mm. wurde. Die Verlangsamung der P trat hauptsächlich auf Kosten der Verlängerung der Pausen auf. S. Kurve N° 19.

**Versuch 4.**

Die Lösung 1:3 M. bewirkte bei einem unregelmässig pulsierenden, abgeschwächten Herzen eines jungen Katers eine Regulierung des Rhythmus, eine Verengung der Kranzgefässe (19—15 c.c.), bald eine Vermehrung der P (124—140), machten aber eine Verlangsamung derselben (80), eine Arrhythmie und eine starke Abschwächung der Herztätigkeit (der Versuch dauerte 14 Minuten).

**Versuch 5.**

Die Wirkung einer Lösung 1:2 M. während 4 Minuten angewandt auf ein frisches Herz eines alten Katers äusserte sich in einer Verlangsamung der P (140—120), in Erweiterung der Kranzgefässe (17—21 c.c.) und in Verlängerung der Amplitude auf 1/3 ihrer ursprünglichen Grösse.

**Versuch 6.**

Ein ermüdetes Herz eines Katers zeigte bei Einwirkung einer Lösung 1:2 M. während 6 Minuten eine P = 96 statt 106, Q = 14 1/2 statt 13 c.c., und eine um das Doppelte vergrösserte Amplitude (2—4 mm.). S. Kurve N<sup>o</sup> 22.

**Versuch 9.**

Eine Lösung 1:1/3 M. während 6 Minuten angewandt bewirkte bei einem abgeschwächten Katerherzen eine Vergrösserung der Amplitude um 1/3 und des Q von 14 auf 17 c.c.

**Versuch 10.**

Eine Lösung 1:1 M. während 5 Minuten angewandt bewirkte eine doppelt so grosse Amplitude (3—6 mm.), Q = 26 statt 20 c.c. S. Kurve N<sup>o</sup> 25.

**Versuch 11.**

Fast dasselbe Ergebnis.

**Versuch 12.**

Die Wirkung einer 1:1 M. verdünnten Lösung auf ein sehr abgeschwächtes und unregelmässig pulsierendes Herz eines Kaninchens äusserte sich in einer Verlangsamung der P (114—80) und Regulierung des Rhythmus, nachher in einer plötzlichen Zunahme der P bis 172 und Abschwächung der Kontraktionen; es fliesst viel mehr Flüssigkeit aus. Der Versuch dauerte 7 Min.

**Versuch 13.**

Eine Lösung 1:1/2 M. durchströmte ein ermüdetes Herz eines Katers. Eine geringe Beschleunigung der P (116—130), eine Vergrösserung der Amplitude (2 1/2—4 1/2 mm.) und des Quantums (20,5—22 c.c.) sind eingetreten; Nachwirkung: Verminderung der Amplitude, Verlangsamung der P bis 84, Abschwächung der Kontraktionen und eine geringe Arrhythmie, Q ist beträchtlich weniger geworden (15 c.c.); der Versuch dauerte 7 Minuten.

**Versuch 17.**

Nach einer Lösung 1:1/3 M., welche während 8 Minuten angewandt wurde, zeigte das sterbende Kaninchenherz eine geringe Vergrösserung der Amplitude (4—5 mm.) und eine Zunahme der P (24—36), nachher eine Verlangsamung der P (bis 20).

**Versuch 18.**

Sehr ermüdetes Herz eines Katers. I : 1/5 M. Nach 5 Minuten ist die Amplitude viel grösser (statt 3—5 mm.), P etwas vermindert (132—112). Nachdem das Herz mit der normalen Nährflüssigkeit durchströmt war, stellte sich bald, als Nachwirkung eine starke Verlangsamung der P (88), welche nach 3 Minuten die Zahl 44 in einer Minute erreichte; gleichzeitig wurde eine Arrhythmie beobachtet in Form des allmählichen Ausfallens der Kontraktionen. Zuerst fiel nur jede vierte Kontraktion aus, die erste wurde etwas kräftiger; nachher aber fiel die zweite aus und die erste wurde der dritten gleich nach der Länge der Amplitude. Es hat sich somit die Zahl der Pulsationen um die Hälfte verringert (88—44) und die einzelnen Kontraktionen wurden durch längere Pausen von einander getrennt. S. N<sup>o</sup> 27 A und B — die Kurve der eben beschriebenen Nachwirkung.

**Versuch 19.**

Die Lösung I : 100 T bewirkte bei einem Kaninchenherzen eine geringe Verlangsamung der P (128—112), nachher eine erhebliche Frequenz der P bis 190, eine Arrhythmie und Abschwächung der Kontraktionen; der Versuch dauerte 5 Minuten.

**Versuch 20.**

Die Lösung I : 50 T bewirkte bei einem sehr ermüdeten Kaninchenherzen eine Verlängerung der Amplitude von 2 auf 3 mm. und eine Wiederherstellung der P von 50 auf 88; der Versuch dauerte 7 Minuten.

Aus diesen Versuchen geht deutlich die unverkennbare Wirkung des Coronillin auf den motorischen Apparat der Kalt- und Warmblüterherzen (Pflanzen- und Fleischfresser) hervor. Eine so konstante und beträchtliche Verstärkung der Herzkontraktionen der Warmblüter konnte ich nach den anderen Substanzen der Digitalingruppe nicht beobachten. Ausserdem vermag Coronillin die unregelmässige Herztätigkeit zu *regulieren*, die Arrhythmie zu beseitigen (Versuche 3, 12), sowie auch die Bradykardie (Versuche 2 und 20). Von grossem Wert ist besonders sein guter Einfluss auf schlecht arbeitende Herzen; *deshalb muss Coronillin eine praktische Anwendung in der Therapie finden können*; es verdient sie vollständig. Besonders nützlich wird sich wahrscheinlich Coronillin dort erweisen, wo der Herztonus anzuregen sein wird, d. h. in allen Fällen der Abschwächung des motorischen Herzapparates.

Die Veränderung der Frequenz der Kontraktionen ist nach Coronillin unbeständig. Meistens wird beobachtet nach einer zuerst eintretenden *Verlangsamung der P mit Verstärkung* der Kontraktionen und Regulierung des Rhythmus eine *Beschleunigung der P mit Arrhythmie und Abschwächung der Kontraktionen und wiederum eine Verlangsamung*; kurz es tritt fast dasselbe, wie bei den anderen Präparaten der Digitalingruppe ein.

Von den letzteren unterscheidet er sich aber dadurch, dass er die

*Kranzgefäße* des ausgeschnittenen *Herzens erweitert* (leider nicht immer). Weil aber eine Verstärkung der Kontraktionen des ausgeschnittenen Herzens die Menge der in den Koronargefäßen fließenden Flüssigkeit vermehrt, und weil umgekehrt ein verstärkter Zufluss von Nährflüssigkeit die Herztätigkeit verbessert und verstärkt, wäre es bei Coronillin sehr interessant, diesen Zusammenhang an kranken Menschen festzustellen.

Im ersten Versuche wurde eine Erweiterung der Kranzgefäße beobachtet ohne Verbesserung der Herztätigkeit; im zweiten Versuche umgekehrt eine um das doppelte verlängerte Amplitude, trotz der Verengerung der Gefäße, im 12<sup>ten</sup> Versuche, eine Erweiterung der Kranzgefäße und eine Abschwächung der Herztätigkeit; im Versuche 14 (bei einem sterbenden Herzen) ein Steigen des Quantums der ausfließenden Flüssigkeit von 1 bis auf 10 c.c. bei Abwesenheit der Verbesserung der Herztätigkeit. Obgleich in anderen Fällen die Vermehrung des Quantums der ausfließenden Flüssigkeit mit der verbesserten Herztätigkeit zusammenfällt, dürfen die eben beschriebenen Tatsachen nicht ausser Acht gelassen werden (1).

Es ist deshalb sehr wahrscheinlich, dass Coronillin einen Einfluss ausübt so gut auf den motorischen Herzapparat, wie auf die Kranzgefäße unabhängig von einander. Jedenfalls ist unzweifelhaft die Fähigkeit des Coronillins die Herzgefäße zu erweitern; dieser Umstand aber kann eine grosse praktische Bedeutung haben.

Um die Arrhythmie und Abschwächung der Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens zu beobachten, dürfen verhältnissmässig konzentrierte Lösungen desselben angewandt werden; folglich gehört Coronillin nach seinen *sehr wahrscheinlichen guten therapeutischen Eigenschaften zu den verhältnissmässig schwachen Herzgiften*. Aus den von mir untersuchten Substanzen der Digitalingruppe hat sich nur das Adonidin, als wenig schädlich erwiesen.

*Nach den aufgezählten wertvollen Eigenschaften des Coronillins gebührt ihm in der Reihe der Cardiotonica bei weitem nicht der letzte Platz.*

## XI. — BARYUM CHLORATUM (MERCK).

### *Das Herz der Warmblüter.*

#### **Versuch 1.**

Eine Lösung 1 : 400 T während 10 Minuten angewandt bewirkte bei einem unregelmässig pulsierenden, sehr ermüdeten Herzen eines Kaninchens eine Regulierung und Verstärkung der Herztätigkeit. (P stieg von 44 auf 86 ungefähr.)

(1) Selbstverständlich wurden in allen Versuchen dieselben technischen Bedingungen gewahrt.

**Versuch 2.**

Die Wirkung einer Lösung **1 : 200 T** auf ein abgeschwächte Herz eines gestorbenen Kaninchens äusserte sich zuerst in einer Verlangsamung der P von 148 auf 90, dann in einer allmählichen Steigerung der P bis 116 und in Abschwächung der Kontraktionen; nach dem Durchströmen mit einer normalen Nährflüssigkeit stellte sich eine Arrhythmie ein. (Nachwirkung.) Der Versuch dauerte 10 Minuten. Die Arrhythmie verschwand nach der Speisung dieses Herzens mit einer Lösung **1 : 400 T**.

**Versuch 3.**

Nach einer Einwirkung einer Lösung **1 : 100 T** während 8 Minuten auf ein schwach pulsierendes Herz eines gestorbenen Kaninchens, welches 2 1/2 Stunden auf Eis gelegen hat, ergab sich in der ersten Minute eine Verlangsamung der P von 120 auf 108 und eine Verstärkung der Amplitude um 2 1/2 Mal, nachher eine geringe Beschleunigung und eine Arrhythmie, die darin bestand, dass die Amplitude der geraden Kontraktionen grösser als die der ungeraden wurde; schliesslich eine Beschleunigung der P bis 136 und wie vor dem Versuche schwache rhythmische Kontraktionen. Q blieb fast ohne Veränderung. Die normale Flüssigkeit vergrösserte die Amplitude um das dreifache. S. Kurve N° 29.

Das Herz wurde nachher mit einer Lösung **1 : 50 T** durchströmt und es trat sofort eine geringe Beschleunigung der P (114—140) und eine Verstärkung der Amplitude, welche allmählich sich verkürzend schliesslich nach 1 Minute 0 wurde. Die normale Flüssigkeit stellte die Tätigkeit nur des rechten Ventrikels her und auch dies nur in sehr geringem Grade.

**Versuch 4.**

Die Lösung **1 : 100 T** während 5 Minuten angewandt bewirkte eine geringe Verringerung der P (116—108).

Ein Durchströmen desselben Herzens mit einer Lösung **1 : 50 T** ergab zuerst eine Verstärkung der Herzkontraktionen, nach 3 Minuten eine starke Verlangsamung der P (110—58) und dann Arrhythmie. Das durch die Kanüle eingeführte Atropin erwirkte keine Beschleunigung der P. Die normale Flüssigkeit stellte eine regelmässige, aber schwache Herztätigkeit her. (P 114 in der Minute.)

**Versuch 5.**

Bei einem abgeschwächten Herzen eines alten Katers äusserte sich die Wirkung einer Lösung :

a) **1 : 66 T** während 3 Minuten angewandt nur in einer Verlangsamung der P von 100 auf 66 auf Kosten der Verlängerung der Pausen ohne Veränderung der Amplitude; die normale Flüssigkeit bewirkte eine Beschleunigung der P bis 118;

b) bei einem abermaligen Durchströmen mit einer Lösung **1 : 25 T** hat sich eine geringe Vergrösserung der Amplitude, eine Verlangsamung der P eingestellt sowie eine Arrhythmie (in Form von ausgebliebenen Kontraktionen), die nach dem Durchleiten der normalen Flüssigkeit nicht verschwand (s. Kurve N° 31);

c) eine Lösung **1 : 10 T** in einer Arrhythmie und Abschwächung der Herztätigkeit.

**Versuch 6.**

Ein unregelmässig pulsierendes Kaninchenherz zeigte bei Einwirkung einer Lösung  
*a) 1 : 25 T* eine zuerst kräftigere und unregelmässige Kontraktion, nachher eine schwächere ;

*b)* nach dem direkten Hinzufügen einer *1 : 5 T* verdünnten Lösung eine starke Verlangsamung der P und einen völligen Stillstand.

Weil das Chlorbaryum den Herzmitteln zugezählt wird, suchte ich durch meine Versuche seine direkte Wirkung namentlich auf das schwache Herz klarzulegen.

Es hat sich ergeben, dass Lösungen von Chlorbaryum von mittlerer Konzentration eine charakteristische Wirkung ausüben können : zuerst *eine Verlangsamung der P und eine Verstärkung der Herzkontraktionen, dann eine Wiederherstellung der P und eine Abschwächung der Konzentration und schliesslich eine Arrhythmie* (Versuche 2, 3 und 5). Ausserden kann das Chlorbaryum den Rhythmus *regulieren*.

Stärkere Konzentrationen rufen *eine Verlangsamung der P und einen Stillstand des ausgeschnittenen Herzens hervor* (Versuch 6 *b*).

Die Verlangsamung der Pulsation hängt von der direkten Wirkung des Chlorbaryums auf den *motorischen Apparat* des ausgeschnittenen Herzens ab (Versuch 4). Im Allgemeinen braucht man der Verstärkung der Herzaktion nach Chlorbaryum keine grosse Aufmerksamkeit zu schenken. Indem wir die ganze Reihe der oben geschilderten Versuche noch einmal übersehen, können wir konstatieren, dass die physiologische Wirkung jedes der untersuchten Präparate der Digitalingruppe seine besonderen Eigenschaften besitzt. Nach meinen Versuchen haben die besten Wirkungen auf das ausgeschnittene Herz folgende Präparate ausgeübt : Inf. fol. Digitalis, Strophanthinum purissimum, Adonidin und Coronillin. Dabei unterscheiden sich die ersten zwei Substanzen von den letzteren. Inf. fol. Digitalis und Strophanthinum puriss. wirken auf das ausgeschnittene Herz annähernd gleich und zwar auf den intrakardialen Hemmungsapparat, wie auch auf den motorischen. Die für die Digitalingruppe charakteristischen Stadien der veränderten Herzfähigkeit treten nach diesen Präparaten ziemlich deutlich hervor und zwar : zuerst die erste Verlangsamung der P und eine Verstärkung der Herzkontraktionen, dann eine Beschleunigung der P und schliesslich Arrhythmie, eine zweite Verlangsamung der P und endlich Stillstand des Herzens in Systole. Diese beiden Präparate verengern die Kranzgefässe des ausgeschnittenen Herzens der Warmblüter und rufen im Allgemeinen annähernd dieselben Veränderungen der Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens der Kalt- und Warmblüter hervor. Das

ausgeschnittene Herz eines Frosches reagiert auf Strophanthinum puriss. beinahe so wie das Herz der Warmblüter; auf Inf. fol. Digitalis dagegen reagiert es ein wenig anders: es fehlt nämlich das zweite Stadium — die Herstellung der alten Frequenz der P — und nach dem ersten Stadium folgt gewöhnlich das dritte unmittelbar.

Im Gegensatz zu den eben geschilderten zwei Präparaten erregen Adonidin und Coronillin den intrakardialen Hemmungsapparat sehr schwach und unbeständig und die Veränderungen der Herztätigkeit treten nicht charakteristisch in Form von deutlichen Stadien hervor. Was aber in der Wirkung dieser Präparate die Aufmerksamkeit auf sich lenkt, ist die Verstärkung der Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens und eine, obgleich unbeständige Erweiterung der Kranzgefäße. Das ausgeschnittene Froschherz reagiert auf diese beiden Präparate dem Herzen der Warmblüter ungefähr analog.

## XII. — PYRAMIDON (Höchst).

### *Das Herz der Warmblüter.*

#### **Versuch 1.**

Als Versuchsobject diente ein Herz eines schwer tuberkulösen Kaninchens, welches nach dem Hineinbringen in den Apparat schwach, schnell und unregelmässig pulsierte (Pausen nach der Systole, nicht nach der Diastole). Nach dem Durchströmen **1 Teiles** Pyramidon auf **4 M. Teile** Nährflüssigkeit vergrösserte sich zuerst die Amplitude und nachher verschwand auch die Arrhythmie, sodass nach 5 Minuten P 160 (statt 190) betrug, das ferner die Amplitude 4 mm. (statt 2 mm.) ausmachte, und dass ein regelmässiger Rhythmus eingetreten war. Nach dem Durchströmen mit der normalen pyramidonfreien Flüssigkeit wurde die Tätigkeit des Herzens wieder mangelhaft, indem die Arrhythmie und die Abschwächung der Kontraktionen sich wieder einstellten. Siehe Kurve No 33.

Pyramidon in Konzentrationen **1 : 2 <sup>7</sup>/<sub>10</sub> M.** und **1 : 1 <sup>8</sup>/<sub>10</sub> M.** (Vers. 2 und 3) hat auch eine nach Digitalein eingetretene Arrhythmie eines Katzenherzens reguliert.

#### **Versuch 4.**

Eine Lösung **1 : 1 <sup>1</sup>/<sub>3</sub> M.** rief bei einem völlig frischen Kaninchenherzen eine Vergrösserung der Amplitude und des Q (30—33 c.c.), eine Verlangsamung der P von 156 auf 140. Der Versuch dauerte 6 Minuten.

#### **Versuch 5.**

Eine Lösung **1 : 8/10 M.** durchströmte während 8 Minuten ein abgeschwächtes Herz eines Katers. P und die Amplitude sind fast gleich, Flüssigkeit wird doppelt so viel entleert (14—27 c.c.).



**Versuch 7.**

Die Wirkung einer Lösung 1 : 4/10 M., die während 3 Minuten ein sehr ermüdetes Herz eines Katers durchströmte, äusserte sich in einer Vergrößerung der Amplitude der Herzkontraktionen (statt  $2\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{2}$  mm.); Q stieg auch von 14 auf 22 c.c. Nach dem Durchströmen mit normaler Nährflüssigkeit verringerten sich die Amplitude und das Q wieder. S. Kurve No 36.

**Versuch 9.**

Die Lösung 1 : 1/10 M. durchströmte ein Kaninchenherz. Die Amplitude wurde grösser (7—9 mm.), P und A blieben gleich gross. Der Versuch dauerte 3 Minuten.

**Versuch 10 und 11.**

Pyramidon in Verdünnung 1 : 30 T während 4 Minuten und 1 : 10 T während 7 Min. übte fast gar keinen Einfluss auf ein schwaches Kaninchenherz aus; im zweiten Falle wurde eine sehr geringe Vergrößerung der Amplitude bemerkbar; weder Arrhythmie, noch Abschwächung der Herztätigkeit traten ein, trotz der konzentrierten Lösungen des Pyramidons.

Nach den angeführten Versuchen sind die Haupterscheinungen, die unter dem Einfluss des Pyramidons am ausgeschnittenen Herzen auftreten, folgende : *die Vergrößerung der Amplitude, die Regulierung des Rhythmus und die Verstärkung des Flüssigkeitsstromes in den Kranzgefässen.* Sind nun diese Erscheinungen von einander abhängig? Ich möchte es nicht glauben, und zwar schon deshalb nicht, weil sie nicht immer zusammenfallen (Versuche 5 und 9). Die Besserung der Amplitude nach kleinen Dosen des Pyramidons durch seine lokale Wirkung zu erklären, ist nicht möglich; denn stärkere Konzentrationen müssten dann die Herztätigkeit lähmen oder wenigstens dieselbe sehr schwächen und in Wirklichkeit sind sie nicht nur unschädlich, sondern direkt nützlich (Versuch 9, 10 und 11).

Wie dem auch sein mag, die günstige Wirkung des Pyramidons auf das ausgeschnittene Herz ist unzweifelhaft und stimmt zu den Erfahrungen Prof. ROBERT's an sehr zahlreichen Schwertuberkulösen : Pyramidon *vereint in sich eine direkte Unschädlichkeit für das Herz mit der Wirkung, seine Tätigkeit günstig zu gestalten.* Dieser Umstand hat schon längst eine praktische Bedeutung gewonnen in allen den Fällen, wo ein Antipyretikum gewählt werden muss für einen Kranken mit abgeschwächter Herztätigkeit, was in der ärztlichen Praxis ja leider sehr oft vorkommt.

XIII. — SPERMINUM HYDROCHL. (Poehl 2 ‰)  
pro inject. [sterilisatum]<sup>(1)</sup>.

*Das Herz der Warmblüter.*

**Versuch 1.**

Zum Versuche diente ein sehr abgeschwächtes Herz eines Kaninchens (Männchen). Der linke Ventrikel pulsiert fast nicht, sondern nur der rechte und die Vorhöfe:  $P = 10.4$  in der Minute,  $Q = 6$  c.c.; die Kurve ist eine fast gerade Linie<sup>(2)</sup>. S. Kurve No 38.

Bald nach dem Durchströmen mit einer Mischung aus **1 Telle** des salzsauren Spermins und **10 T** der Locke'schen Flüssigkeit nahm die aus dem Herzen ausfliessende Flüssigkeit auffallend zu, und zwar wurde sie 16 c.c. statt 6 c.c., auch die Amplitude vergrösserte sich sehr bis zur 3 mm. statt  $\frac{1}{3}$  mm., die beiden Ventrikel fingen an sich genügend zu kontrahiren, die Pulsfrequenz änderte sich nicht. S. Kurve No 39a. Nach 8 Minuten wurde das Quantum geringer und innerhalb 7 Minuten sank bis 12 c.c., dann stellte sich aus mir unbekanntem Grunde Arrhythmie ein. S. Kurve No 39b. Die Einführung von 7 mgr. Spermin durch die Kanüle beseitigte diese Arrhythmie (folglich wurde sie durch Spermin nicht hervorgerufen), vergrösserte aber die Amplitude nicht, wenn auch das Q etwas zunahm (14 c.c.); die Reservekraft des ausgeschnittenen Herzens war wohl schon erschöpft worden. Nach dem Durchströmen mit der normalen Flüssigkeit verringerte sich bald das Q und innerhalb 10 Minuten betrug es nur 4 c.c.; der linke Ventrikel hörte fast auf sich zu kontrahiren, der rechte pulsiert wie früher gut. (S. Kurve No 40.)

Das nachträgliche Durchströmen durch dasselbe Herz der **1 : 10 T** verdünnten Sperminlösung vergrösserte das Q um das doppelte bis zu 8 c.c., die Energie der Kontraktionen wurde nur unwesentlich verstärkt. Das Hinzufügen von 7 mgr. Spermin durch die Kanüle blieb erfolglos. Das Herz war schon zu erschöpft.

**Versuch 2.**

Auf das Herz eines chronisch mit Naphtalin vergifteten nachher getöteten Kaninchenbockes wurde mit einer **1 : 10 T** verdünnten Lösung eingewirkt; es stellte sich eine allmähliche Zunahme der Amplitude und des Quantums (16—24 c.c.) ein, die von der normalen Nährflüssigkeit wieder geringer wurden.

**Versuch 3.**

Um die Frage über die Dauer der Haltbarkeit im Bezug auf die physiologische Wirkung des Präparates zu entscheiden, benutzte ich eine vor 6—7 Jahren angefertigte

---

(1) Ich möchte hier bemerken, dass jede Ampulle etwa  $1\frac{1}{2}$  c.c. einer 2 ‰ salzsauren Sperminlösung enthält (in physiologischer NaCl-Lösung). Bei allen Versuchen wird die Berechnung auf das reine salzsaure Spermin gemacht; es bedeutet demnach **1 : 10 T** eine Lösung eines Teiles des reinen salzsauren Spermins in 10 Teilen der Nährflüssigkeit.

(2) Der Registrierapparat registrierte hauptsächlich die Zahl der Kontraktionen des in diesem Falle fast gar nicht pulsierenden linken Ventrikels; deshalb war die Amplitude nicht grösser als  $\frac{1}{3}$  mm., trotz der befriedigender Pulsation des rechten Ventrikels.

und seit dem bei Zimmertemperatur aufgehobene Sperminlösung. Es stand nur 1 Ampulle zur Verfügung.

Die Konzentration 1 : 10 T von diesem Spermin wurde auf ein Herz eines sterbenden alten Kaninchenbocks angewandt und dabei wurde eine kaum wahrnehmbare Verlängerung der Amplitude und eine Verlangsamung der Systole (d. h. eine Verlängerung der Zeit der Systole) konstatiert.

Es geht daraus hervor, dass eine vor 6—7 Jahren bereitete Sperminlösung jedenfalls für das ausgeschnittene Herz unschädlich ist.

#### Versuch 4.

Das Herz eines sehr jungen Kaninchens (Weibchen) pulsiert schwach und unregelmässig: die Nachwirkung einer Digitaleinlösung. Die angewandte Sperminlösung 1 : 10 T. Nur in der ersten Minute verbesserte sich die Herztätigkeit: die Wiederherstellung der P bis 116 statt 102, der Rhythmus hat sich reguliert, die Amplitude und das Quantum nahmen etwas zu (statt 7—10 c. c.); aber dann verschwand wieder alles, d. h. die Arrhythmie und die Abschwächung der Herzkontraktionen sowie die Abnahme des Q stellten sich wieder ein. Der Versuch dauerte 8 Minuten. Die normale Nährflüssigkeit besserte dagegen bedeutend die Herztätigkeit.

Um darüber ins Klare zu kommen ob die schlechte Herztätigkeit während des Durchströmens mit Spermin als Folge seines schädlichen Einflusses anzusehen sei, oder ob die Nachwirkung des Digitaleins dabei mitwirkte, durchströmte ich das Herz mit einer konzentrierteren Sperminlösung (1 : 3300) (Vers. 18). Die Amplitude wurde bald geringer, es trat eine starke Arrhythmie ein (s. Kurve N<sup>o</sup> 57) und eine auffallende Verlangsamung der Herzpulsation (in 4 Minuten sank sie von 112 auf 64). Nach der normalen Nährflüssigkeit verschwand die Arrhythmie vollständig, die Verlangsamung der P trat aber noch deutlicher hervor (52 in der Minute).

Es geht daraus hervor, dass in diesem Falle die Ursache der Verschlechterung der Herztätigkeit zweifellos das Spermin war; je grösser die Dosis, desto deutlicher tritt die Störung der Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens zu Tage.

Die anderen Versuche aber zeigten eine durchaus günstige Wirkung des Spermis auf die Herztätigkeit bei denselben technischen Bedingungen. Wie ist dieser Widerspruch zu erklären? Weil alle Bedingungen bei den Versuchen dieselben waren (die Technik, die Tiere u. a.), so bleibt nur übrig den Unterschied der Geschlechter mit in Betracht zu ziehen. Die Verbesserung der Herztätigkeit wird beobachtet beim Herzen des Männchens, die Verschlimmerung bei dem des Weibchens. Dass es wahrscheinlich kein Zufall ist — dafür sprechen meine anderen Versuche,

**Versuch 5.**

Durch ein abgeschwächtes Herz eines Kaninchens (Männchen) wurde eine I : 6000 verdünnte Sperminlösung durchgeleitet. Bald trat eine sehr auffallende Vergrößerung der Amplitude und des Quants ein : binnen 5 Minuten vergrößerte sich die Amplitude um  $3 \frac{1}{2}$  Mal (2—7 mm.), das Quantum der aus dem Herzen ausfließenden Flüssigkeit vergrößerte sich noch mehr als um  $3 \frac{1}{2}$  Mal (12—44 c.c.); die Pulsation nahm zuerst ab von 108 auf 96, nachher aber erreichte sie 108 wieder. Nach dem Durchströmen mit der normalen Nährlösung ändert sich mit einem Schlag das Bild ungünstig : Q wurde  $13 \frac{1}{2}$  c.c., die Amplitude 3 mm. und so dauerte es 12 Minuten; alsdann unterbrach ich den Versuch. Es ist interessant, dass die für Spermin charakteristischen günstigen Erscheinungen eine geraume Zeit nach der Wegnahme dieses Giftes noch andauerten. Diese Erscheinungen waren in der Nachperiode aber weniger ausgesprochen.

Folglich übt das Spermin auf das ausgeschnittene Herz nicht nur eine günstige Wirkung aus, sondern auch eine günstige Nachwirkung und das ist eine wichtige Eigenschaft. Ob diese Nachwirkung nun von den Resten derselben Substanz in dem Gewebe des Herzens abhängt, oder von Veränderungen im motorischen Apparat des Herzens, oder ob sie einfach das Resultat der verbesserten Speisung des ausgeschnittenen Herzens ist, ist sehr schwer mit Bestimmtheit zu beantworten. Jedenfalls besitzt die Tatsache des Vorhandenseins dieser Nachwirkung eine therapeutische Bedeutung.

**Versuch 6.**

Das Herz eines Kaninchens (Männchen), welches infolge der Vergiftung mit Digitoxin langsam (76), sehr schwach und unregelmässig pulsierte ( $Q = 5 \frac{1}{2}$  c.c.), wurde mit einer Sperminlösung I : 6000 durchströmt. Die Arrhythmie schwand; die Amplitude verstärkte sich; das Quantum stieg bis 10 c.c.; die P stieg bis 144 d. h. bis die Norm erreicht war. Nach der normalen Zirkulation verschwand alles : P = 60, die Herz-tätigkeit hört auf jedoch ohne Arrhythmie.

Folglich kann Spermin die Arrhythmie und andere Abnormitäten (Bradykardie), die nach Vergiftung des ausgeschnittenen Herzens mit einem Herzgift (Digitoxin) auftreten, vollständig beseitigen. Uebrigens dient dieser Versuch als Beweis für die günstige Wirkung des Spermins auf den motorischen Apparat des ausgeschnittenen Herzens, weil derselbe vorzugsweise hier von der Wirkung betroffen wurde.

**Versuch 7.**

Ein analoges Resultat wurde von mir erzielt bei einem Herzen eines jungen Katers, welches infolge der Veronaleinwirkung (Nachwirkung) sehr unregelmässig und schwach pulsierte. Bei Einwirkung einer Sperminlösung I : 6000 trat sofort eine geringe Vergrößerung der Amplitude und eine deutliche Q-Vergrößerung ein, (20—35 c.c.) indem die Arrhythmie schwand. P wurde zuerst statt 104—92 nachher aber wieder 104. Der

Versuch dauerte 5 Minuten. Nach der normalen Zirkulation traten die vorigen Erscheinungen wieder ein (Arrhythmie, Abschwächung der Kontraktionen und eine Verminderung des  $Q$ ); folglich muss das Verschwinden der letzteren dem Einflusse des Spermins zugeschrieben werden.

#### Versuch 8.

Spermin in einer Konzentration 1 : 6000 beseitigte eine starke Arrhythmie bei einem Kaninchenherzen (ein krankes Männchen), die das Infusum fol. Digitalis zu bessern nicht im Stande war (s. Kurve No 42); ausserdem vergrösserte Spermin die Amplitude, obgleich  $Q$  fast das gleiche war. Der Versuch dauerte 9 Minuten. Die normale Zirkulation bewirkte wieder eine starke Arrhythmie (s. Kurve No 43).

Das abermalige Durchströmen mit Spermin (1 : 6000) beseitigte wieder die Arrhythmie; die dabei aus dem Herzen ausfliessende Flüssigkeit verringerte sich sogar ( $8 \frac{1}{2}$ —7 c.c.). Der Versuch dauerte 4 Minuten. Um den Einfluss des Blutes festzustellen, habe ich nachher noch 8 %o desselben zu derselben Sperminlösung (1 : 6000) hinzugefügt — und das Herz fing an bald sich etwas besser und alsdann sogar ganz regelmässig zu kontrahieren. Leider konnte dieser Versuch nicht weiter fortgesetzt werden, weil die Nährflüssigkeit in den Kranzgefässen zu fließen aufhörte, wohl infolge Bildung von Blutgerinnseln in den Gefässen. Das Herz stellte allmählich seine Tätigkeit ein. Dank aber der reinen Locke'schen Flüssigkeit und leichter Massage des Herzens entleerten sich seine Kranzgefässe allmählich von Blut, sie wurden blasser und dementsprechend fing das Herz allmählich sich besser und besser zu kontrahieren an.

Dieser Versuch zeigt, dass ein ausgeschnittenes Herz auch nach der Bildung von Blutgerinnsel in seinen Kranzgefässen, noch arbeitsfähig ist, wofern nur diese Gerinnsel mittelst einer blutlosen alkalischen Flüssigkeit entfernt werden.

Es war der erste Versuch, bei welchem ich eine Verengung der Kranzgefässe während des Durchfliessens von Spermin beobachtet habe. Ich konnte auch dabei die günstige Wirkung des Spermins auf die Herztätigkeit sehen. Es ist danach wahrscheinlich, dass die Verbesserung der Herztätigkeit nach Spermin nicht nur allein von der Erweiterung der Kranzgefässe, sondern auch vom Spermin selbst, d. h. von seiner spezifischen Eigenschaft den motorischen Apparat des Herzens zu tonisieren, abhängt. Der Zusatz von Blut schwächt nicht nur den Einfluss des Spermins auf das Herz nicht ab, sondern verstärkt ihn sogar. Die bis jetzt geschilderten Versuche zeigen, dass Spermin die Arrhythmie beseitigen kann und überhaupt die abnorme Tätigkeit des Herzens, die durch verschiedene Ursachen hervorgerufen ist, zu bessern im Stande ist.

#### Versuch 9.

Das Herz eines Kaninchens von unbeachtetem Geschlecht, welches an chronischer Naphtalinvergiftung zu Grunde gegangen ist, hat  $2 \frac{1}{2}$  Stunden auf Eis gelegen.

Nachdem dieses ausgeschnittene Herz mit starker Chlorbaryumlösung vergiftet worden war und das Durchströmen mit der normalen Nährflüssigkeit seine Tätigkeit nicht gebessert hatte, liess ich durch dasselbe eine Sperminlösung I : 5000 absichtlich unter einem grösseren Drucke (vergrössert auf 15 mm. Hg) durchfliessen. P änderte sich dabei nicht; Q wurde bald grösser (statt 15—21 c.c.); die Kontraktionen haben sich nicht gebessert und nach einer Minute trat ein zeitweiliger Stillstand ein, der nach einer halben Minute in eine langsame und schwache Pulsation überging (52—78). Nach der normalen Zirkulation<sup>(1)</sup> stellte sich die Pulsation bis zur Norm wieder her, und zwar 148 in der Minute. Das nachherige Durchströmen einer konzentrierteren Lösung I : 2500 hat nicht genützt; die Lahmung des Herzens trat aber nicht ein (Vers. 19).

An diesem Versuche ist von Interesse die starke Verschlechterung der Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens, trotz des vermehrten Quantums der in seinen Kranzgefässen fliessenden Flüssigkeit. Vielleicht war dies ein Weibchenherz, welches wohl auf die vasodilatatorische Wirkung des Spermis, aber nicht auf die spezifische, den motorischen Apparat tonisierende, reagierte.

#### Versuch 10.

Eine Lösung I : 5000 durchströmte das Herz eines alten Katers. Es zeigte sich dabei eine Vergrösserung der Amplitude um das Dreifache ( $2\frac{1}{2}$ — $7\frac{1}{2}$  mm.), d. h. das ermüdete Herz kontrahierte sich infolge der Spermieinwirkung stärker als das frische bald nach dem Hineinbringen in den Durchströmungsapparat; das Q vergrösserte sich (17—33 c.c.); die Pulsation verlangsamte sich zuerst von 122 bis 100, nachher aber erreichte sie 116 in der Minute (s. Kurve No 48). Nach dem Durchströmen mit der normalen Nährflüssigkeit sank Q sehr und ging bis 13 c.c. herunter; die Amplitude nahm allmählich ab bis zur Grösse, die sie vor dem Versuche hatte. (S. Kurve No 49.) Die tonisierende Wirkung des Spermis trat in diesem Versuche sehr deutlich zu Tage.

Nicht weniger deutlich ist die tonisierende und regulierende Wirkung des Spermis beim ausgeschnittenen Herzen eines alten fetten Katers hervorgetreten. Die Arrhythmie in diesem Falle war die Folge der Nachwirkung des Veronals.

#### Versuch 11 (S. Kurve No 50).

Nach einer Lösung von Spermin I : 5000 verschwand alsbald die Arrhythmie, die Amplitude ist 3 Mal länger geworden, das Q 2 Mal grösser (20—40 c.c.), P langsamer (160—124). (S. Kurve No 51.) Nach der normalen Zirkulation trat wieder eine starke Arrhythmie, eine kleine Amplitude, eine Verringerung des Q bis 27 c.c. und eine Beschleunigung der P bis 180 (siehe Kurve No 52) ein.

---

(1) Als normale Zirkulation bezeichne ich ein Durchströmen der normalen Nährflüssigkeit ohne Zusatz von irgend einem fremden Körper durch die Kranzgefässe des ausgeschnittenen Herzens.

**Versuch 12.**

Nach dem Durchströmen eines Kaninchenherzens (Geschlecht nicht vorgemerkt) mit einer Lösung 1 : 5000 trat eine Vergrößerung der Amplitude der Herzkontraktionen und des Quantums ein.

Aus den eben geschilderten Versuchen geht hervor, dass Spermin in einer Konzentration 1 : 10 T.—1,5 T. zweifellos das ausgeschnittene Herz zu tonisieren und zu regulieren vermag. Fast dieselbe Wirkung auf das ausgeschnittene Herz übt Spermin auch in viel stärkeren Konzentrationen [1 : 3300(1)] aus, was auch aus den nachfolgenden Versuchen ersichtlich ist.

**Versuch 13.**

Eine Sperminlösung 1 : 3300 durchströmte ein vollständig gesundes Kaninchenherz (Männchen), welches bis dahin sehr schwach unregelmässig und oft ( $P = 172$ ) pulsiert (siehe Kurve No 53). Es trat rasch Regulierung des Rhythmus und eine starke Zunahme der Amplitude sowie auch des  $Q$  auf;  $P$  ist fast bis zur Norm zurückgekehrt (s. Kurve No 54). Nachdem aber pulsierte das Herz auch noch gut beim Durchströmen mit der reinen Normalflüssigkeit : die Amplitude nahm sogar noch etwas zu (günstige Nachwirkung). Siehe Kurve No 55.

**Versuch 14.**

Eine Lösung 1 : 3300 durchströmte ein sehr abgeschwächtes Kaninchenherz (Männchen) mit demselben Erfolg : die Rhythmusregulierung und eine Verstärkung der Kontraktionen.

**Versuch 15.**

Ein Kaninchenherz (Geschlecht nicht vorgemerkt), welches nach Veronalwirkung stehen blieb, fing nach einer Sperminlösung 1 : 3300 an wieder zu pulsieren.

**Versuch 16.**

Eine Sperminlösung 1 : 3300 konnte nicht die Tätigkeit eines Kaninchenherzens (Männchens) wieder herstellen, welches durch Chinin zum Stillstand gebracht ist. Es hat wohl eine starke Veränderung des Herzmuskels stattgefunden.

**Versuch 17.**

Die Wirkung einer Lösung 1 : 3300 auf ein Kaninchenherz (Weibchen) äusserte sich in einer geringen Verlangsamung der  $P$  (180—156), bei gleichbleibendem  $Q$ , in einer allmählichen Abschwächung der Kontraktionen; nach der normalen Nährflüssigkeit etwas besser.

**Versuch 20.**

Zum Versuch diente das Herz eines gefallenen Kaninchens, nachdem es durch Digitoxin zum Stillstand gebracht worden war; nach dem wiederholten Einführen von 0,02 Spermin durch die Kanüle traten vereinzelte Kontraktionen auf; es ist aber nicht gelungen eine rhythmische Tätigkeit hervorzurufen. Ebenso resultatlos war das Durchströmen dieses Herzens mit einer Sperminlösung 1 : 1200.

(1) D. h. eine Mischung von 1 1/2 c.c. oder 1 Ampulle mit 100 c.c. der normalen Nährflüssigkeit.

Als Ergebnisse aus den Versuchen mit Spermin möchte ich die folgenden hinstellen, wobei ich ausdrücklich hervorhebe, dass ich mit der grössten Skepsis an diese Versuche herantreten bin.

1) Möglich ist es, dass Spermin *günstig* auf das ausgeschnittene Herz nur der *Männchen* wirkt, und zwar auf das der männlichen Kaninchen und der Kater annähernd in gleichem Maasse.

2) Spermin *erweitert zweifellos die Kranzgefässe* und zwar so stark, wie keine der von mir untersuchten Substanzen es tut.

3) Spermin ruft ferner eine solche *auffallende Verstärkung der Tätigkeit* des ausgeschnittenen frischen wie abgeschwächten Herzens hervor, wie sie nach den anderen Substanzen nur selten zu beobachten ist.

4) Spermin beseitigt ähnlich wie manchmal Kampfer (GOTTLIEB) die Arrhythmie der Herzstätigkeit verschiedener Herkunft; es *reguliert* den abnormen Rhythmus.

5) Auf die ausgeschnittenen Herzen der Männchen wirkt Spermin sogar in sehr starken Konzentrationen unschädlich, für *die der Weibchen* sind schon schwache Lösungen *schädlich* (wenn es kein Zufall war).

6) An den ausgeschnittenen Herzen der Weibchen werden direkt der charakteristischen Wirkung des Spermins entgegen gesetzte Erscheinungen beobachtet: *Arrhythmie, Abschwächung der Kontraktionen und Fehlen der starken Erweiterung der Kranzgefässe des Herzens.*

7) Die günstige Wirkung des Spermins hängt wahrscheinlich von der *direkten Wirkung auf den motorischen Apparat des Herzens* ab, wenn auch die Erweiterung der Koronargefässe nicht ohne Bedeutung ist.

8) *Die ausserordentliche, immer tonisierende und stark gefässerweiternde Wirkung des Spermin bei sonstiger Unschädlichkeit kann vielleicht eine praktische Bedeutung bei Herzkrankheiten gewinnen.* Die weitere wissenschaftliche Bearbeitung dieser Frage ist sehr erwünscht, kann aber nur unter Zuhilfenahme von reichem klinischem Material ausgeführt werden.

#### XIV. — ESSENTIA SPERMINI [POEHL (1)].

##### *Das Herz der Warmblüter.*

##### **Versuch 1.**

Auf das Herz eines mit Arsenik vergifteten Kaninchens (Männchen) übte die Lösung 1: 30 T fast gar keinen Einfluss aus.

---

(1) Diese Essenz enthält nach Angabe der Fabrik 4 % der salzsauerer Sperminlösung unter Zusatz von Glycerin und « verschiedenen aromatischen Substanzen ». In den unten angegebenen Konzentrationen der Essenz ist die Berechnung auf das reine salzsaure Spermin gemacht.



**Versuch 2.**

Das wiederholte Durchströmen einer 1 : 25 T verdünnten Lösung durch ein völlig frisches Kaninchenherz blieb auch resultatlos.

**Versuch 3.**

Die Lösung 1 : 20 T erwirkte bei einem schwach und unregelmässig pulsierenden Herzen eines alten Katers nur eine starke Vergrößerung des Q (17—61 c.c.).

**Versuch 4.**

Das fette, schwach und unregelmässig pulsierende Herz eines Katers fing nach dem Durchströmen mit einer Lösung 1 : 20 T an sichtlich regelmässiger und stärker zu arbeiten. Ebenfalls resultatlos waren auch meine übrigen 4 Versuche mit konzentrierteren Lösungen der *Essentia Spermini*; nur 1 : 600 rief einen Stillstand eines sehr abgeschwächten Kaninchenherzens hervor. (Versuch 8.)

Man kann das Resultat dieser Versuche nur dadurch erklären, dass die charakteristischen Eigenschaften des Spermin in der Essenz verloren gehen; vielleicht bewirken dies auf irgend eine Weise die Zutaten.

## XV. — DIE HEILSERA.

*Das Herz der Warmblüter.*

a) ein völlig frisches *Serum antidiptericum* BEHRING'S (0,5 c.c. 400-fach = 200 I. E.).

**Versuch 1.**

Das Serum  $1/32$  c.c. d. h.  $12 \frac{1}{2}$  I. E. wurden in 100 c.c. der LOCKE'schen Nährflüssigkeit gelöst. Mit dieser Lösung wurde ein etwas ermüdetes Kaninchenherz durchströmt<sup>(1)</sup>. Zuerst ist eine geringe Verlangsamung der P (118—110) und eine Verminderung des Quantums der ausfließenden Flüssigkeit eingetreten (15—12 c.c.), nachher wieder der status quo; die Amplitude wurde nicht kürzer, eher nahm sie zu, trotz der 15 Minuten langen Wirkung des Serums, wie aus der Kurve No 59 ersichtlich ist.

**Versuch 2.**

Durch ein Katerherz wurde eine Mischung von  $1/16$  c.c. (25 I. E.) : 100 durchgelassen; dabei ist nur die Amplitude kürzer geworden, statt 6 mm.—4  $\frac{1}{2}$  mm. Nach dem Durchströmen binnen 10 Minuten mit der normalen Nährflüssigkeit hat sich die Amplitude noch auf 1  $\frac{1}{2}$  mm. verkürzt (vielleicht ist es die Nachwirkung gewesen).

**Versuch 3.**

Ein schwach pulsierendes schwach mit Naphtalin vergiftetes Kaninchenherz wurde mit einer Mischung  $1/8$  c.c. (50 I. E.) : 100 durchströmt. Eine geringe P Beschleunigung (148—166) und eine um die Hälfte verminderte Amplitude war die Folge.

(1) Der Bequemlichkeit halber rechne ich auf I. E. um.

**Versuch 4.**

Ein sehr abgeschwächtes Kaninchenherz wird mit einer Mischung  $1/2$  c.c. (200 I. E.): 100 durchströmt. Bald ist eine beträchtliche Verlangsamung der P (120—96), nachher eine Wiederherstellung der P bis 112 und eine abermalige Verlangsamung der P bis 72 eingetreten; gleichzeitig wurde eine Abschwächung der Kontraktionen, nachher eine Arrhythmie und schliesslich eine starke Abschwächung beobachtet, die aber binnen 15 Minuten nicht mal zum Stillstand des Herzens führte. Q änderte sich fast nicht, nur wurde es unwesentlich kleiner, wohl infolge der Abschwächung der Herzkontraktionen.

Diese Versuche sind sehr wichtig für die Entscheidung *der Frage über die Schädlichkeit des antidiphtherischen Heilserums für das Herz*. Dass es schädlich wirken kann ergeben meine Versuche sicher und zwar tritt diese Schädigung bei solchen Dosen ein, wie sie in ärztlicher Praxis allerdings verordnet werden. Um das zu beweisen, möchte ich beispielsweise eine ungefähre Berechnung anführen. Wenn man das Diphtherieheilserum nicht subkutan den Kranken injizierte, sondern gleich intravenös, so würde sich entsprechend meinem zweiten Versuche eine geringe Abschwächung der Herzkontraktionen einstellen, wenn der Organismus 1250 I. E. etwa erhalten hätte d. h. 2  $1/2$  Dosen des BEHRING'schen Diphtherieheilserums (1 Heildosis = 500 I. E.). Weil aber das Serum meist subkutan eingeführt wird, so müsste dieses Quantum noch entsprechend vergrössert werden. Kurz, wenn grosse Dosen, wie sie in Praxi aber angewandt werden, dem Kranken injiziert werden, dürften sie eine geringe Abschwächung der Tätigkeit des Herzens hervorrufen, die als Folge der direkten Wirkung des BEHRING'schen Diphtherieheilserums angesehen werden könnte. Weil bei den an Diphtherie erkrankten Menschen das Herz von der Krankheit selbst geschwächt wird, habe ich absichtlich meine Versuche an abgeschwächten Herzen angestellt. Ich möchte aber weiter im Gegensatz zu einigen praktischen Aerzten behaupten, dass sogar *recht grosse Dosen des Diphtherieheilserums wohl kaum eine schnelle Lähmung des Herzens herbeiführen dürften infolge der direkten Wirkung des Serums*; von indirekter Wirkung des Serums sehe ich hier natürlich ab.

Ausserdem wollte ich auch die Bedeutung der Frische des Präparats mir klarmachen. Es ist mir nicht gelungen mir ein altes BEHRING'sches Serum zu verschaffen; ich musste daher ein *österreichisches Serum* verwenden (*Staatliches Institut, Wien*). Es befand sich in einem kleinen mit gutem Gummistöpsel versehenem Fläschchen, opaleszierte, war trübe, enthielt aber weder Flocken noch Bodensatz. Dieses von Professor KRETZ uns zur Verfügung gestellte, aus dem Handel gezogene Serum enthielt 500 I. E. in 1 c.c.; es wurde am 1 Mai 1898 zubereitet, d. h. es war 5  $1/2$  Jahr alt.

Der Versuch wurde im Oktober 1903 angestellt. Die ganze Zeit wurde das Serum bei Zimmertemperatur aufgehoben.

#### Versuch 5.

Es wurde der Versuch an einem Herzen eines jungen Kaninchens angestellt; die Pulsation war 138 in der Minute. S. Protokoll B, 5. Nach dem Durchströmen einer Mischung aus dem alten österreichischen Serum und der Nährflüssigkeit im Verhältnis 1,4 c.c. (d. h. 125 I. E.) zu 100 stellte sich bald eine allmähliche Abschwächung der Herzkontraktionen und eine Verlangsamung der Pulsation ein, welche nach 8 Minuten bis 110 herunterstieg. Die normale Zirkulation begann jetzt; sie vermochte die Herz-tätigkeit allmählich anzuregen und nach 5 Minuten war P 132 und stärker als vorher.

Nach dem zweiten Durchströmen mit demselben Serum (1/2 c.c., oder 250 I. E. 100) ist während 7 Minuten eine Verlangsamung der P bis 92 und ein beträchtliche Abnahme der Amplitude eingetreten; die normale Nährflüssigkeit bewirkte eine Beschleunigung der P bis 144 in der Minute.

Das nochmalige Durchfliessen desselben Serums, 1 c.c. : 100 (d. h. 500 I. E.), rief wieder eine Abschwächung der Kontraktionen und eine Verlangsamung der P bis 96 (nach 7 Min.) hervor. Um die Frage über die Ursache der P-Verlangsamung nach dem Serum zu entscheiden, führte ich durch die Kanüle in das Herz 3 milligr. salzsauren Atropins ein; die Folge war nicht nur keine Beschleunigung der P, sondern eine starke Verlangsamung derselben (bis 40); die normale Zirkulation dagegen rief eine Beschleunigung der P bis 128 hervor. Es ist merkwürdig, dass sogar eine solche konzentrierte Lösung wie 500 I. E. : 100 das Herz nicht zum Stillstand brachte; in solchem Grade ist das Serum unschädlich. Der Zusatz von Atropin zeigte sehr deutlich, dass die Verlangsamung der P in diesem Falle nicht von der Erregung der Vagusendigungen, sondern von der direkten Wirkung des Serums auf den motorischen Apparat des Herzens abhängt.

In allen angeführten Versuchen ging mit der Abschwächung der Herz-tätigkeit eine Verminderung des Quantums der aus den Koronarvenen ausfliessenden Flüssigkeit einher. Diese Verminderung war aber so minimal, dass man sie ohne grosses Bedenken durch die Abschwächung der Kontraktion des Herzmuskels erklären kann.

Ich habe folglich mittelst meiner Versuche keinen grossen Unterschied in der Wirkung zwischen frischem deutschen und altem österreichischen Diphtherieheilserum ermitteln können; der in den Versuchen beobachtete Unterschied ist wohl durch die verschieden grossen Dosen des Serums zu erklären.

Die hier beschriebenen Versuche sprechen für die relative Unschädlichkeit der therapeutischen Dosen des Diphtherieheilserums; es sind freilich weitere Versuche notwendig um die Frage endgültig zu entscheiden. Es ist z. B. sehr wichtig, die Wirkung der antiseptischen Zusätze zu den Heilsera zu ermitteln: es ist sehr möglich, dass die von mir beobachtete Verschlimmerung der Herz-tätigkeit nicht dem

BEHRING'schen Serum, sondern der ihr zugesetzten 0,5 % Karbolsäure zuzuschreiben ist. Bei der Behandlung der Kranken können diese Zusätze sich auch geltend machen; vielleicht kann man damit die manchmal nach der Einspritzung auftretenden Nebenerscheinungen erklären. *Das Diphtherieheilserum in therapeutischen Dosen ist an und für sich wahrscheinlich nicht von direktem Schaden für das Herz.*

*b) Serum antistreptococcicum* (Serum- und Impf-Institut Bern).

**Versuch 6.**

Ein ganz frisches Kaninchenherz wurde durchströmt mit einer Mischung von 1 c.c. des Serums und 49 c.c. der Nährflüssigkeit. Eine kleine P-Verlangsamung (120—108) und ein geringe Verstärkung der Kontraktionen ist eingetreten. Nach 6 Minuten wurde es wieder, ohne das inzwischen das Herz mit der Nährflüssigkeit gespeist wurde, mit 2 c.c. : 48 durchströmt, was aber keinen Einfluss ausübte. Nach 4 Minuten wiederum eine Mischung 3 c.c. : 47 auch ohne Erfolg. Nachher wurde es während 10 Minuten mit der normalen Flüssigkeit gespeist.

Nachher wurde eine Mischung aus 4 c.c. des Serums mit 46 c.c. der Nährflüssigkeit eingeführt und es erfolgte eine Verlangsamung der P bis 70 (14 Minuten) wobei die Amplitude unverändert blieb und die aus dem Herzen ausfließende Flüssigkeit geringer wurde. Die normale Nährflüssigkeit stellte die P wieder her; der Rhythmus wurde die ganze Zeit nicht gestört.

Nach diesem Versuche ist das *Antistreptokokkenserum in therapeutischen Dosen wahrscheinlich für das Herz unschädlich*, weil die stärksten Konzentrationen desselben bei direkter Wirkung auf das Herz, seine Tätigkeit nicht verschlechtert haben.

*c) Serum antitetanicum* (Serum- und Impf-Institut, Bern).

**Versuch 7.**

Die Wirkung der Mischung aus 1 c.c. des Serums mit 49 c.c. der Nährflüssigkeit auf ein Kaninchenherz äusserte sich in einer nach 4 Minuten auftretenden starken Verlangsamung der P von 116 auf 54 mit nachträglicher Arrhythmie; die normale Zirkulation stellte die Herztätigkeit wieder her.

Wieder wurde das Herz mit einer Mischung aus 3 c.c. Serum und 47 c.c. Nährflüssigkeit durchströmt. Nach 5 Minuten trat eine Verlangsamung der P von 108 auf 86 ein, nachher eine halbe Minute dauernder Stillstand und eine Wiederherstellung einer sehr langsamen Pulsation (26—30); die normale Nährflüssigkeit erwirkte eine P = 48—40.

Nochmals dasselbe Serum in einer Konzentration 6 c.c. : 44. Die Herztätigkeit änderte sich fast nicht (P = 34, Q etwas geringer).

Das Einführen von Atropin in die Kanüle hatte keine Beschleunigung der Pulsation zur Folge.

Offenbar wirkt das antitetanische Serum nur auf den *motorischen Apparat* des ausgeschnittenen Herzens und zwar wenig giftig, aber stärker, als die vorigen Sera.

d) *Extractum antityphicum* Jez (Institut Bactério-thérapique et vaccinal, Suisse, Bern).

#### Versuch 8.

Durch ein abgeschwächtes Kaninchenherz wurde eine Mischung aus 10 c.c. des Extrakts und 40 c.c. der Nährflüssigkeit hindurchgeleitet. Eine Abschwächung der Herzkontraktionen, eine Erweiterung der Vorhöfe und nach 4 Minuten ein Stillstand war die Folge<sup>(1)</sup>; die normale Zirkulation stellte nur eine schwache und langsame nach Atropin nicht beschleunigte Pulsation ein.

Die sehr wenigen Versuche gestatten nicht ein definitives Urteil zu fällen; nur wäre erlaubt zu sagen, dass man mit *den drei letzten Heilsera etwas dreister sein könnte*, ohne dass dadurch das Herz gefährdet wird.

### XVI. — YOHIMBINUM HYDROCHLORICUM.

#### A) *Das Froschherz.*

##### a) *Yohimbinum hydrochloricum* (RIEDEL).

#### Versuch 1.

Die 1 : 100 T. verdünnte Lösung bewirkte anfänglich eine etwas stärkere Systole des Herzventrikels, weshalb ein Steigen der Quantität eintrat (statt 4—5 c.c.), darnach verlangsamten sich allmählich die P und fiel Q; es wurde Arrhythmie beobachtet; nach 3—7 Pulsschlägen entstand eine lange Pause; 9 Minuten nach Beginn des Versuchs war P = 20 (statt 38) und Q = 3,5 c.c. Nach Anwendung von Normalflüssigkeit wurden sowohl P als auch Q schon nach 3 Minuten wieder hergestellt.

##### b) *Yohimbinum hydrochl. synthet.* (RIEDEL).

#### Versuch 2.

Lösung von 1 : 500 T. zeigt im Laufe von 9 Min. keine Veränderung; unmittelbar darauf wurde eine Lösung von 1 : 250 T. durchgelassen und eine kleine Verstärkung der Systole bemerkt. Nach 10 Min. wurde nochmals eine Lösung von 1 : 250 T. durchgelassen und ein Fallen von Q bemerkt. Zuletzt nach Anwendung einer Lösung von 1 : 20 T. war nach 6 Min. P 20 (statt 42) und Q = 2,5 c.c. (statt 4,2) und die Herzvorhöfe erweitert. Normalflüssigkeit stellte die Tätigkeit des Herzens nicht wieder her (wohl infolge der allzulangen Dauer des Versuchs).

---

(1) Ich messe diesem Versuche keine endgiltige Bedeutung bei, weil das Extrakt nicht frisch war und Pilze enthielt, die die oben beobachteten Erscheinungen bedingen könnten.

**Versuch 3.**

Lösung 1 : 50 T. Nach Verlauf von 7 Min. waren  $P = 20$  (statt 45) und  $Q = 2,7$  c.c. (statt 4,5 c.c.) und die Herzkontraktionen unregelmässig. Nach Anwendung von Atropin stellte sich eine noch grössere Verlangsamung, nicht aber eine Erholung der Herzkontraktionen ein. Eine ebensolche Verlangsamung der P und Sinken von Q wurde beobachtet bei Anwendung von Yohimbinum hydrochl. synth. in einer Lösung von 1 : 50 T. auf ein Herz, welches wie in Versuch 1 durch Normal-Yohimbin geschwächt war.

c) *Yohimbinum hydrochl.* (SPIEGEL).

**Versuch 4.**

Eine Lösung von 1 : 50 T. zeigte fast keine Wirkung (5 Min.) dagegen wurde bei einer Lösung von 1 : 25 T. eine Verlangsamung der P von 28 auf 13 und Sinken von Q von 4 auf 2,5 c.c. und eine Unregelmässigkeit der Herzkontraktionen beobachtet. Nach Anwendung von Normalflüssigkeit erholte sich die Herzstätigkeit schnell wieder.

Auf wiederholtes Durchströmen einer Yohimbin-Lösung von 1 : 50 T. zeigte sich wieder eine Verlangsamung der P und Sinken von Q und eine Arrhythmie des Herzens.

**Versuch 5.**

Bei Anwendung einer Lösung von 1 : 100 T. auf ein (durch Heroin) geschwächtes Herz trat eine Verlangsamung der P von 34 auf 26 und Sinken des Q von 8 auf 2,4 c.c. ein, dann eine Arrhythmie und Peristaltik der Herzventrikel; der Versuch währte 10 Min.

**Versuch 6.**

Eine Yohimbin-Lösung von 1 : 50 T. wurde bei einem geschwächten Herzen angewandt, bei welchem  $P = 43$ ,  $Q = 5$  c.c. war. Nach Verlangsamung der P und Sinken des Q trat nach 6 Minuten ein Erlöschen der Herzstätigkeit ein.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass alle 3 Präparate des Yohimbin auf ein herausgeschnittenes Froschherz fast gleichartig wirken. Nur in einem Fall (Vers. 1), beobachtete ich anfänglich eine geringe (vielleicht zufällige) Verbesserung der Herzstätigkeit, für gewöhnlich dagegen trat eine Verschlechterung ein, welche sich im Sinken des Q u. d. der Verlangsamung der P äusserle. Letzteres hängt nicht von der Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates beim ausgeschnittenen Froschherz, wie aus der Hinzufügung von Atropin zu sehen ist, ab, sondern von der Lähmung des motorischen Apparates.

b) *Das Herz der Warmblüter.*

a) *Yohimbinum hydrochl.* (RIEDEL).

**Versuch 1.**

Der Versuch wird an einem frisch ausgeschnittenen Herzen eines männlichen Kaninchens angestellt. Bei einer Lösung von 1 : 4 M. tritt sogleich eine Verkleinerung der Amplitude um das 4 fache ein (8—2 mm.) siehe Kurve No 62, und Q fällt von 28 auf

17 c.c. ; P dagegen bleibt unverändert; die schädliche Wirkung des Yohimbin äussert sich zum Teil auch noch nach Einstellen des Versuches (siehe Kurve N° 63). Aus diesem Versuch geht hervor, dass selbst eine minimale Konzentration von Yohimbin eine starke Abschwächung der Herztätigkeit beim ausgeschnittenen Herzen zur Folge hat.

#### Versuch 2.

Verwandt wurde zum Versuch das erkrankte Herz eines männlichen Kaninchens, welches noch prächtig pulsierte : P = 156, Q = 33 c.c. und die Amplitude 11 mm. (siehe Kurve N° 64).

Eine Yohimbin-Lösung von 1 : 3 M. bewirkte sogleich eine Verkleinerung der Amplitude um 4 mm. ; Q war nach 6 Min. 22 c.c., P dagegen — 144 (siehe Kurve N° 65). Bei Durchströmen des Herzens mit Normalflüssigkeit verlangsamten sich die P noch etwas (132) und die Amplitude wurde noch kleiner und blieb auch nach 10 Min. langem Durchströmen auf 5 mm. stehen ; also eine lange anhaltende Wirkung (s. Kurve N° 66).

#### Versuch 3.

Zum Versuch diente das Herz eines jungen Kaninchens. Die Lösung von 1 : 1<sup>6</sup>/<sub>10</sub> M. bewirkte eine Verkleinerung der Amplitude auf 1/3 und eine Verlangsamung der P (136—120).

#### Versuch 4.

Es wurde in diesem Versuch das Herz eines gefallenen Kaninchens verwandt, welches aber noch genügend pulsierte. Bei einer Lösung von 1 : 1 M. hörte nach 2 Min. das Herz auf zu funktionieren ; nach normaler Zirkulation erholte sich die Herztätigkeit wieder, war jedoch etwas schwächer, die P dagegen blieben wie früher unverändert d. i. 133 in der Min.

Hieraus sieht man, dass die schädliche Wirkung des Yohimbin an einem schwachen Herzen noch stärker zu Tage tritt.

#### Versuch 6.

Versuch am Herzen eines Kaninchens. Eine Lösung von 1 : 400 T. ergab eine Verkleinerung der Amplitude um das 5 fache (5—1mm.), Q sank von 29—14 c.c. (Siehe Kurve N° 64)

#### Versuche 5, 7 und 8.

Diese Versuche ergaben eine Verkleinerung der Amplitude, welche nach Gebrauch von stärkeren Yohimbin-Lösungen mit Nährflüssigkeit eintrat.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Wirkung des Yohimbinum hydrochl. (RIEDEL) hauptsächlich in einer *regelmässigen und sehr starken Abschwächung des motorischen Apparates am ausgeschnittenen Herzen besteht, begleitet von einer unbedeutenden Verlangsamung der Pulsation und Sinken der Quantität, wobei aber die Regelmässigkeit des Rhythmus erhalten bleibt.*

*b) Yohimbinum hydrochl. synthet. (RIEDEL).*

**Versuch 9.**

Diesen Versuch stellte ich am Herzen einer Katze an, welches ich mit einer Mischung von 2 Teilen LOCKE'Scher Flüssigkeit und 1 Teil defibrierten Blutes des Versuchstieres ernährte. In dieser Mischung löste ich, ehe ich sie durch das Herz strömen liess, Yohimbin auf, um die Frage zu entscheiden, ob nicht das Blut die schädliche Wirkung des Yohimbins auf das Herz aufhebt.

Bei Anwendung einer Yohimbin-Lösung von 1 : 100 T. Blutmischung hörte der linke Herzventrikel sogleich zu funktionieren auf, P verlangsamte sich von 132 auf 116 und dann erfolgte plötzlich ein Stillstand der Herztätigkeit (4 Min. nach Beginn des Versuchs). Nach Anwendung von normaler Nahrblutmischung erlangte das Herz sogleich fast seine volle Funktion wieder.

Ein nochmaliges Durchströmen einer gleich starken Yohimbin-Lösung ergab dieselben Resultate, nämlich : Stillstand der Herzfunktion nach 4 Min., jedoch schon nach einer Min. stellte sich die Pulsation selbständig wieder ein, wenn auch etwas schwächer und langsamer (82—72 in der Min.). Die Ernährung des Herzens mit Normal-Blutmischung im Lauf von 30 Min. konnte eine genügende Tätigkeit desselben nicht wieder herstellen.

Augenscheinlich hindert das Blut das Yohimbin nicht, seine charakteristische, die Herztätigkeit abschwächende Wirkung auf das isolierte Herz der Warmblüter auszuüben.

Das synthetisch erhaltene Yohimbin wirkt bedeutend weniger schädlich als das natürliche.

Um diese Frage zu entscheiden, liess ich eine Lösung von Yohimbinum hydrochloricum synth. (RIEDEL) von 1 : 4 M. durch dasselbe Herz strömen, welches vorher bei Durchströmung einer Lösung Yohimbinum hydrochl. (RIEDEL) mit einer Verkleinerung der Amplitude um das 4 fache reagiert hatte. Das Resultat war eine Verlangsamung der P auf 84 statt 100 und ein Sinken von Q auf 15 c.c. (statt 16 c.c.), die Amplitude dagegen blieb unverändert dieselbe (Versuch 10).

*c) Yohimbinum hydrochl. (SPIEGEL).*

Dies Präparat zeigte auch keine besonders schädliche Wirkung. Eine Lösung von 1 : 3 1/2 M. bewirkte keine Veränderung der Herztätigkeit an einem Herzen, welches vorher durch eine Lösung von Yohimb. hydrochl. (RIEDEL) 1 : 4 M. um das 4 fache geschwächt war (Versuch 11).

Eine stärkere Konzentration von Yohimbin « SPIEGEL » (1 : 1 M. Versuch 12) verkleinerte die Amplitude des Herzens eines Kaninchens auf 2 mm (9—7 mm.), während Q von 8 c.c. auf 6 c.c. sank. Nach normaler Zirkulation wurde die Amplitude wieder hergestellt. Eine Lösung von 1 : 1/2 M. ergab fast keine Veränderung der Amplitude (Versuch 13).

Diese Versuche zeigen, dass die Präparate *b) und c) weniger schädlich wirken als a)*, weshalb sie in der Praxis bevorzugt werden müssen (natürlich



in dem Fall, wenn sie überhaupt eine spezifische Wirkung auf die Sexualsphäre haben).

Mit der Anwendung von Yohimbin muss man überhaupt vorsichtig sein, worauf ich besonders aufmerksam mache, weil in letzter Zeit sich die Meinung verbreitet hat, als ob Yohimbin ein durchaus harmloses Mittel wäre. Wenn auch der Experimentator und der prakt. Arzt einander fern stehen, so soll doch der Praktiker die Warnungen und Bedenken des Theoretikers nicht unbeachtet lassen. Ich meine, es ist doch mehr als gewagt, von vornherein zu behaupten, dass das Yohimbin unschädlich sei. Natürlich bin ich weit davon entfernt zu behaupten, dass das Herz eines Impotenten, nach Zuführung einer Tablette von Yohimbin, auf dieses Präparat ebenso reagiert, als das ausgeschnittene Herz einer Katze im Durchströmungsapparat. Durchaus nicht,— aber ich behaupte entschieden, dass Yohimbin auf das Herz auch des Menschen bei länger dauernder Anwendung und gesteigerter Dose schädlich einwirken kann. Wie schädlich es wirkt, und worin sich diese Schädlichkeit beim Menschen ausdrückt, ist bis jetzt leider noch nicht festgestellt, obgleich es allein in Russland schon bei Tausenden von Menschen angewandt wurde. Richtiger wäre es, wie dies ja auch Prof. KOBERT auf der Versammlung Deutscher Naturforscher und Aerzte gefordert hat, neue Präparate und Mittel beim Menschen nicht eher anzuwenden, als bis sie durch berufene Theoretiker und Praktiker vorgeprüft und gründlich erforscht sind; dieses muss ich bei der Verordnung von Yohimbin besonders betonen, da dieses nicht als Arzneimittel betrachtet, sondern oft als Genussmittel angewandt wird. Aus solcher Anwendung des Yohimbins entsteht eine zweite Gefahr, nämlich: solche Mittel werden oft gemissbraucht und noch dazu von alten Leuten, welche vorher schon durch den Missbrauch verschiedener anderer Genussmittel eine Schwächung, ja sogar oft eine tiefgreifende Veränderung des Herzmuskels davon getragen haben. Ich berühre hier die Frage, ob Yohimbin bei Impotenz etwas nützt, nicht. Missbrauch damit wird auf jeden Fall getrieben und weiter getrieben werden. Wenn einem Kranken Yohimbin nicht hilft, so wird er, weil er an die starke Wirkung desselben glaubt, 2 mal, 3 mal, ja 10 mal so grosse Dosen einnehmen, als ihm vom Arzt verordnet war. Derjenige, bei welchem das Yohimbin aber schon beim ersten Gebrauch einen Erfolg aufzuweisen hat, der wird in seinem weiteren Leben sicherlich auch ein anderes Mal von der Anwendung desselben nicht abstehen.

Der Umstand, dass bisher noch keine Vergiftung durch Yohimbin beschrieben ist, ist wohl nur dadurch zu erklären, dass es bei innerlichem Gebrauch sehr langsam und allmählich und zu dem nur auf den Herzmuskel wirkt, eine Wirkung, die sich der Beobachtung leicht entzieht.

## XVII. — VERONAL (MERCK).

A) *Das Froschherz.***Versuch 1.**

Bei einer Lösung von Veronal  $1 : 2 \frac{1}{2} \text{ T.}$  trat anfänglich plötzlich ein starkes Sinken der Quantität ein ( $Q$  fiel von 68 auf 4 c.c.), die dann allmählich auf 0 herunterging, die Pulsationen verlangsamten sich sehr unbedeutend (48—42). Eine 15 Minuten nachher durchströmende Normalflüssigkeit stellte die Herzstätigkeit vollkommen wieder her ( $Q = 7,5 \text{ c.c.}$ ).

Ein wiederholtes Durchströmen einer Veronal-Lösung von  $1 : 2 \frac{1}{2} \text{ T.}$  ergab nur ein Sinken der  $Q$  fast auf 0, aber noch einmal so schnell als im ersten Fall; Normalflüssigkeit stellte die Herzstätigkeit nicht vollkommen her ( $Q = 4,6 \text{ c.c.}$ ), die Pulsation aber verstärkte sich etwas (52 und 48 statt 42).

Hieraus geht hervor, dass das Veronal nur *auf den motorischen Apparat* des ausgeschnittenen Froschherzens *depressiv* wirkt.

B) *Das Herz der Warmblüter.***Versuch 1.**

Bei einer Lösung von Veronal von  $1 : 1 \frac{1}{5} \text{ M.}$  trat bei einem etwas geschwächten Herzen eines Kaninchens nur eine unbedeutende Verkleinerung der Amplitude der Herzkontraktionen (6—5 mm.) und der  $Q$  auf; später verkleinerte sich die Amplitude bis auf 3 mm., das heisst ums Doppelte.

**Versuch 2.**

Eine Lösung von  $1 : 1 \text{ M.}$  ergab am Herzen eines Kaninchens anfänglich eine unbedeutende Verlangsamung der  $P$  (138—116, dann erholte sich  $P$  auf 132);  $Q$  sank (von 26 auf 15 c.c.) und die Amplitude vergrößerte sich ganz unerwartet um etwas (wahrscheinlich infolge irgend welcher Nebenwirkung).

**Versuch 3.**

Der Versuch wurde mit einer Lösung von  $1 : 800 \text{ T.}$  an dem Herzen einer jungen Katze angestellt, und ergab eine kleine Verlangsamung der Pulsation (124—100), welche hauptsächlich aus der Verlängerung der systolischen und diastolischen Zeitdauer resultierte, sodass die spitzen Enden der Kurve abgerundet erschienen (« ebene » Kurve); die Amplitude verkleinerte sich um das 3 fache (3—1 mm.) und  $Q$  sank etwas (27—21 c.c.) siehe Kurve No 71. In der Folge ergab sich längere Zeit hindurch eine unregelmässige und schwache Herzstätigkeit. (Siehe Kurve No 72.)

**Versuch 4**

wurde angestellt am frischen Herzen einer alten Katze mit einer Lösung von  $1 : 400 \text{ T.}$  und ergab eine Verlangsamung der  $P$  von 148 auf 120 infolge Verlängerung der Pausen, eine geringe Verkleinerung der Amplitude (statt 6—5 mm.) und ein bedeutendes Herabsinken der Quantität (statt 36—20 c.c.). Obgleich ich nach 7 Min. Normalflüssigkeit durchströmen liess, so blieben doch alle oben angeführten Erscheinungen fortbestehen, progressierten sogar, was als Folge anzusehen ist.

Nach 10 Min. langer normaler Pulsation war  $P = 80$ ,  $Q = 17$  c.c. und die Amplitude = 3 mm., dabei eine geringe Arrhythmie (siehe Kurve No 74); hierauf stellte sich eine stärkere Arrhythmie mit schwachen und sehr frequenten (bis 160) Herzkontraktionen ein, ein Zustand, den ich im Lauf von 12 Min. beobachtete. (Siehe Kurve No 75 und Protokoll B, 6.) Womit diese Veränderung der Herztätigkeit geendigt hätte, weiss ich nicht, da ich durch Spermin plötzlich alle Erscheinungen beseitigte.

#### Versuch 5.

Ich benutzte in diesem Versuch das durch verschiedene Gifte geschwächte Herz einer jungen Katze und eine Lösung von 1 Teil Veronal auf 400 T. Teilen einer 10 %-Lösung des Blutes der betreffenden Katze mit RINGER'scher Flüssigkeit. Ich bemerkte hierauf eine allmähliche Verlangsamung der P von 126 auf 72, wobei nach Einführung von 3 milligr. Atropini sulf. durch die Kanüle, eine Verstärkung der Pulsation nicht eintrat; dann beobachtete ich eine sehr geringe Verkleinerung der Amplitude und eine kaum wahrnehmbare Arrhythmie. Folgen des Veronals fehlen in diesem Versuch, dagegen vergrösserte sich die Amplitude auf Normal-Blutmischung bei fortdauernder Verlangsamung der P.

#### Versuch 6.

Bei Anwendung einer Lösung von 1 : 100 T. auf ein ermattetes Herz eines Kaninchens verkleinerte sich die Amplitude um ein geringes, dagegen trat eine Arrhythmie in Gruppen auf: nach 10 fast normalen beschleunigten Kontraktionen folgen 7 mehr langsame (hauptsächlich infolge Verlängerung der Pausen), dann hörten die beschleunigten Kontraktionen fast auf und blieben nur noch verlangsamte, nämlich 50 in der Min.; ihre Amplitude war wenig verkürzt.

Nach Einführung von 2—3 milligr. Curarini (BÖHM) durch die Kanüle trat sogleich eine Beschleunigung der P bis 180 auf und die Pausen verschwanden gänzlich; hierauf trat eine langwährende Arrhythmie und starke Verlangsamung der Pulsation ein (P der Ventrikel = 36, der Vorhöfe = 180) endlich stand das Herz still. Nach Normalpulsation stellten sich spärliche Kontraktionen mit langen Pausen ein.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Veronal zweifellos schädlich auf den motorischen Apparat eines ausgeschnittenen Herzens der Warmblüter wirkt, weshalb die Kontraktionen desselben schwächer und seltener werden, mithin auch die aus dem Herzen strömende Flüssigkeit abnimmt. Besonders charakteristisch und wichtig ist, dass die Nachwirkung schwerer ist, als die primäre Wirkung, was sowohl von der nur langsam eintretenden Veränderung des Herzens abhängen kann, als auch von dem Umstand, dass das Veronal als schwerlöslicher Gegenstand aus den Geweben sich schwer ausscheidet. Die Folgen des Veronal äussern sich hauptsächlich in einer lang anhaltenden Arrhythmie und einer starken Herabsetzung der Herztätigkeit.

Die Beimischung von Blut zur Nährflüssigkeit schwächt die schädliche Wirkung des Veronal auf ein ausgeschnittenes Herz etwas ab und beseitigt scheinbar die ungünstigen Folgen desselben.

XVIII. — LECITHIN (RIEDEL)<sup>(1)</sup>.B) *Das Herz der Warmblüter.***Versuch 1.**

Eine Lösung von 1 : 1 M. ergab nach 10 Min. bei einem frischen Herzen eines jungen Kaninchens eine sehr allmähliche Verlangsamung der P von 148 auf 128 und eine kaum merkliche Verkleinerung der Amplitude der Herzkontraktionen (8—7 mm.), welche sich auf Normalzirkulation sogleich wieder erholte; die Pulsation erholte sich dagegen nicht.

**Versuch 2.**

Ein etwas ermüdetes Herz einer Katze zeigte nach 4 Min. langem Einwirken einer Lösung von 1 : 1/2 M. eine Verlangsamung der P von 136 auf 120, wobei die Quantität und die Amplitude unverändert blieben; auf Normalflüssigkeit erholten sich die P nicht.

**Versuch 3.**

Eine auf ein ermattetes Herz einer Katze im Lauf von 5 Min. wirkende Lösung von 1 : 200 T. zeigte die ersten 3 Min. keine Veränderung, dann trat plötzlich eine Verlangsamung der P von 116 auf 76, eine Arrhythmie und eine starke Schwäche der Kontraktionen ein; auf normale Zirkulation verbesserte sich die Herztätigkeit qualitativ, jedoch stieg die Zahl der Kontraktionen nicht zur Norm, sondern blieb bei 88.

**Versuch 4.**

Eine Lösung von 1 : 100 T., 5 Min. lang wies nur eine bedeutende Herabsetzung der Herzkontraktionen auf.

**Versuch 5.**

Bei einem mit Atropin geschwächten Herzen eines Kaninchens fand ich nach 8 Min. langer Einwirkung einer Lösung von 1 : 66 T. eine Verlangsamung der P von 136 auf 112 und eine Abschwächung der Kontraktionen.

Eine unmittelbar hierauf durchströmende Lösung von Lecithin von 1 : 33 T. bewirkte nach 2 Min. ein vollkommenes Stillstehen des Herzens, nach vorausgegangenem kurzen « Wühlen und Wogen ».

**Versuch 6.**

Benutzt wurde in diesem Versuch das ganz frische Herz einer jungen Katze bei einer Lösung von 1 : 40 T. In den ersten 3 Min. trat eine allmähliche Abschwächung der Kontraktionen, eine geringe Steigerung der P (150—160) und Arrhythmie ein, dann 2 sehr schwache Kontraktionen und Stillstand. Nach Normalflüssigkeit erholte sich die Pulsation sogleich, die Amplitude dagegen langsam und nicht vollkommen.

Bei direkter Wirkung des Lecithins auf das Herz entsteht also eine *konstante Verlangsamung* der Kontraktionen, welche in keiner Abhängigkeit zu dem intrakardialen Hemmungsapparat steht, und oft auf normale Ernährung beim ausgeschnittenen Herzen nicht verschwindet. Ausserdem

(1) Gelöst in Sol. Natr. bicarbonici.

schwächt das Lecithin, in mittleren Dosen gereicht, den motorischen Apparat des Herzens, während grosse Dosen dasselbe paralisieren. Man ist bekanntlich neuerdings geneigt, das Lecithin therapeutisch vielfach zu verwenden; hoffentlich begnügt man sich mit der inneren Darreichung, bei welcher es durch das Pankreas zerlegt und entgiftet wird.

XIX. — CHININUM HYDR. PURISS. (MERK) Ph. G. IV.

A) Das Froschherz.

Versuch 1.

Das Durchströmen einer Lösung Chinin von 1 : 50 T. durch das Herz ergab im Lauf von 10 M. keine Veränderung. Eine Lösung von 1 : 25 T., die unmittelbar darauf durchgelassen wurde, ergab im Lauf von 9 Min. eine kleine Verlangsamung der Pulsation und ein allmähliches Sinken der Quantität bis zum gänzlichen Stillstand des Herzens in der Diastole. Nach Normalzirkulation wurde eine schwache Herz tätigkeit hergestellt.

Versuch 2.

Eine Lösung von 1 : 10 T. 9 Min. lang angewandt, zeigte eine allmähliche Verlangsamung der P von 38 auf 26 und Sinken der Q von 5 auf 0,2 c.c., worauf ein Stillstand des Herzens in der Diastole eintrat. Chinin wirkte hauptsächlich auf die Kontraktionsfähigkeit des Herzens; so wurde die Systole schwächer und schwächer und der Ventrikel blieb die Zeit über in einer relativen Diastole.

Eine Beimischung von Atropin. sulf. zur Chinin-Lösung rief keine Kontraktionen des Herzens hervor. Ebenso resultatlos blieb das Durchströmen von Normalflüssigkeit durch das Herz im Lauf von 12 Min.

Um die Frage zu entscheiden, ob der Stillstand des Herzens nur von einer allzustarken Schwäche seiner Kontraktionsfähigkeit, oder aber vom gänzlichen Verlust derselben infolge anatomischer Veränderungen am Herzen abhängt, liess ich durch dasselbe eine Lösung von Strophanthinum puriss. 1 : 100 T. strömen. Bald fing die Herzspitze an sich zu kontrahieren und dann allmählich auch das ganze Herz, nur treten die Kontraktionen der Spitze *reliefer* auf, als diejenigen der Basis der Herzventrikel, so dass bei einer jeden Systole sich gleichsam ein Ring um die Herzspitze bildete. Allmählich besserten sich die Herzkontraktionen und nach 10 Min. sind die P = 28 und die Q = 6 c.c., d. i. um 1 c.c. mehr als bei Beginn des Versuchs; die Herz tätigkeit wurde also im gegebenen Falle besser, als sie sogleich nach dem Herausschneiden desselben aus dem Organismus war. Nach Einstellung der Durchströmung, nahm das Herz die Form, wie bei starker Systole an und pulsierte schwach. Das Durchströmen einer Mischung Chinin in obiger Lösung mit Strophanthin ergab keinen Stillstand des Herzens, sondern nur ein Sinken seiner Tätigkeit.

Aus diesen Versuchen ersieht man also, dass das Chinin in starker Konzentration die *Kontraktionsfähigkeit des ausgeschnittenen Froschherzens herabsetzt*; die Wirkung endet mit *Stillstand in Diastole*.

*Strophanthinum* (puriss. MERK) ist in dieser Beziehung ein *Antagonist*

des Chinins und kann die durch das Chinin am ausgeschnittenen Herzen hervorgerufene erloschene Herztätigkeit wieder herstellen.

Kleine Dosen von Chinin sind für das Froschherz indifferent, indem sie die Funktionen desselben durchaus nicht verbessern, aber auch keinen sichtlichen Schaden hervorrufen.

### B) *Das Herz der Warmblüter.*

#### Versuch 1.

Eine Lösung von 1 : 1 M. ergab im Lauf von 4 Min. eine Verlangsamung der Pulsation (P 195—156), und eine Verkleinerung der Amplitude (katakrot. Erhebungen) sowohl, als auch Verringerung der aus den Koronarvenen ausströmenden Flüssigkeit von 13 auf 8 c.c. Nach Normalzirkulation stiegen die P auf 205 und die Amplitude vergrößerte sich.

#### Versuch 2.

In der Voraussetzung, dass die schädliche Wirkung des Chinins vielleicht durch eine Veränderung örtlicher Natur zu erklären sei, liess ich durch das Herz einer Katze, welches unregelmässig pulsierte, eine Chinin-Lösung von 1 : 1 M. einer 10 %-Mischung defibrinierten Blutes mit RINGER'scher Flüssigkeit hindurch, worauf die Arrhythmie sogleich verschwand, die Amplitude aber allmählich auf  $\frac{1}{3}$  sank (von 3 auf 2 mm.), die Pulsation dagegen verlangsamte sich nicht nur nicht, sondern wurde etwas beschleunigt (116—136). Siehe Kurve No 77.

Nach 10 Min. liess ich unmittelbar durch dasselbe Herz eine Chinin-Lösung von 1 : 100 T. derselben Blutmischung. Die Amplitude verkleinerte sich noch mehr (katakrot. Erhebungen), die P dagegen beschleunigten sich anfänglich auf 198, dann aber verlangsamten sie sich allmählich bis auf 124 (nach 8 Min.). Nach Normalflüssigkeit stieg die Amplitude plötzlich auf das Doppelte.

Auf solche Weise hinderte das Blut augenscheinlich das Eintreten einer Verlangsamung der Kontraktionen beim ausgeschnittenen Herzen, die durch Chinin hervorgerufen waren; nicht aber hinderte das Blut die Schwächung der Stärke der Schläge.

#### Versuch 3.

Das Herz eines Kaninchens ergab bei einer Lösung von 1 : 400 T. LOCKE'scher Lösung nach 10 Min. eine Verlangsamung der P von 128 auf 116, eine Verkleinerung der Amplitude ums Doppelte (3—1  $\frac{1}{2}$  mm.) [schwacher Katakrotismus] und ein Sinken der Q von 12 auf 9 c.c. Siehe Kurve No 80. Nach darauffolgender Durchströmung von Normalflüssigkeit durch's Herz stellte sich Arrhythmie ein (wahrscheinlich als Folge des Chinin; siehe Kurve No 81) und ein allmählich eintretender Stillstand der Kontraktionen der Ventrikel; 7 Min. später stellte sich jedoch eine regelmässige, aber schwache Herztätigkeit wieder ein.

#### Versuch 4.

Eine Lösung von 1 : 200 T. erzeugte nach 3 Min. auf ein ganz frisches Herz eines Kaninchens eine Verlangsamung der P von 160 auf 110 und eine Verkleinerung der Amplitude; nach Normalzirkulation waren die P = 120.

Ein nochmaliges Durchströmen einer Lösung von **1 : 193 T.** im Lauf von **2 Min.** ergab eine Verlangsamung der **P** (120—108) und eine Abschwächung der Herzkontraktionen. Nach Durchströmen von Normalflüssigkeit setzte sich die Wirkung des Chinin fort, die **P** verlangsamten sich plötzlich bis auf **80** und wurden dabei noch schwächer, und nach **1 Min.** trat vollkommener Stillstand des Herzens ein. Zu erneuter Tätigkeit konnte das Herz weder durch Massage, noch durch Verbesserung der Ernährung gebracht werden.

#### Versuch 5.

Ich bediente mich in diesem Fall des Herzens einer alten Katze.

*a)* Bei einer Lösung von **1 : 200 T.** verlangsamten die **P** nach **3 Min.** um etwas (**128—112**) und wurden dabei kaum merklich schwächer. Nach Normalzirkulation stellte sich die Pulsation bis auf **122** wieder her.

*b)* Unmittelbar darauf liess ich durch das Herz eine Lösung von **1 : 100 T.**; nach **2 Min.** trat eine Verlangsamung der **P** auf **116** und eine Abschwächung der Herzkontraktionen ein. Nach Anwendung von Normalflüssigkeit waren die **P** = **124**.

*c)* Eine Lösung von **1 : 50 T.** ergab nach **4 Min.** eine starke Verlangsamung der **P** (**124—84**) und eine Abschwächung der Herzkontraktionen. Auf Normalzirkulation trat eine schwache Pulsation ein (**104** in der **Min.**).

#### Versuch 6.

Diesen Versuch machte ich am frischen Herzen eines Kaninchens.

*a)* Bei einer Lösung von **1 : 100 T.** trat nach **6 Min.** eine Verlangsamung der **P** von **132** auf **112** und eine leichte Schwäche der Herztätigkeit ein. Bei Durchströmung von Normalflüssigkeit im Lauf von **8 Min.** waren die **P** die Zeit über **100—104** (Nachwirkung), wenn auch etwas stärker. Das Durchströmen einer Atropin-Lösung im Lauf von **5 Min.** hatte auf die Frequenz der Pulsation keine Einwirkung (**P** = **96—100**). Nach Normalzirkulation wurde die Pulsation auf **134** wieder hergestellt.

*b)* Ein nochmaliges Durchströmen einer Chinin-Lösung von **1 : 50 T.** bewirkte nach **6 Min.** eine Verlangsamung der **P** von **134** auf **80** und ein Abnehmen der Energie der Herzkontraktionen. Auf Normalzirkulation verbesserten sich die **P** auf **108**, und wurden die Herzkontraktionen etwas stärker. Ein Durchströmen einer Atropin-Lösung von **1 : 20 T.** im Lauf von **5 Min.** erzeugte keine Beschleunigung, sondern eine Verlangsamung der **P** auf **84**, dagegen trat auf Normalflüssigkeit eine Beschleunigung der **P** auf **124** ein.

#### Versuch 7.

**1 : 50 T.** Bei diesem Versuch bediente ich mich des Herzens einer Katze. (Zur Ernährung benutzte ich eine **10 %** Mischung defibrinierten Blutes mit RINGER'scher Flüssigkeit.) Anfänglich beobachtete ich eine allmähliche Verlangsamung der **P** und Verkleinerung der Amplitude; nach **9 Min.** aber trat ein vollkommener Stillstand der Herztätigkeit ein. (Massage vermochte keine einzige Kontraktion mehr hervor zu rufen.)

Die letzten Versuche zeigen, dass eine Verlangsamung der Pulsation durch Chinin auch am atropinisierten herausgeschnittenen Herzen eintritt, ferner dass die Verlangsamung der **P** nach Anwendung von Chinin durch

Atropin nicht nur nicht beseitigt, sondern sogar verstärkt wird. Dieses ist der beste Beweis, dass der intrakardiale Hemmungsapparat bei der Verlangsamung der Pulsation am ausgeschnittenen Herzen auf Anwendung von Chinin nicht beteiligt ist, weil trotz Paralyse durch Atropin, keine Verlangsamung der P eintritt.

Hieraus folgt, dass *das Chinin direkt auf den motorischen Apparat des Herzens einwirkt, indem es eine Verlangsamung der Pulse und eine Abschwächung der Kontraktionen hervorruft*, wobei das Blut die schädigende Wirkung nur wenig zu mindern im stande ist. Die Wirkung des Chinin hält auch nach dem Einstellen der Durchströmung mit Gift an: die Herztätigkeit wird für gewöhnlich nicht wieder vollständig hergestellt. Schon verhältnismässig schwache Konzentrationen von Chinin vermögen am ausgeschnittenen Herzen eine starke Abschwächung seiner Tätigkeit hervorzurufen, die sich bis zum vollen Stillstand desselben steigern können.

#### XX. — KOPSIINUM HYDROCHLORICUM (GRESHOFF)<sup>(1)</sup>.

##### A) *Das Froschherz.*

##### **Versuch 1**<sup>(2)</sup>.

Eine 1 : 5 T. verdünnte Kopsiin-Lösung bewirkte in den ersten 3 Min. eine plötzliche Verlangsamung der Pulsation von 51 auf 23 und ein Sinken der Quantität von 6 auf 3 c.c.; im Lauf der übrigen 6 Min. des Versuchs, trat keine weitere Veränderung der Herzaktion ein. Eine Durchströmung mit der normalen Speisungsflüssigkeit stellte die frühere Herztätigkeit schnell wieder her. Bei wiederholtem Durchströmen der Kopsiin-Lösung traten wieder die früheren Veränderungen der Herzaktion ein, welche nach normaler Ernährung des Herzens ebenso schnell verschwanden, wie das erste Mal.

##### **Versuch 2**<sup>(3)</sup>.

Eine Kopsiin-Lösung von 1 : 5 T. ergab nach 2 Min. eine Verlangsamung der P von 40 auf 25 und ein Sinken der Q von 5 auf 3 c.c., eine Erscheinung, die ich 10 Min. lang beobachtete. Hierauf fügte ich dem Reservoir mit der Kopsiin-Lösung 1 milligr. Atropin hinzu, worauf keine Beschleunigung der P, sondern im Gegenteil eine allmähliche Verlangsamung derselben bis auf 20 eintrat und Q bis auf 2 c.c. sank. (Nach 10 Min.) Auf Normalzirkulation wurde die Herzaktion bald wieder hergestellt.

Ein nochmaliges Durchströmen derselben Mischung von Kopsiin mit Atropin ergab dieselben Resultate, wie auch das erste Mal; auf Normalzirkulation, wurde die Herzaktion vollkommen wieder hergestellt.

---

(1) Ein noch nicht untersuchter Körper, der von Dr. M. GRESHOFF in Harlem aus *Kopsia florida* (Fam. Apocynaceae) gewonnen wurde.

(2) In diesem Versuch brauchte ich zur Ernährung eines ausgeschnittenen Froschherzens eine Mischung von 5 Theilen defibrinierten Blutes von Säugetieren und 45 Theilen RINGERflüssigkeit.

(3) Bei diesem Versuch benutzte ich wie immer nur RINGERflüssigkeit.



Hierauf fügte ich zur früheren Mischung noch Kopsiin hinzu, sodass ich ein Gemisch erhielt, bestehend aus 1 T. Kopsiin und  $\frac{1}{20}$  T. Atropin zu  $2\frac{1}{2}$  T. Teilen RINGERflüssigkeit, worauf plötzlich eine starke Verlangsamung der P auf 15 und Sinken der Q auf 2 c.c. eintrat; ausserdem konnte man eine sehr deutliche Peristaltik des Ventrikels beobachten. Nach Anwendung von Normalflüssigkeit wurde die Herzaktion wieder hergestellt.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass *das Kopsiin durchaus nicht auf den intrakardialen Hemmungsapparat einwirkt, sondern nur auf den motorischen, was in einer starken Verlangsamung der Pulsation, einem Sinken der Quantität und zuweilen in einer Peristaltik des Ventrikels seinen Ausdruck findet.*

Die Wirkung des Kopsiin tritt *sehr schnell auf, vergeht aber auch wieder schnell*, wobei die Tätigkeit des herausgeschnittenen Herzens, ungeachtet einer Wiederholung der Kopsiin-Wirkung, vollkommen wieder hergestellt wird, folglich *ruft es keine dauernden Veränderungen am motorischen Apparat des Herzens hervor, sondern lähmt ihn nur zeitweilig. Blut wirkt durchaus nicht störend auf die typischen Erscheinungen, welche nach Kopsiin beobachtet werden.*

## b) Das Herz der Warmblüter.

### Versuch 1.

Das Herz des Kaninchens.

a) Eine Lösung von 1 : 400 T. zeigte anfänglich eine kleine Verlangsamung der Pulsation (160—138), dann eine Beschleunigung der P (150) und eine Arrhythmie der Herztätigkeit bei nicht verringerter Stärke der Kontraktionen (Ampl. = 11 mm.); nach Anwendung von Normalflüssigkeit wurde eine regelmässige Herztätigkeit fast vollkommen wieder hergestellt (P = 144 Amplitude = 11 mm.).

b) Das Durchströmen einer Lösung von 1 : 200 T. durch dasselbe Herz verursachte eine Arrhythmie (alternans), welche darin bestand, dass nach einer starken Kontraktion, welche eine Amplitude von 15 mm. aufwies, eine schwächere mit einer Amplitude von 9 mm. folgte, und dieses ereignete sich vollkommen regelmässig im Lauf von 2 Min. (P = 144.) Hierauf glich sich der Unterschied rasch aus und die Kontraktionen wurden, was ihre Stärke anbetrifft, vollkommen gleich; mit einer Amplitude von 7 mm. und etwas langsamer (P = 112). Auf Normalzirkulation stellten sich die P auf 136, die Amplitude auf 10 mm. ein.

c) Am selben Herzen erhielt ich bei einer Lösung von 1 : 100 T. nach 3 Min. eine Verlangsamung der P auf 84 und ein Fallen der Amplitude auf  $7\frac{1}{2}$  mm.; nach Normalzirkulation war P 144, die Amplitude 9 mm. (13 Min.).

d) Am selben Herzen ergab eine Lösung von 1 : 66 T. nach 7 Min. P 80, die Amplitude 6 mm.; auf Normalzirkulation stiegen die P auf 104, die Amplitude auf 8 mm. (6 Min.).

e) Eine Lösung von 1 : 50 T. zeigte am selben Herzen nach 5 Min. P 29, die Amplitude 4 mm. Das Einführen von 3 milligr. Atropin ins Herz durch die Verbindungs-kanüle blieb resultatlos. Auf Normalflüssigkeit war die Amplitude 5 mm., die P = 96.

**Versuch 2.**

Ich bediente mich im gegebenen Fall des Herzens eines jungen Hundes und einer Flüssigkeit, bestehend aus 1 T. defibrinierten Blutes und 2 T. RINGER'scher Salzlösung. Nach wiederholter Einführung ins Herz durch die Kanüle von Kopsiinhydrochl. 0,01 beobachtete ich jedes Mal eine Verlangsamung der P (84—62) und eine Abschwächung der Kontraktionen.

**Versuch 3.**

Der Versuch wurde an dem Herzen einer Katze angestellt, und bediente ich mich als Nährflüssigkeit derselben Blutmischung wie in Vers. 2. Nach Einführung durch die Kanüle von Kopsiin h. 0,01 trat augenblicklich eine Verlangsamung der P von 156 auf 72 ein, welche aber bald verschwand.

Am ausgeschnittenen Herzen der Warmblüter erhielt ich also dieselben Resultate wie am Froschherz und komme zu folgenden Schlüssen :

- 1) *Kopsiin wirkt nicht auf den intrakardialen Hemmungsapparat reizend, sondern nur auf den motorischen Apparat direkt paretisch.*
- 2) *Beobachtet man eine Verlangsamung der P und eine Verkleinerung der Amplitude.*
- 3) *Die Wirkung tritt schnell ein und verschwindet schnell.*
- 4) *Andauernde Veränderungen ruft das Kopsiin am ausgeschnittenen Herzen nicht hervor, sondern deprimiert immer nur zeitweilig den motorischen Apparat desselben.*
- 5) *Eine kumulative Wirkung zeigt es nicht.*
- 6) *Es ist im Vergleich zu Digitalin und Digitoxin wenig giftig.*
- 7) *Das Fehlen oder Vorhandensein von Blut in der Kopsiin-Lösung ändert seine physiologische Wirkung nicht.*
- 8) *Eine Verbesserung der Tätigkeit trat am ausgeschnittenen Herzen auf Kopsiin nicht ein.*

Folglich kann das Kopsiin nach seiner Wirkung auf das ausgeschnittene Herz der Gruppe des Digitalins nicht zugezählt werden.

## XXI. — CARPAINUM HYDROCHLORICUM (MERK).

Dieses Alkaloid ist seinerzeit von LINDE unter Prof. KOBERT eingehend untersucht worden.

A) *Das Froschherz.***Versuch 1.**

Eine Carpain-Lösung von 1 : 50 T. ergab anfänglich eine kleine Verstärkung der Herztätigkeit und eine Vergrößerung der Quantität (4—5 c.c.); jedoch trat nach 10 Min. plötzlich eine Verlangsamung der Pulsation von 53 auf 25 und ein Sinken der Q auf 3,5 c.c. ein, was, sich allmählich steigernd, nach 10 Min. mit dem Stillstand des Herzens in der Diastole endigte. Auf Normalzirkulation hin wurde die Herztätigkeit wieder hergestellt.

**Versuch 2.**

Eine Lösung von **1 : 50 T.** ergab anfänglich eine Verlangsamung der P, eine Verkleinerung der Q und Arrhythmie (doppelte Kontraktionen), dann trat nach 4 Min. Stillstand des Herzens in der Diastole ein. Hinzufügen von Atropin zur Carpain-Lösung konnte die frühere Herztätigkeit nicht wieder herstellen. Nach Normalzirkulation wurde die Herztätigkeit nicht vollkommen wieder hergestellt (Q 3,5 c.c., während vorher 5,5 c.c.). Auf ein nochmaliges Durchströmen einer Mischung von Carpain mit Atropin trat plötzlich Herzstillstand ein. Nach Normalzirkulation konnte eine Herztätigkeit nicht wieder hervorgerufen werden.

**Versuch 3.**

Bei einer Lösung von **1 : 5 T.** trat schon in der ersten Min. des Versuchs Stillstand des Herzens in Diastole ein. Auf Normalzirkulation kehrte der Herzschlag bald wieder, aber es wird eine unregelmässige Herztätigkeit mit Peristaltik des Ventrikels und doppelten Kontraktionen. Dieser Zustand hielt genau 30 Min. an, worauf eine regelmässige, aber schwache Herztätigkeit folgte (P = 50—58; Q = 3,5—2,0 c.c.); die Systole war dabei eine schwache, das Herz erweitert.

Aus diesen Versuchen geht folgendes hervor :

- 1) *Carpain wirkt auf die intrakardialen Endigungen der N. vagi nicht ein.*
- 2) *Es wirkt direkt auf den motorischen Apparat des Herzens.*
- 3) *Carpain bewirkt Verlangsamung der Pulsation, Arrhythmie, Schwäche des Herzens und Stillstand in der Diastole.*
- 4) *Auf starke Konzentrationen tritt seine Wirkung schnell auf, vergeht dagegen nicht schnell wieder.*
- 5) *Grosse Dosen von Carpain ergeben dauernde Veränderungen des Herzmuskels, so dass eine volle Herstellung der Herztätigkeit nicht eintritt.*
- 6) *Carpain verstärkt anfänglich zuweilen die Kontraktionen am ausgeschnittenen Herzen.*

**B) Das Herz der Warmblüter<sup>(1)</sup>.****Versuch 1.**

Bei einer Carpain-Lösung von **1 : 50 T.** zeigte das Herz einer Katze nach 11 Min. eine Verlangsamung der Pulsation von 134 auf 106 und ein Schwächerwerden der Herzkontraktionen. Ein unmittelbar darauf folgendes Durchströmen einer Lösung von **1 : 25 T.** ergab eine plötzliche Verlangsamung der P auf 86, dann auf 96 (11 Min.). Sodgleich darauf liess ich wieder eine Lösung von **1 : 20 T.** durchströmen und fand nach 10 M. eine Verlangsamung der P auf 54 und eine starke Abschwächung der Herzkontraktionen; die Zufügung von Atropin blieb resultatlos d. h. rief keine Beschleunigung der P hervor. Normalzirkulation im Lauf von 32 Minuten angewandt, verbesserte die Herztätigkeit nicht (nur die P = 64). Ein wiederholtes Durchströmen der letzten

(1) Bei diesen Versuchen benutzte ich zur Ernährung des Herzens eine Blutmischung bestehend aus 1 T. defibrinierten Blutes des Versuchstiers und 2 T. RINGERLÖSUNG.

Carpain-Lösung (1: 20 T.) verlangsamte die P auf 8 bei starker Abschwächung der Kontraktionen, wobei der Rythmus jedoch fast nicht verändert wurde.

#### Versuch 2.

Der Versuch wurde am Herzen einer Katze angestellt. Ich führte durch die Verbindungskanüle 2 milligr. Carpain ein, worauf eine Verlangsamung der P von 114 auf 58 und eine Schwäche der Kontraktionen eintrat.

Zu dem, was nach den Versuchen am ausgeschnittenen Froschherzen gesagt ist, muss ich hier noch hinzufügen, dass *ich bei den Warmblütern nach Carpain keine Besserung der Herzfähigkeit gesehen habe*, und dass das Blut wahrscheinlich die schädliche Wirkung des Carpain etwas abschwächt. Auch das Carpain gehört nicht zur Digitalingruppe.

### XXII. — STRYCHNINUM NITRICUM CRYST. (MERCK).

#### A) Das Froschherz.

##### Versuch 1.

Die intrakardialen Endigungen der N. vagi wurden vorher durch Atropin paralytisiert. Nach einer Lösung von 1 : 200 T. traten keine Veränderungen der Herzfähigkeit ein (P = 38, Q = 7 c.c.).

Nach einer Lösung von 1 : 100 T. und 1 : 50 T. beobachtete ich eine allmähliche Verlangsamung der Pulsation und ein Sinken der Quantität. Die Hinzufügung einer grossen Quantität Atropin zur Strychnin-Lösung blieb ohne jegliches Resultat.

##### Versuch 2.

Am vorher muskarinisierten und darauf atropinisierten Herzen ergab eine Strychnin-Lösung in einer Konzentration von 1:50 T. eine allmähliche Verlangsamung der P, nach 8 Min., von 24 auf 8, und ein Sinken der Q von 4,7 auf 1,5 c.c. Darauf fügte ich zu 50 c.c. Durchströmungsflüssigkeit 1 milligr. Atropin hinzu und auf die Oberfläche des Herzens strich ich einen Tropfen einer 1 0/0 Atropin-Lösung, dennoch gingen die P bis auf 4 in der Min. hinunter und Q sank auf 0,5 c.c. Zu dieser Mischung von Strychnin mit Atropin fügte ich 1 1/2 milligr. Curarin hinzu, worauf auch keine Beschleunigung erfolgte, sondern nur eine Abschwächung der Herzkontraktionen bis zum Stillstand desselben nach 5 Min. Auf Normalzirkulation wurde die Herzfähigkeit allmählich wieder hergestellt; nach 10 Minuten waren die P = 22 und die Q = 3,3 c.c. Sogar nach 1 Stunde und 10 Min. war das Herz noch im Stande sich genügend zu kontrahieren.

Laut dieser Versuche wirkt das Strychnin in geringem Grade *deprimierend auf den motorischen Apparat* des ausgeschnittenen Froschherzens, was sich in einem allmählichen Sinken der Quantität und Verlangsamung der Pulsation äussert, jedoch *ohne Veränderung des Rhythmus*. Das Eintreten einer *Verlangsamung* der P nach Atropinisation und Curarisierung des Herzens beweist, dass die Verlangsamung der P *nicht von der Erregung der*

*intrakardialen Endigungen der Nn. vagi abhängt*, sondern folglich von einer direkten Wirkung des Strychnins auf den motorischen Apparat des herausgeschnittenen Herzens. Aus denselben Versuchen ersieht man aber auch, dass die schädliche Wirkung des Strychnins auf das isolierte Froschherz nicht gross ist.

### B) *Das Herz der Warmblüter.*

#### **Versuch 1.**

Das geschwächte Herz eines jungen Kaninchens ergab auf eine Strychninlösung in einer Konzentration von **1 : 1  $\frac{6}{10}$  M.** eine Verlangsamung der Pulsation nach 6 Min. von 200 auf 156 ohne Verstärkung der Herzkontraktionen.

#### **Versuch 2.**

Auf ein stark geschwächtes Herz eines Kaninchens hatte eine Konzentration von **1 : 1 M.** keine Wirkung. Unmittelbar darauf liess ich eine Lösung von **1 : 300 T.** durchströmen, was ein Sinken der Amplitude auf die Hälfte und eine starke Verlangsamung (ungefähr auf das 4-fache) der P auf Kosten der Verlängerung der Pausen zur Folge hatte. Siehe Kurve No 83.

#### **Versuch 3.**

Das frische Herz eines jungen Kaninchens ergab bei einer Lösung von **1 : 600 T.** nach 6 Min. eine Verlangsamung der P (132—116), Sinken der Q (16—10,5 c.c.) und der Amplitude (11—8  $\frac{1}{2}$  mm.), welche auf Normalzirkulation bald wieder hergestellt war.

#### **Versuch 4.**

Das stark geschwächte Herz einer Katze ergab bei einer Lösung von **1 : 200 T.** nach 4 Min., eine Verlangsamung der P ums Doppelte (146—72) und ein Sinken der Amplitude und der Q (eine Erhöhung des Druckes der Nährflüssigkeit von 80 auf 105 mm. Hg. veränderte diese Erscheinungen nicht). Siehe Kurve No 85.

#### **Versuch 5 und 6.**

Eine Konzentration von **1 : 200 T.** ergab eine Verlangsamung der P.

#### **Versuch 7.**

Ich bediente mich des Herzens eines Kaninchens, welches nach Adonidin unregelmässig aber stark pulsierte und einer Konzentration von **1 : 100 T.** Nach 11 Min. fand ich eine starke Verlangsamung der P (154—60) und ein erhebliches Sinken der Amplitude (der linke Ventrikel hatte fast gänzlich aufgehört sich zu kontrahieren); dabei verschwand die Arrhythmie. Siehe Kurve No 86 u. 87. Nach Einführung von 3 milligr. Atropin durch die Kanüle, verstärkte sich die Pulsation nicht nur nicht, sondern wurde sogar etwas langsamer (54). Auf Normalzirkulation wurden die Konzentrationen häufiger (128, und wieder unregelmässig).

#### **Versuch 8.**

Das ermüdete Herz eines Kaninchens gab nach 7 Min. bei einer Konzentration von **1 : 100 T.** eine Verlangsamung der P (110—74) und eine Abschwächung der Herzkontraktionen; nach Normalflüssigkeit hob sich P nur auf 92.

Auf wiederholtes Einführen ins Herz durch die Kanüle von 1 milligr. und 3 milligr. Atropin<sup>(1)</sup> beobachtete ich sogar eine unbedeutende Verlangsamung der P (82), nicht aber eine Beschleunigung.

#### Versuch 9.

In diesem Versuch verwendete ich das Herz eines gefallenen Kaninchens, welches 1 1/2 Stunden nach dem Tode herausgenommen wurde und darauf 1 Stunde 40 Min. auf Eis lag. Siehe Protokoll B, 7.

a) Bei einer Konzentration von 1 : 150 T. einer Strychnin-Lösung im Lauf von 6 Min. beobachtete ich eine starke Verlangsamung der P (200—116) und eine Verkleinerung der Amplitude fast auf die Hälfte (3 1/2—2 mm.); auf Normalflüssigkeit wurden die Herzkontraktionen häufiger (180) und etwas stärker (2 1/4 mm.).

b) Unmittelbar hierauf liess ich eine Lösung Strychnin von 1 : 100 T. durchströmen (5 Min.), worauf wieder eine starke Verlangsamung der P (180—90) und Sinken der Amplitude ums 3-fache (3/4 mm.) eintrat. Die Einführung durch die Kanüle von 3 mgr. Atropin verstärkte die Pulsation nicht. Auf Normalflüssigkeit stiegen die P allmählich bis auf 144, und die Amplitude hob sich auf 2 1/3 mm.

c) Ich nahm eine Konzentration von 1 : 75 T. (8 Min.) und fand eine Verlangsamung der P auf 92; auf Normalzirkulation trat eine Beschleunigung der P auf 150 und ein Steigen der Amplitude ein.

d) Eine Lösung von 1 : 22 T. (8 Min.) verursachte eine Verlangsamung der P auf 84 und ein Sinken der Amplitude auf die Hälfte (4—2 mm.) siehe Kurve No 88 u. 89. Auf ein Durchströmen von Normalflüssigkeit wurden die P auf 152, die Amplitude auf 3 mm. wieder hergestellt.

e) Eine Lösung von Strychnin. nitr. 1 T. + Curarini 1/2 T. : 25 T. T. Nährflüssigkeit bewirkte im Lauf von 6 Min. eine allmähliche Verlangsamung der Pulsation auf genau 50 % (152—76) und eine kaum bemerkbare Verkleinerung der Amplitude. Nach dem Durchströmen von Normalflüssigkeit wurden die Kontraktionen häufiger (116) und zeigte sich zum ersten Mal während dieses langdauernden Versuches eine Arrhythmie, welche von selbst lange Zeit nicht aufhörte.

f) Nach wiederholtem Durchströmen einer Mischung von Strychnin mit Curarin, wie in Versuch e), verschwand die Arrhythmie sogleich vollkommen, und traten voll kommen regelmässige, genügend starke Kontraktionen ein, welche allmählich sich verlangsamten (nach 4 M. waren die P = 76 statt 116). Nach Normalzirkulation zeigte sich unmittelbar darauf wieder eine noch stärkere Arrhythmie, eine starke Abschwächung und eine allmähliche Beschleunigung der Kontraktionen auf 152.

Aus den beschriebenen Versuchen geht hervor, dass die Haupterscheinungen, welche auf Strychnin am herausgeschnittenen Herzen der Warmblüter beobachtet werden, folgende sind : eine starke Verlangsamung der Pulsation, Sinken der Amplitude und Regulierung des Rhythmus.

Die Verlangsamung der P tritt deutlich und konstant sowohl nach schwachen Konzentrationen (1 : 1 1/16 M.), als auch nach starken (1 : 25 T.)

(1) Ich verwendete immer Atropin sulf. (MERCK).

auf und drückt sich hauptsächlich in einer Verlängerung der Pause aus. Die Hinzufügung von Atropin durch die Kanüle in grossen Dosen und das Durchströmen von kleinen Dosen Kurarin immer zusammen mit Strychnin verändert die typische Verlangsamung der P durchaus nicht. Hieraus folgt, dass der intrakardiale Hemmungsapparat an der Verlangsamung der Pulse keinen Anteil hat; folglich hängt dieselbe *von der direkten Wirkung des Strychnins auf den motorischen Apparat des ausgeschnittenen Herzens ab.*

Weil ich auf starke Konzentrationen von Strychnin *eine Abschwächung des motorischen Apparates* an ausgeschnittenen Herzen beobachtete, welche sich in einem *Sinken der Amplitude* äusserte, so vermutete ich, von schwachen Konzentrationen desselben eine verstärkte Tätigkeit dieses Herzens zu erhalten. Meine Vermutung bestätigte sich jedoch nicht, da *sehr schwache Konzentrationen* von Strychnin (1 : 1  $\frac{1}{16}$  M. — 1 : 1 M.) *keine Wirkung auf die Stärke der Kontraktionen* weder am frischen, noch am ermüdeten Herzen zeigten (Versuch 1 und 2), etwas grössere Konzentrationen (1 : 600 T.) dagegen schon ein vollkommen frisches, starkes und junges Herz schwächten (Versuch 3).

*Eine kumulative Wirkung* des Strychnins konnte ich am ausgeschnittenen Herzen *nicht beobachten*: ungeachtet der Dauer des Versuchs 9, und des wiederholten Durchströmens einer an Stärke zunehmenden Strychnin-Lösung, reagierte das Herz im Gegenteil bei Beginn der Versuchs stärker als am Ende.

Bei dem Durchströmen einer *Mischung von Strychnin mit Kurarin durch das Herz tritt kein Sinken der Amplitude ein*, dagegen verlangsamten sich die P ungefähr ebenso schnell und in demselben Masse als auch ohne Kurarin.

*Eine Veränderung in der Regelmässigkeit des Rhythmus* der Herztätigkeit habe ich nach Strychnin *niemals beobachtet*, im Gegenteil *beseitigt es eine Arrhythmie.*

*Eine Verengerung der Koronargefässe* tritt nicht deutlich und nicht immer auf.

Endlich muss man das Strychnin zu den Substanzen zählen, die *sehr schwach auf das Herz wirken*, weil das Durchströmen von verhältnismässig starken Lösungen durch die Koronargefässe während längerer Zeit niemals einen Stillstand der Herztätigkeit hervorrief, und weil ausserdem nach Strychnin sich das Herz immer schnell und fast vollkommen erholt. Jedoch kann dass Strychnin zweifellos das Herz paralisieren, nur sind dazu noch stärkere Dosen notwendig, kolossale Dosen im Vergleich zu der Quantität Strychnin, welche bei einer Vergiftung des Organismus ins Herz gelangt.

Somit stellen meine Versuche eine gerade entgegengesetzte Ansicht über das Verhältnis des Strychnins zum Herzen, als diejenige, welche bis jetzt darüber herrschte, fest, nämlich: sie beweisen eine *direkte Wirkung des Strychnins auf das Herz*; *freilich ist diese nicht stark.*

### XXIII. — ARECOLINUM HYDROCHLORICUM (MERCK).

#### A) *Das Froschherz.*

##### **Versuch 1.**

Eine Arecolin-Lösung von **1 : 50 T.** ergab in der ersten Minute ein Steigen der Quantität (von 5,5 auf 7 c.c.) infolge Verlängerung der Diastole des Ventrikels; hierauf sank allmählich Q und die P verlangsamten sich (64—42); dieser Zustand endigte nach 7 Min. mit dem Stillstand des Herzens in der Diastole. Auf Hinzufügung von Atropin zur Durchströmungsflüssigkeit, trat eine volle Herstellung der P und eine teilweise der Q ein (3 c.c.).

##### **Versuch 2.**

Bei einer Lösung von **1 : 25 T.** trat in der ersten Minute eine starke Verlängerung der Diastole ein und die Q war gestiegen (3,2—6,5 c.c.), darauf verlangsamten sich die P von 46 auf 20 und Q sank. Nach Anwendung von Atropin war P = 44 und Q stieg. Eine hierauf durch das Herz durchströmende Arecolin-Lösung von **1 : 25 T.** im Lauf von 10 Min. blieb resultatlos (nur wurden die Q etwas grösser). Sogar eine Lösung von **1 : 4 T.** rief im Lauf von 15 Min. keine Verlangsamung der P hervor, weil die Vagusendigungen des Herzens durch Atropin paralytisch waren.

Hieraus geht hervor, dass die Hauptwirkung des Arecolin in der *Erregung der intrakardialen Endigungen der Nn. vagi* zu suchen ist.

#### B) *Das Herz der Warmblüter.*

##### **Versuch 1.**

Das atropinisierte Herz einer Katze zeigte nach 6 Min. bei einer **1 : 12 M.** starken Arecolin-Lösung fast keine Verlangsamung der P (116—104), es trat nur eine Verstärkung der Herzkontraktion auf. Unmittelbar darauf liess ich eine Konzentration von **1 : 6 M.** im Lauf von 6 Min. durchströmen und fand dasselbe (P 104—96). Eine Konzentration von **1 : 3 M.**, die ich unmittelbar hierauf im Lauf von 7 Min. durchströmen liess, ergab eine geringe Verlangsamung der P (96—86), eine Abschwächung der Herzkontraktionen und eine geringe Arrhythmie. Das Einführen von Atropin durch die Kanüle beschleunigte die P nicht nur nicht, sondern es ergab eine Verlangsamung derselben auf 76.

Folglich ruft das Arecolin am atropinisierten Herzen nur eine sehr schwache Verlangsamung der P hervor, welche möglicher Weise von einer direkten Wirkung desselben auf den motorischen Apparat abhängt, und welche sich ausser in einer Verlangsamung der P, in einer Verstärkung der Herzkontraktionen bei Beginn der Wirkung kleiner Dosen, mit darauf



folgender Schwäche und Arrhythmie des herausgeschnittenen Herzens äussert.

#### Versuch 2.

Am Herzen einer Katze trat bei einer Lösung von  $1 : 1 \frac{6}{10}$  M. sogleich eine starke Verlangsamung der P (102—40) ein. Nach 1 Min. entfernte ich das Gift, weil eine Arrhythmie und Schwäche der Herzkontraktionen eingetreten waren. Nach Normalzirkulation erholten sich die P sehr langsam. Nach Durchströmung einer Atropin-Lösung von  $1 : 100$  T. betrug die P sogleich 112, wurden schärfer und regelmässiger.

#### Versuch 3.

Bei der Wirkung einer Lösung von  $1 : 1 \frac{6}{10}$  M. auf das Herz eines alten Kaninchens stellte sich im Lauf von 4 Min. eine äusserst starke Verlangsamung der P von 128 auf 10 und ein Sinken der Amplitude von 7 auf 1 mm. ein. Siehe Kurve No 92. Nach Einführung durch die Kanüle von  $\frac{1}{2}$  milligr. Kurarin beschleunigten sich die P momentan auf 138, und nach weiteren 2 Min. auf 152; die Amplitude stieg dabei auf 9 mm., d. h. sie stieg höher, als normal vor Einführung des Giftes. Auf Normalzirkulation verlangsamten sich die P auf 124 und die Amplitude sank etwas (6 mm.). Siehe Kurve No 93.

#### Versuch 4.

Bei einer Lösung von  $1 : 8/10$  M. trat am Herzen eines Kaninchens plötzlich im Lauf der ersten Min. eine starke Verlangsamung der P, eine Schwäche der Kontraktionen und ein Stillstand des Herzens auf (P 136—0, Amplitude 8—0 mm.). Siehe Kurve No 95. Auf Normalzirkulation stiegen die P sogleich auf 90, und nach 8 Min auf 128 und die Amplitude auf 7 mm. Siehe Kurve No 96.

Diese Versuche beweisen anschaulich eine äusserst starke erregende Wirkung des Arecolin auf den intrakardialen Hemmungsapparat, die sich in einer hervorragend starken Verlangsamung, ja sogar im vollen Stillstand der Herztätigkeit äussert. Diese Zustände verschwinden augenblicklich auf Anwendung von Kurarin, welches, wie bekannt, den Hemmungsapparat des Herzens lähmt.

#### Versuch 5.

Ich verwendete hierzu das Herz einer jungen Katze und eine Lösung von  $1 : 4/10$  M. Es trat eine plötzliche Verlangsamung der P von 128 auf 54 und eine scharfe Verstärkung der Kontraktionen ein; nach 2 Min. waren die P = 48. Auf das Durchströmen von Normalflüssigkeit beobachtete ich sehr starke, dabei unregelmässige Herzkontraktionen. Die P erholten sich äusserst langsam und waren erst nach 24 Min. auf 102 gestiegen. Der Zustand erhöhter Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates hält sich somit sehr lange Zeit auch nach Beendigung der Durchströmung einer Arecolin-Lösung.

#### Versuch 6.

Eine Lösung von  $1 : 1 \frac{1}{2}$  M. auf ein unregelmässig pulsierendes, durch verschiedene Substanzen abgeschwächtes Herz einer Katze ergab eine Verlangsamung der P von 160 auf 108, wobei die Arrhythmie dieselbe blieb. Auf ein fast unmittelbar darauf folgendes Durchströmen einer Lösung von  $1 : 1 \frac{2}{10}$  M. im Lauf von 6 Min., wurden die P nicht nur nicht langsamer, sondern beschleunigten sich von 108 auf 136. Hierauf liess

ich eine stärkere Arecolin-Lösung 1 : 400 T. im Lauf von 12 Min. durchströmen, was eine Verlangsamung der P von 136 auf 48 zur Folge hatte. Ein neues Durchströmen einer Arecolin-Lösung von 1 : 100 T. im Lauf von 10 Min. ergab eine starke Schwäche der Herztätigkeit und eine Verlangsamung der P auf 32.

Aus diesem Versuch geht hervor, dass zur Erregung der intrakardialen Vagusendigungen, welche vorher schon sich im Zustand erhöhter Erregbarkeit befanden, ein bedeutend stärkerer Erreger nötig ist, als der, welcher die erste Erregung hervorrief: nach einer fast ebenso starken Arecolin-Lösung, als vorher fingen die P sogar an sich zu beschleunigen. Ausserdem sieht man hieraus, wie wenig giftig das Arecolin für das ausgeschnittene Herz ist.

#### Versuch 7.

Ich nahm das Herz einer Katze, welche vorher leicht chloroformiert war, und welches nicht besonders gut pulsierte (der rechte Ventrikel pulsierte gut, der linke schwach), P = 100. Auf eine Arecolin-Lösung von 1 : 100 T. trat eine bedeutende Verstärkung der Herzkontraktionen und eine Verlangsamung der P, nach 4 Min. bis auf 50, ein; jedoch beschleunigten sich hierauf die P und stiegen nach 8 Min. bis auf 74. In der Voraussetzung, dass die Vagusendigungen im Herzen auf eine anhaltende Erregung eines in gleich starker Konzentration angewandten Giftes nicht reagieren würden, liess ich durch das Herz eine doppelt so starke Lösung des Giftes durchströmen, nämlich 1 : 50 T.; die P verlangsamten sich jedoch durchaus nicht, sondern nahmen an Beschleunigung zu und erreichten nach 7 Min. eine Höhe von 104. Wahrscheinlich hat das Chloroform im gegebenen Fall die Sensibilität der intrakardialen Nervenendigungen stark abgestumpft, weil eine Arecolin-Lösung von 1 : 50 T. sogar einen Herzstillstand hervorrufen müsste, eine Lösung dagegen von 1 : 100 T. auf jeden Fall eine stärkere Verlangsamung der P zur Folge hätte. Dieser Versuch beweist unter andern, dass das vorherige Chloroformieren eines Tieres die Tätigkeit des herausgeschnittenen Herzens abschwächt und ausserdem den Experimentator irre leiten kann.

#### Versuch 8.

Bei einer Lösung von 1 : 50 T. erfolgte am Herzen eines Kaninchens nach 2 Min. ein Stillstand der Herztätigkeit in der Diastole (P 122—0). Ich wartete hierauf 3 Min. und liess dann durch das Herz Normalflüssigkeit durchströmen, worauf P anfänglich auf 44 stieg, dann aber sich verlangsamte und nach 3 Min. auf 18 stand. So stark war im gegebenen Fall die Erregbarkeit der Vagusendigungen des Herzens erhöht. Auf Hinzufügung durch die Kanüle von 1 milligr. Atropin beschleunigten sich die P augenblicklich auf 140, worauf sie etwas langsamer wurden und auf 108 fielen.

Ein nochmaliges Durchströmen einer gleich starken Arecolin-Lösung (1 : 50 T.) ergab schon keine Verlangsamung der P, sondern nur eine bedeutende Verstärkung der Herzkontraktionen; die Ursache hiervon ist eine Lähmung des intrakardialen Hemmungsapparates durch das Atropin, 8 Min. nach diesem verlangsamten sich die P plötzlich auf 80 und blieben auf dieser Höhe im Laufe von 6 Min. Auf Normalzirkulation trat eine Beschleunigung der P nicht ein. Als Ursache dieser Verlangsamung der P ist wahr-

scheinlich die Wirkung des Arecolin auf den motorischen Apparat des ausgeschnittenen Herzens anzusehen.

Aus den beschriebenen Versuchen geht hervor :

1) Arecolin *erregt* selbst in sehr schwacher Konzentration *in bedeutendem Masse den Hemmungsapparat* des ausgeschnittenen Warmblüterherzens.

2) Zu einer weiteren Erregung des schon erregten Hemmungsapparates bedarf es einer bedeutend stärkeren Arecolin-Lösung.

3) Arecolin übt auch einige Wirkung auf den *motorischen Apparat* des ausgeschnittenen Herzens aus, indem es denselben *anfänglich reizt, dann schwächt*.

4) *Die giftige Wirkung* des Arecolin auf den motorischen Apparat des Herzens *ist nicht gross*, da sogar eine starke Konzentration bei anhaltender Dauer bei einem geschwächten ausgeschnittenen Herzen keine Lähmung hervorrief.

5) Die Resultate der Versuche sind am *ausgeschnittenen Froschherzen* sowohl, als auch *am Herzen der Warmblüter* vollkommen *gleichlautend*.

6) *Als physiologisches Reagens* auf den intrakardialen Hemmungsapparat ist das Arecolin *besser, als die andern Stoffe* (ausserdem ist es billiger, als die andern Mittel dieser Gruppe und hält sich ausgezeichnet).

#### XXIV. — PILOCARPINUM HYDROCHL. (MERCK).

##### A) *Das Froschherz.*

##### Versuch 1.

Eine Pilocarpin-Lösung von 1 : 1 1/2 M. ergab nach 5 Min. eine Verlangsamung der P von 46 auf 29 und eine bedeutende Abschwächung der Herzkontraktionen : Q sank von 5,6 auf 2,7 c.c. ; hierauf beschleunigten sich die P im Lauf von 7 Min. auf 38 und die Q stiegen auf 3,8 c.c. Nach Hinzufügung von 1/8 milligr. Atropin auf 50 c.c. der Pilocarpin-Lösung hob sich die Herzfähigkeit bedeutend, besonders die Systole, sogar höher als normal; nach 5 Min. nämlich war die Quantität 9,6 c.c. bei P = 48. Im Lauf der nächsten 4 Min. sanken diese Ziffern etwas herab.

Neue wiederholte Durchströmungen von Pilocarpin in einer Lösung von 1 : 1 M. — 1 : 4/10 M. blieben resultatlos, weil das Herz vorher der Wirkung von Atropin ausgesetzt war.

##### Versuch 2.

P = 38, Q = 6 c.c. Bei einer Pilocarpin-Lösung von 1 : 20 T. beschleunigten sich in der ersten Min. die P auf 44, die Q dagegen fiel auf 4 c.c. Im Lauf der zweiten Minute beobachtete ich eine starke Erweiterung der Vorhöfe, eine Arrhythmie und eine Peristaltik der Ventrikel, worauf Stillstand des Herzens in der Diastole eintrat. Auf Normalzirkulation gelang es mir nicht, eine genügende Herzfähigkeit zu erzielen, wenngleich die P fast zur Norm sich erhoben d. h. auf 36. Die Systole der Ventrikel war so schwach, dass die Quantität nicht gemessen werden konnte, weil bei Eintritt eines

normalen Gegendrucks gegen die durch das Herz strömende Flüssigkeit die Herzkontraktionen fast ganz aufhörten. Bei Hinzufügung von 1 milligr. Atropin zu 50 c.c. Normalflüssigkeit besserten sich die Herzkontraktionen sogleich um ein Bedeutendes und die Q erreichte bald die Höhe von 7,5 c.c., die erweiterten Vorhöfe zogen sich zusammen, P jedoch blieb auf 38 in der Min. stehen, wie vorher auch. Hiernach blieb die Herz-tätigkeit gleich gut auch nach Durchströmung von Normalflüssigkeit ohne Atropin.

Bei wiederholtem Durchströmen durch dasselbe Herz verschiedener Pilocarpin-Lösungen von 1 : 50 T.—1 : 6 T. veränderten sich die P im Lauf von 35 Min. durchaus nicht (38), die Q dagegen sanken sehr allmählich von 7 c.c. auf 3,5 c.c. wobei während der ganzen Zeit eine leichte Arrhythmie zu beobachten war.

Aus den beschriebenen Versuchen geht hervor, dass das Pilocarpin *den Hemmungsapparat* des ausgeschnittenen Froschherzens *stark erregt*, so dass auf diese Weise bei einer Konzentration von 1 : 1/2 M. eine starke Verlangsamung der P, bei einer Lösung von 1 : 20 T. sogar in kurzer Zeit ein Stillstand der Herztätigkeit eintritt. Als bester Beweis für die Abhängigkeit der Verlangsamung der P von der Pilocarpinwirkung auf den intrakardialen Hemmungsapparat dient das Fehlen der Verlangsamung der P am vorher atropinisierten Herzen und ausserdem der Umstand, dass alle durch das Pilocarpin hervorgerufenen Erscheinungen sogleich verschwinden auf Hinzufügung von Atropin zur Durchströmungsflüssigkeit.

Das Pilocarpin wirkt aber ausser auf den Hemmungsapparat, auch noch *auf den motorischen* Apparat des ausgeschnittenen Herzens. So wurde in Versuch 2 auf Normalflüssigkeit die Zahl der Herzkontraktionen vollkommen wieder hergestellt, wogegen ihre Stärke fast 0 blieb; folglich kann man diese Schwäche der Herztätigkeit nicht allein als Folge einer Erregung der Vagusendigungen erklären, sondern muss noch eine direkte schädliche Wirkung des Pilocarpins auf den motorischen Apparat vermuten. Hierbei verursachte das Pilocarpin augenscheinlich keine anatomischen Veränderungen des Herzens, sondern war nur physiologisch wirksam. Es bedurfte nur der Hinzufügung einer unbedeutenden Quantität von Atropin zur Normalflüssigkeit d. h. einer Lähmung des durch Pilocarpin herabgesetzten motorischen Apparates, worauf die Energie der Herzkontraktionen nicht nur schnell hergestellt wurde, sondern sogar die vor dem Versuch existierende bedeutend übertraf. Das Auftreten der Peristaltik der Ventrikel, wie auch überhaupt der Arrhythmie dient ebenfalls als Beweis einer direkten Wirkung des Pilocarpins auf den motorischen Apparat des Herzens, weil die Entstehung der Peristaltik kaum durch eine Erregung, eine Lähmung oder Paralysis der Vagusendigungen erklärt werden kann.

Eine Verbesserung der Herztätigkeit am ausgeschnittenen Froschherzen auf Pilocarpin habe ich nicht beobachtet.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

**Versuch 1.**

Das Herz eines Kaninchens.

a) Bei einer Pilocarpin-Lösung von  $1 : 1 \text{ M.}$  trat im Lauf von 2 Min. eine Verlangsamung der P von 136 auf 120 ein. Auf Normalzirkulation erholten sich die P auf 134 (4 Min.).

b) Eine Lösung von  $1 : 1/2 \text{ M.}$  ergab nach 4 Min. eine Verlangsamung der P auf 110. Auf Normalzirkulation erholten sich die P bis auf 134 (7 Min.)

c) Bei einer Lösung von  $1 : 1/3 \text{ M.}$  trat nach 3 Min. eine Verlangsamung der P auf 100 ein, dann stiegen die P nach weiteren 3 Min. auf 108. Nach Normalzirkulation erholten sich die P auf 132 (4 Min.).

d) Eine Lösung von  $1 : 1/5 \text{ M.}$  zeigte im Lauf von 4 Min. eine Verlangsamung der P auf 72, eine Schwäche der Herzkontraktionen und eine Arrhythmie; nach weiteren 3 Min. waren die  $P = 86$ . Auf Normalzirkulation erholten sich die P auf 112 (11 Min.).

Dieser Versuch demonstriert klar die Wirkung kleiner Pilocarpindosen auf das Kaninchenherz. Von den schwächsten Konzentrationen  $1 : 1 \text{ M.}$  angefangen bis zu  $1 : 1/3 \text{ M.}$  inklusive verursacht das Pilocarpin nur eine schwache Erregung des Hemmungsapparates, welche zudem auf Normalzirkulation schnell verschwindet (eine reaktive Beschleunigung der P beobachtete ich nicht). Nur Konzentrationen des Pilocarpin von  $1 : 1/5 \text{ M.}$  rufen eine starke und nicht schnell vorübergehende *Erregung des Hemmungsapparates des ausgeschnittenen Herzens* hervor.

**Versuch 2.**

Ich bediente mich bei diesem Versuch des Herzens eines Kaninchens und einer Pilocarpin-Lösung von  $1 : 100 \text{ T.}$  und fand nach 2 Min. eine Verlangsamung der P. des Herzens von 124 auf 100. Nach Einführung durch die Verbindungskanüle von  $1/2 \text{ mgr.}$  Kurarin erholten sich die P sogleich auf 126, verlangsamten sich aber wieder sogleich auf 104. Ein wiederholtes Einführen durch die Kanüle von  $1/2 \text{ milligr.}$  Kurarin verursachte eine starke Beschleunigung der P auf 178. Auf ein hierauf folgendes Durchströmen durch das Herz von Normalflüssigkeit fingen die Kontraktionen an, sich allmählich zu verlangsamen, wurden schwächer und unregelmässig.

**Versuch 3.**

Ich benutzte das Herz einer Katze, welches vorher wiederholt der Wirkung von Muskarin angesetzt war, und zuletzt auf eine Konzentration von Muskarin  $1 : 33 \text{ T.}$  fast nicht mehr reagierte. Eine Pilocarpin-Lösung von  $1 : 40 \text{ T.}$  rief im gegebenen Fall eine starke Verlangsamung der P im Lauf von 5 Min. von 160 auf 68 hervor und ausserdem wurde die Herztätigkeit reguliert und verstärkt. Nach Einführung durch die Kanüle von  $1/2 \text{ milligr.}$  Atropin trat augenblicklich ein Steigen der P auf 103 ein, jedoch nach

4 Min. waren die P nur 88—92. Nach Durchströmung von Normalflüssigkeit besserte sich die Herztätigkeit schnell und die P stiegen auf 140, jedoch verlangsamten sie sich hierauf wieder und hielten sich 10 Min. lang ungefähr auf 108.

#### Versuch 4.

Ein wiederholtes Durchströmen einer Pilocarpin-Lösung von 1 : 100 T. durch das im vorigen Versuch benutzte Herz ergab nach 10 Min. eine Verlangsamung der P auf 52 (von 108), eine Abschwächung der Kontraktionen und eine Arrhythmie. Auf Normalflüssigkeit stiegen die P nur auf 92, dagegen verschwand die Arrhythmie.

Versuch 3 beweist klar, dass der lange Zeit der Wirkung von Muskarin ausgesetzte intrakardiale Hemmungsapparat auf eine sehr starke Konzentration desselben zuletzt nicht deshalb nicht mehr reagiert, weil er gelähmt ist, sondern nur weil er die Empfindlichkeit für Muskarinreize verloren hat, denn von einem derselben Gruppe angehörigen andern Gifte, dem Pilocarpin, wird der Hemmungsapparat sogleich in einen Zustand stärkster Erregung versetzt. Oder sollten diese Gifte möglicherweise auf verschiedene Teile des intrakardialen Hemmungsapparates wirken?

Aus Versuch 4 sieht man die *lähmende Wirkung des Pilocarpin auf den motorischen Apparat* des ausgeschnittenen Herzens der Warmblüter.

#### Versuch 5.

Ich nahm das Herz einer Katze, dessen Hemmungsapparat durch Tr<sup>a</sup> Digitalis paralytisiert war und liess unmittelbar darauf eine Pilocarpin-Lösung von 1 : 20 T. durchströmen, was fast keine Resultate ergab.

Die hier kurz wiedergegebenen Versuche stellen fest, dass *das Pilocarpin auf das ausgeschnittene Herz der Warmblüter ebenso wirkt als auf das Froschherz, nämlich es erregt den intrakardialen Hemmungsapparat und lähmt den motorischen.*

### XXV. — MUSKARIN.

#### A) Das Froschherz.

##### α) *Muscarinum artif.* (GRÜBLER).

#### Versuch 1.

Auf eine Muscarin-Lösung von 1 : 1 1/2 M. trat nur eine Verlangsamung der P von 52 auf 42 ein. Als ich nach 6 Min. 1 milligr. Atropin zum Gift hinzuffügte, so trat fast keine Beschleunigung der P auf (P = 44), d. h. das Muskarin übte in obiger Lösung keine besonders erregende Wirkung auf den intrakardialen Hemmungsapparat aus.

#### Versuch 2.

a) Auf eine Lösung von 1 : 800 T. trat nach 2 Min. eine Verlangsamung der P von 46 auf 28 ein, während Q von 8 auf 5 c.c. sank, dabei erweiterten sich die Vorhöfe stark und der Herzventrikel befand sich fast die Zeit über in der Diastole, weil die Systole

eine unvollkommene war; nach 4 Min. jedoch gelangte das Herz zu seinem früheren Zustand ( $P = 44$ ,  $Q = 8,1$  c.c.).

b) Bei Durchströmung einer Muskarin-Lösung von  $1 : 400$  T. durch dasselbe Herz änderten sich im Lauf von 8 Min. die Funktionen desselben fast gar nicht.

c) Ein unmittelbar hierauf folgendes Durchströmen von Konzentrationen  $1 : 200$  T. und  $1 : 130$  T. ergab im Lauf von 7 Min. eine allmähliche Verlangsamung der P auf 34 und ein Sinken der Q auf 3 c.c. Diese Veränderung der Herztätigkeit hängt von einer Ermüdung des Herzens und Erschlaffung des motorischen Apparates desselben, nicht aber von einer Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates ab, was durch die Resultatlosigkeit bei Durchströmen von Normalflüssigkeit durch das Herz, sowie bei Hinzufügung von Atropin bewiesen wird.

#### Versuch 3.

Eine Muskarin-Lösung von  $1 : 400$  T. ergab an einem atropinisierten Herzen keine Veränderungen.

#### Versuch 4.

Auf das Durchströmen einer Lösung von  $1 : 100$  T. entstand nach 5 Min. eine Verlangsamung der P von 38 auf 30 und ein Sinken der Q von 6,1 auf 4,6 c.c.; hierauf trat eine Beschleunigung der P und Steigen der Q ein, ein Zustand der auch blieb nach unmittelbar darauf folgendem Durchströmen einer noch stärkeren Lösung von  $1 : 50$  T.

#### Versuch 5.

a) Eine Lösung von  $1 : 5$  M. ergab im Lauf von 4 Min. nur ein Sinken der Q von 4,8 auf 4 c.c.

b) Ein unmittelbar darauf folgendes Durchströmen mit einer Lösung von  $1 : 2 \frac{1}{2}$  M. verursachte ein Steigen der Q. Anwendung von Normalflüssigkeit blieb ohne Erfolg.

c) Eine Lösung von  $1 : 1 \frac{2}{3}$  M. zeigte keine Wirkung.

d) Auf ein unmittelbar darauffolgendes Durchströmen mit einer Lösung von  $1 : 100$  T. im Lauf von 9 Min. entstand eine geringe Verlangsamung der P (30—26) und ein Sinken der Q (4,8—2,5 c.c.); wobei hauptsächlich die Systole des Ventrikels abgeschwächt war. Auf Normalzirkulation trat ein Steigen der Q auf 4,5 c.c. ein.

e) Zuletzt liess ich eine Lösung von  $1 : 10$  T. durchströmen, welche nach 3 Minuten einen Herzstillstand in der Diastole hervorrief. Nach Hinzufügung von Atropin (2 mgr.) zu derselben Lösung von Muskarin erholte sich die Herztätigkeit ( $P = 30$ ,  $Q = 3$  c.c.).

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Muskarin der Fabrik GRÜBLER eine schwache, aber charakteristische Wirkung hat. Uebrigens kann die Ursache hiervon z. T. darin liegen, dass das Präparat verdorben war, denn es zersetzt sich ungemein schnell. Ein typischer Herzstillstand in der Diastole trat nur auf sehr starke Konzentrationen ( $1 : 10$  T.) ein, wogegen schwache Lösungen zuweilen nur eine Verlangsamung der P hervorriefen. Jedenfalls ist eine erregende Wirkung dieses Muskarinpräparates auf den intrakardialen Hemmungsapparat sicher vorhanden.

β) *Muscarinum hydrochloricum*(<sup>1</sup>).

**Versuch 6.**

Eine Lösung von **1 : 75 T.** ergab im Lauf von 13 Min. ein allmähliches Fallen der Q von 4 c.c. auf 0 und eine Verlangsamung der P von 36 auf 20. Auf Hinzufügung von Atropin stiegen die Q auf 3,6 c.c., die P dagegen auf 26. Eine Beimischung von Kurarin blieb erfolglos.

**Versuch 7.**

Bei einer Lösung von **1 : 30 T.** trat nach 10 Min. eine Verlangsamung der P von 24 auf 16 ein und Q sank von 8,4 auf 2,7 c.c. Nachdem ich das Äussere des Herzens mit 4 Tropfen einer 0,1 % Atropin-Lösung befeuchtet hatte, wurden seine Kontraktionen sogleich bedeutend besser, und nach 7 Min. hatte sich die Herzstätigkeit vollkommen erholt. P. = 24, Q = 8 c.c.

Dieses Muskarin ergab also unter den gegebenen Versuchsbedingungen auffallender Weise eine stärkere Wirkung auf den motorischen Apparat des Herzens als auf den Hemmungsapparat, da die Abschwächung der Herzkontraktionen deutlicher hervortrat, als die Verlangsamung.

γ) Zum Vergleich der Resultate, versuchte ich noch *das frisch aus Pilzen gewonnene Muskarin*(<sup>2</sup>).

**Versuch 8.**

Nach 20 Min. trat eine Verlangsamung der P von 28 auf 12 und ein Sinken der Q von 4 c.c. auf 0 ein.

**Versuch 9.**

Dieser Versuch ergab fast dieselben Resultate.

Auf Anwendung der Muskarine β und γ trat also kein typischer Herzstillstand des Froschherzens in der Diastole ein, sondern nur eine Verlangsamung der P.

Da alle drei(<sup>3</sup>) von mir untersuchten Muskarine nicht vollkommen typisch wirkten, d. h. keinen völligen Reizungsstillstand in Diastole herbeiführen, so nahm ich an, dass die Ursache hiervon nicht im Muskarin selbst, sondern in der Technik der Versuche liegt.

Zur Kontrolle meiner Voraussetzung spritzte ich 1 1/2 milligr. Muskarin hydrochl. (Böhm) in die Regio lymphatica des rechten Schenkels eines Frosches, dessen Herz

(1) Dieses Praeparat erhielt ich aus dem Laboratorium des Geheimrat R. BÖHM durch die Liebenswürdigkeit von Professor W. STRAUB.

(2) Erhalten von Prof. KOBERT; Konzentration nicht bekannt, aber gering.

(3) Leider hatte während der Zeit meiner Versuche die Fabrik MERCK kein Muskarin vorrätig; dieses Muskarin soll, wie es heisst, vollkommen typisch wirken.



vorher freigelegt worden war, ein; sogleich trat eine Verlangsamung der P ein, wobei die Systole allmählich schwächer wurde, und das Herz sich die meiste Zeit in der Diastole befand; 5 Min. später stand das Herz dauernd still in starker Diastole.

Um eine Teilname des Zentralnervensystems am Stillstand zu beseitigen, trennte ich den Kopf des Frosches ab und zerstörte mit einer Sonde das Rückenmark; jedoch blieb der Herzstillstand bestehen. Nach Aufträufelung von 2 Tropfen einer 0,5 % Kurarin-Lösung, blieb der Herzstillstand immerhin bestehen. Nach Aufträufelung von 2 Tropfen einer 0,1 % Atropinlösung fing das Herz nach 1/2 Min. an stark und schnell zu pulsieren und nach 10 Min. waren die  $P = 44$ .

Es geht also aus diesem Versuch hervor, dass das Muskarin (BÖHM) am nicht ausgeschnittenen Froschherzen einen typischen Stillstand desselben in der Diastole hervorrufen kann und zwar infolge einer Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates; folglich beruht die Ursache des Nichteintretens eines Herzstillstandes beim ausgeschnittenen Herzen in der Technik des Versuchs und nicht im Muskarin selbst.

Derselbe Versuch beweist, dass das Atropin diejenigen Teile des Hemmungsapparates des Froschherzens paralyisiert, welche durch das Muskarin erregt werden; das Kurarin dagegen scheint bei äusserlicher Anwendung die übrigen Teile desselben zu paralyisieren. Denselben Versuch mit freigelegtem Froschherzen stellte ich mit dem Muskarin von GRÜBLER an, erzielte aber keinen Herzstillstand, sondern nur eine Verlangsamung der P von 52 auf 36, und das erst nach 23 Min. Die mit diesem Präparat am ausgeschnittenen Froschherzen erhaltenen Misserfolge, müssen also ausser in der Technik des Versuches, auch noch in der Zersetzung des Präparates gesucht werden, welches zu den Versuchen nicht gleich nach Erhaltung desselben aus der Fabrik angewandt wurde.

Somit beruht die Wirkung des Muskarin am ausgeschnittenen Froschherz, welche bei Anwendung des WILLIAMS'schen Apparates beobachtet wird, in einer *Erregung des sogenannten intrakardialen Hemmungsapparates*, den sich bekanntlich die einen als Ganglienzelle, die anderen muskulär vorstellen, und möglicherweise in einer Depression des motorischen Apparates, was in einer *Verlangsamung der Pulsationen* (selten Stillstand in der Diastole) und in einem Sinken der Quantität seinen Ausdruck findet, wobei die Kontraktionen des Herzmuskels während des Systole kleiner werden, die Erweiterung dagegen während der Diastole zunehmen. Auf sehr starke Konzentrationen von Muskarin kann zuweilen ein Stillstand des ausgeschnittenen Herzens in Diastole eintreten.

B) *Das Herz der Warmblüter.*

a) *Muscarinum artif.* (GRÜBLER)<sup>(1)</sup>.

**Versuch 1.**

Das Herz einer jungen Katze.

a) Auf eine Muskarin-Lösung von 1 : 1 M. erfolgte in der ersten Min. eine starke Verlangsamung der P von 160 auf 126; im Lauf der nächsten 2 Min. beobachtete ich eine leichte Arrhythmie, eine Verlängerung der Diastole und eine Verlangsamung der P auf 100; dieser Zustand hielt im Lauf von 4 Min. an. Ein Durchströmen von Normalflüssigkeit im Lauf von 10 Min. konnte die P kaum verbessern (P = 106).

b) Durch dasselbe Herz liess ich eine Muskarin-Lösung von 1 : 1 M. im Lauf von 14 Min. durchströmen, wobei sich die P auf 76 verlangsamten. Auf Normalflüssigkeit erholten sich die P im Lauf von 5 Min. auf 108.

c) Eine Lösung von 1 : 1/2 M. ergab im Lauf von 11 Min. keine Resultate.

d) Eine Lösung von 1 : 1/5 M. blieb im Lauf von 4 Min. resultatlos: das Herz pulsierte regelmässig, stark und ebenso schnell. Auf Normalflüssigkeit im Lauf von 2 Min. blieb derselbe Zustand.

e) Eine Lösung von 1 : 1/10 M. hatte im Lauf von 6 Min. dieselben Erfolge. Auf Normalflüssigkeit beschleunigten sich die P plötzlich auf 136, auf welcher Zahl sie im Lauf von 8 Min. stehen blieben.

f) Eine Lösung von 1 : 50 T. ergab nach 3 Min. eine Verlangsamung der P auf 110 und eine Arrhythmie. Auf Normalflüssigkeit im Lauf von 7 Min. beschleunigten sich die P auf 160.

g) Um zu bestimmen, ob die Beschleunigung der P von einer Lähmung des intrakardialen Hemmungsapparates abhängen, liess ich durch dasselbe Herz eine Muskarin-Lösung von 1 : 30 T. durchströmen. Zuerst trat eine geringe Verlangsamung der P auf 148 und eine Arrhythmie ein, doch nach 2 Min. waren die P wieder 160 und blieben so im Lauf von 4 Min. Auf Normalflüssigkeit veränderte sich die Herztätigkeit nicht.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass das Muskarin keine kumulative Wirkung hat; im Gegenteil erfordert der durch Muskarin erregte intrakardiale Hemmungsapparat zu einer weiteren Erregung eine grössere Dosis von Muskarin. Anfänglich erzielte ich auf wiederholtes Durchströmen von kleinen Muskarin-Dosen keinen besonderen Effekt, weil der intrakardiale Hemmungsapparat die Zeit über sich in einem gewissen Erregungszustand befand und auf kleine Schwankungen der Konzentration desselben Erregers fast unempfindlich war. Auf starke Dosen Muskarin (GRÜBLER) erhielt ich zuletzt jedoch einigen Effekt.

---

(1) Wurde angewandt bald nach Erhalten aus der Fabrik.

β) *Muscarinum hydrochl.*

**Versuch 2.**

Das Herz eines Kaninchens.  $P = 116$ .

a) Auf eine Muskarin-Lösung von  $1 : 200$  T. trat plötzlich ein Herzstillstand ein (siehe Kurve No 98), und nach 1 Min. stellten sich sehr schwache Kontraktionen 36 in der Min. ein. Nach Einführung durch die Verbindungskanüle von  $1 \frac{1}{2}$  milligr. Kurarin beschleunigten sich die P sogleich auf 160 ungeachtet dessen, dass dieselbe Muskarin-Lösung durchströmte (siehe Kurve No 99). Auf Normalflüssigkeit war  $P = 120$ .

b) Eine Lösung von  $1 : 500$  T. verlangsamte sogleich die Pulsation auf 76, auf welcher Zahl sie sich im Lauf von 4 Min. hielt. Ich führte durch die Kanüle  $\frac{1}{2}$  milligr. Kurarin ein, worauf sich die P plötzlich wieder auf 160 beschleunigten. Auf Normalzirkulation waren die P anfänglich 120, aber nachher dauernd 160.

c) Um zu prüfen, ob diese Beschleunigung der P von einer Lähmung des Hemmungsapparates abhängt, liess ich wiederholt eine Muskarin-Lösung von  $1 : 800$  T. durchströmen. Wieder trat eine Verlangsamung der P von 160 auf 96 auf, was ein Beweis davon ist, dass der intrakardiale Hemmungsapparat nicht gelähmt war; eine geringere Verlangsamung der P ist wahrscheinlich nur durch eine schwächere Konzentration des Muskarin zu erklären.

Nach Einführung durch die Kanüle von  $\frac{1}{2}$  milligr. Kurarin erhielt ich ungeachtet eines gleichzeitigen Durchströmens einer Muskarin-Lösung eine starke Beschleunigung der P, nämlich auf 200 in der Min. und eine Arrhythmie. Diese Beschleunigung sowohl, als auch die Arrhythmie verschwanden nicht auf das Durchströmen von Normalflüssigkeit durch das Herz im Lauf von 1 hin.

Es gelang mir somit, in diesem Versuch die typische Wirkung des Muskarins zu beobachten, d. h. *einen kurz andauernden Herzstillstand in der Diastole mit darauffolgender starker Verlangsamung der Pulsation, was von einer starken Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates durch Muskarin abhängt.* Das Kurarin paralyisiert bei Einführung in die Koronargefäße die Wirkung des Muskarin vollkommen, da es nicht nur eine Erholung der P, sondern auch eine starke Beschleunigung derselben bewirkt.

XXVI. — NIKOTIN.

α) *Das Froschherz.*

2) *Nicotinum hydrochl. cryst. alb.* (MERCK).

**Versuch 1.**

a)  $P = 46$ ,  $Q = 7,5$  c.c. Ich benutzte eine Nikotin-Lösung von  $1 : 100$  T., worauf nach 2 Min. eine Verlangsamung der P auf 38 und ein Sinken der Q auf 4,7 c.c. eintrat; dementsprechend stellten sich eine Schwäche der Kontraktionen der Ventrikel des Herzens und eine Erweiterung der Vorhöfe ein. Hierauf beobachtete ich eine allmähliche

Beschleunigung der P und ein Steigen der Q, eine Verstärkung der Systole<sup>(1)</sup> und ein Zusammenschrumpfen der Vorhöfe; nach 4 Min. waren die P = 52, die Q = 9 c.c. d. h. grösser als normal. So war das Herz 4 Min. lang tätig, worauf ich Normalflüssigkeit durchströmen liess : P = 46, Q = 8,8 c.c.

Hieraus ist ersichtlich, dass das Nikotin anfänglich den intrakardialen Hemmungsapparat erregte, worauf eine Lähmung desselben eintrat. Dann aber wirkte es wahrscheinlich ausserdem auch auf den motorischen Apparat, und zwar günstig, da die Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens auf eine Wirkung von Nikotin besser wurde, als sie normal war.

b) Um die Frage zu entscheiden, ob der intrakardiale Hemmungsapparat wirklich gelähmt war, liess ich noch einmal eine Nikotin-Lösung in stärkerer Konzentration, nämlich 1 : 50 T. durchströmen. Weil im Lauf von 8 Min. die P sich fortwährend auf 46 hielten, so war also der Hemmungsapparat nicht mehr erregbar. Die Wirkung des Nikotin auf den motorischen Apparat dagegen trat ein und äusserte sich in einer Peristaltik des Ventrikels, in einer Erweiterung der Vorhöfe und in einem Sinken der Q auf 7 c.c. Diese Veränderungen des motorischen Apparates waren wahrscheinlich konstante, weil auf Normalzirkulation die Herzttätigkeit nicht gebessert wurde, sondern sich progressiv verschlechterte (P = 40, Q = 6,4 c.c.).

Nikotin in einer Konzentration von 1 : 100 T. kann also die Tätigkeit des ausgeschnittenen Froschherzens *et. as verstärken*, wogegen eine Konzentration von 1 : 50 T. dieselbe *abschwächt*.

c) Ich liess weiter Lösungen von Nikotin in Konzentrationen von 1 : 25 T. bis 1 : 8 T. 20 Min. lang durchströmen, worauf eine allmähliche Abschwächung der Herzttätigkeit eintrat, die sich in einem Sinken der Q auf 2 c.c. und der P auf 36 äusserte. Der Hemmungsapparat war hierbei durchaus nicht beteiligt, da die Hinzufügung von Atropin zur Durchströmungsflüssigkeit die früheren Erscheinungen durchaus nicht veränderte.

Normalflüssigkeit verbesserte die Herzttätigkeit wenig, Strophanthin dagegen merklich (Q = 4,6 c.c.).

#### Versuch 2 und 3.

Eine Lösung von 1 : 10 T. bzw. eine solche von 1 : 5 T. ergaben nichts neues; ganz besonders bewirkten sie anfänglich keinen Herzstillstand, sondern nur ein allmähliches Sinken der Q und P. Es ist möglich dass starke Konzentrationen von Nicotin hydrochl. nur auf den motorischen Apparat des Herzens eine Wirkung ausüben.

3) *Nicotinum tartaricum* *cryst.* (MERCK).

#### Versuch 4.

Eine Lösung von 1 : 10 T. verursachten nur eine Verbesserung der Herzttätigkeit, dagegen trat auf eine Lösung von 1 : 5 T. sogleich ein Stillstand der Ventrikel in der

(1) Bei Einstellung der Durchströmung bleibt der Ventrikel in einem stark kontrahierten Zustand.

Diastole ein, wogegen die Vorhöfe 45 mal in der Minute pulsierten; nach 2 Min. fing auch der Ventrikel schwach zu pulsieren an (42). Auf Normalflüssigkeit wurde die Herztätigkeit vollkommen wieder hergestellt.

Es war dieses also ein für das Nikotin typischer *diastolischer Herzstillstand*, der von einer *starken Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates* abhängt.

#### B) *Das Herz der Warmblüter.*

*Nicotinum hydrochl. cryst.* (MERCK).

##### **Versuch 1.**

Am Herzen einer Katze rief eine Lösung von 1 : 100 T., die ich im Lauf von 5 Min. durchströmen liess, anfänglich plötzlich eine bedeutende Beschleunigung der P von 104 auf 140 und eine Verstärkung der Energie der Herzkontraktionen hervor, darauf stellte sich eine sehr allmähliche Verlangsamung der P auf 82 ein; auf Normalflüssigkeit wurde die Herztätigkeit nicht wieder hergestellt.

##### **Versuch 2.**

Am Herzen eines Kaninchens fand ich auf ein 5 Min. lang dauerndes Durchströmen einer Lösung von 1 : 100 T. anfänglich eine Beschleunigung der P von 88 auf 112 und eine Verschärfung der Herzkontraktionen, worauf eine Verlangsamung der P auf 90 und eine Arrhythmie eintrat.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, dass ein und dieselbe Konzentration von Nikotin am ausgeschnittenen Herzen sowohl der Fleisch- als auch der Grasfresser ein und dieselben Wirkungen hervorrufen kann, nämlich bei fehlender Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates eine Abschwächung des motorischen Um mich über die Wirkung des Nikotins auf die Frequenz der Herzkontraktionen zu orientieren, stellte ich eine Reihe von Versuchen an atropinisierten Herzen an, d. h. ich schloss auf solche Weise eine Teilnahme der intrakardialen Endigungen der Nn. vagi aus.

##### **Versuch 3.**

Das atropinisierte Herz eines Kaninchens zeigte auf eine 5 Min. lang durchströmende Lösung von 1 : 100 T. ganz dieselben Erscheinungen, wie auch früher, nämlich : anfänglich eine Beschleunigung der P von 68 auf 92 und dann eine allmähliche Verlangsamung auf 48.

##### **Versuch 4.**

Das atropinisierte Herz eines gefallenen Kaninchens zeigte bei einer Lösung von 1 : 100 T. fast dasselbe + eine Vergrößerung der Amplitude. Siehe Kurve No 109.

##### **Versuch 5.**

Am Herzen eines Kaninchens, das auf Eis gelegen, fand ich bei einer Lösung von 1 : 50 T., 7 Min. lang durchgelassen, anfänglich eine Beschleunigung der P von 104

auf 200, sodann eine allmähliche Verlangsamung auf 100 und eine starke Abschwächung der Kontraktionen. Auf Normalflüssigkeit und Massage wurde die Herztätigkeit nicht besser.

#### Versuch 6.

Das nicht atropinisierte geschwächte Herz einer alten fetten Katze ergab nach 6 Min. langer Durchströmung einer Lösung von 1 : 50 T. anfänglich eine Verbesserung der Herztätigkeit und eine Beschleunigung der P von 72 auf 128 (siehe Kurve No 105), dann eine Abschwächung und Verlangsamung der P auf 28 und nach einer Min. einen Herzstillstand.

Auf solche Weise bestätigten die von mir angestellten veränderten Versuche die früher erhaltenen Resultate, nämlich ein Fehlen der zu Anfang eintretenden Verlangsamung der P, d. h. einer Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates; statt dessen trat eine anfängliche Beschleunigung der P mit Verstärkung der Kontraktionen und eine darauffolgende Verlangsamung der P und Abschwächung der Herztätigkeit, sogar bis zum Stillstand desselben ein, was wahrscheinlich von einer direkten Wirkung des Nikotins auf den motorischen Apparat des Herzens abhängt. Ausserdem beobachtete ich eine Verbesserung des Flüssigkeitsstroms in den Koronargefässen, d. i. Q. wird grösser.

In Anbetracht des soeben Gesagten, stieg in mir der Gedanke auf, ob schwache Konzentrationen von Nikotin die Herztätigkeit etwa verstärken würden; ich stellte deshalb folgenden Versuch an.

#### Versuch 8.

Ich benutzte das geschwächte, nicht regelmässig pulsierende Herz einer Katze und eine Nikotin-Lösung von 1 : 200 T. Im Lauf von 6 Min. hatte sich die Zahl der Kontraktionen durchaus nicht geändert, dagegen war eine bedeutende Veränderung in der Herzaktion eingetreten, nämlich: die Arrhythmie schwand und die Amplitude vergrösserte sich fast um das 3 fache. Siehe Kurve No 102. Das Nikotin kann also bei direkter Wirkung desselben auf das Herz in kleinen Dosen die geschwächte Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens regulieren und heben.

#### Versuch 9.

Um die Wirkung einer toxischen Dosis von Nikotin zu beobachten, liess ich auf das unregelmässig pulsierende ausgeschnittene Herz einer Katze eine Nikotin-Lösung von 1 : 10 T. im Lauf von 5 Min. einwirken. Anfänglich verbesserte sich der Rhythmus und die Amplitude stieg um das Doppelte (siehe Kurve 107); hierauf fing die Amplitude allmählich zu sinken an. Die Pulsation wurde nicht beschleunigt, sondern fing an sich allmählich zu verlangsamen. Augenscheinlich ist also eine Lösung von 1 : 10 T. Nikotin für das ausgeschnittene Herz der Warmblüter eine toxische.

Bei Zusammenstellung der Versuche am ausgeschnittenen Froschherzen und demjenigen der Warmblüter, sehen wir in der Wirkung des Nikotins einen grossen Unterschied.

Am Froschherz äussert sich die Wirkung schwacher Nikotin-Konzentrationen in erster Linie und hauptsächlich auf den intrakardialen Hemmungsapparat (zuerst Erregung und dann Lähmung desselben). Am Herzen der Warmblüter dagegen bleibt bei direkter Wirkung des Nikotins der intrakardiale Hemmungsapparat bei Seite<sup>(1)</sup>; es reagiert hauptsächlich der motorische Apparat, indem anfänglich eine Erhöhung, dann eine Erschlaffung und bei starken Konzentrationen sogar eine Lähmung der Herzaktion eintritt; ausserdem wird gewöhnlich der Rhythmus reguliert. Die fast regelmässig beobachtete Beschleunigung der P am Anfang der Nikotinwirkung muss als erregende Wirkung desselben auf den Beschleunigungsapparat des ausgeschnittenen Herzens der Warmblüter aufgefasst werden.

Auf solche Weise kann das Nikotin in Anbetracht seiner direkten Wirkung auf das Herz nicht mit dem Pilocarpin, Arccolin und anderen völlig gleich gestellt werden.

## XXVII. — ACONITINUM CRYST. (GEHE)<sup>(2)</sup>.

### A) *Das Froschherz.*

#### Versuch 1.

Eine Lösung von 1 : 1 1/2 M. Akonitin rief im Lauf von 7 Min. an der Herztätigkeit keine Veränderungen hervor.

#### Versuch 2.

Eine Lösung von 1 : 750 T., im Lauf von 19 Min. angewandt, ergab anfänglich eine bedeutende Verschärfung der Systole und dementsprechend ein Steigen der Quantität von 6 auf 7,5 c.c., und dann ein Aufhören der Pulsation der Vorhöfe, eine Peristaltik des Ventrikels und eine doppelte Kontraktion desselben (P = 56 oder 28), wobei die zweite Kontraktion immer bedeutend schwächer war, als die erste; im gleichem Verhältniss hiemit sanken plötzlich auch die Q auf die Hälfte (3,9 c.c.) und zuletzt trat ein Herzstillstand ein. Ein lange währendes Durchströmen des Herzens mit Normalflüssigkeit blieb resultatlos, während das Durchströmen einer Lösung von Strophanthinum puriss. in einer Konzentration von 1 : 100 T. bald eine normale Herztätigkeit hervorrief.

Das Akonitin ruft also auf das ausgeschnittene Froschherz schon in sehr verdünnter Lösung eine toxische Wirkung hervor, wobei es auf die intrakardialen Endigungen der Nervi vagi keine erregende Wirkung ausübt; eine Verlangsamung der Pulsation beobachtete ich nicht. Stro-

(1) Bei Versuchen mit Nikotin auf ganze Tierkörper, wirkt dasselbe möglicher Weise auf den Nerv. vagus zentral.

(2) Gelöst in destilliertem Wasser, welches mit Salzsäure soweit angesäuert ist, um die Base zu lösen.

phanthin kann demnach den auf Akonitin eintretenden Herzstillstand vollkommen beseitigen und regelmässiges Schlagen wieder herstellen.

### Versuch 3.

Eine Lösung von 1 : 500 T. ergab nach 12 Min. eine geringe Beschleunigung der P (34—30), eine bedeutende Verstärkung der Systole und eine Verkleinerung der Diastole des Ventrikels, eine Verbreiterung und einen Stillstand der Pulsation der Vorhöfe; dann eine Peristaltik und Stillstand des Ventrikels in der Systole. Ein Steigen der Q beobachtete ich nicht. Auf Anwendung von Normalflüssigkeit oder Koffein wurde die Herztätigkeit nicht wieder hergestellt.

Die Verstärkung der Systole und die Verkleinerung der Diastole beweisen, dass das Akonitin *den Widerstand der Muskulatur des Froschherzens gegen das Ausgedehntwerden verstärkt*, oder, was dasselbe ist, *die Erweiterungsfähigkeit desselben verringert*.

Die Peristaltik des Ventrikels nach Akonitin ist eine ganz besondere, die ich bei keinem andern von mir untersuchten Präparat beobachtet habe, nämlich : *Der Ventrikel nimmt die Form einer Maulbeere an*, d. h. er ist scheinbar bedeckt mit kleinen kugelförmigen Erhöhungen. Sie treten auf und verschwinden auch wieder; ihr Auftreten fällt gewöhnlich mit der Diastole des Ventrikels zusammen.

### Versuch 4.

Auf eine Lösung von 1 : 100 T. beobachtete ich im Lauf von 8 Min. eine bedeutende Verstärkung der Systole des Ventrikels, eine Verkleinerung der Diastole, eine geringe Beschleunigung der P (48—60), dieselbe charakteristische Peristaltik des Ventrikels und einen Herzstillstand in der Systole. Normalflüssigkeit und eine Atropin-Lösung von 1 : 50 T. konnten die Herztätigkeit nicht wieder herstellen.

### Versuch 5.

Auf eine Lösung von Akonitin + Atropin  $\widehat{aa}$  in einer Konzentration von 1 : 50 T. wurde im Lauf von 6 Min. die Systole des Ventrikels stärker; nach weiteren 2 Min. trat eine Beschleunigung der P auf 52 (von 35) ein, dann eine starke Peristaltik und ein Stillstand des Ventrikels; die Vorhöfe pulsieren weiter 78 Mal in der Min. Bei Durchströmung mit Normalflüssigkeit beobachtete ich die Zeit über eine starke Peristaltik des Ventrikels, sodass die einzelnen Kontraktionen desselben nicht zu zählen waren.

In diesem Versuche traten dieselben Erscheinungen auf, wie in dem vorhergehenden, ungeachtet der gleichzeitigen Anwendung von Atropin, was eine Teilnahme der Vagusendigungen hier ausschliesst.

Auf Grund der angeführten Versuche darf man folgendes annehmen :

An den Erscheinungen, die nach Akonitin beobachtet werden, *haben die intrakardialen Endigungen der Nn. vagi* nach meinen Versuchen im Gegen-



satz zu anderen Autoren wahrscheinlich *keinen Anteil*, weil das Atropin das durch Akonitin hervorgerufene Bild bei mir nicht veränderte.

Der beobachtete *Herzstillstand ist keine endgültige Lähmung des Herzmuskels*, weil Strophanthin die Herztätigkeit vollkommen wieder herstellt.

Er bleibt uns folglich nur übrig alles als direkte Wirkung des Akonitins auf die *motorischen Apparate des Froschherzens* zu erklären: Die *Verstärkung der Systole* hängt wahrscheinlich von einer direkten *Erregung* derselben durch Akonitin, der *Stillstand* von ihrer *Depression* ab; die charakteristische, interessante *Peristaltik* des Ventrikels entsteht vielleicht durch eine *partielle Schwächung* der motorischen Apparate durch Akonitin

Strophanthin erregt den durch Akonitin untätig gemachten Herzmuskel, welcher deshalb anfängt sich wieder zu kontrahieren (Versuch 2). Wenn dem so ist, so vermag das Koffein folglich den Herzmuskel zur Tätigkeit nicht anzuregen. (Vers. 3.)

Wenn aber die motorischen Apparate als Ganglien gedacht werden und das Akonitin sie nicht nur schwächt, sondern endgültig gänzlich lähmt, so folgt aus meinen Versuchen, dass das Herz auch ohne diese Nervenganglien ausgezeichnet pulsieren kann. Bekanntlich giebt es hervorragende Physiologen, welche die Gangliennatur der motorischen Apparate des Herzens ganz in Abrede stellen. Ich stimme diesen bei.

### B) *Das Herz der Warmblüter.*

#### **Versuch 1.**

Ich benutzte das Herz einer Katze und eine Akonitin-Lösung von 1 : 20 T., die im Lauf von 5 Min. auf das Herz keine Wirkung hatte.

#### **Versuch 2.**

Am Herzen einer alten Katze beobachtete ich auf eine Lösung von 1 : 10 M. nach 8 Min. eine allmählich stark zunehmende Beschleunigung der Pulsation von 100 auf 200 und eine Arrhythmie.

Bei Durchströmung von Normalflüssigkeit waren die P = 204—192; auf Einführung durch die Kanüle von 1 milligr. Atropin beschleunigten sich die P auf 240; bei weiterer Durchströmung von Normalflüssigkeit fielen die P im Lauf von 7 Min. auf 194.

Dieser Versuch beweist auf jeden Fall, dass die auf Akonitin eintretende Beschleunigung der Herzpulsation in diesem Falle nicht von einer Lähmung der intrakardialen Endigungen des Nervus vagus abhängt, denn, wenn diese Endigungen gelähmt wären, so würde auf Atropin keine so starke Beschleunigung der Pulsation eintreten.

**Versuch 3.**

Das Herz einer jungen Katze zeigte bei einer Akonitin-Lösung von 1 : 10 M. im Lauf von 9 Min. zuerst eine geringe Verstärkung der Herzkontraktion, sodann eine sehr allmähliche Beschleunigung der P von 90 auf 200 und eine Arrhythmie. Auf Normalzirkulation trat ganz allmählich eine Verlangsamung der P im Lauf von 6 Min. auf 124 ein; ein Hinzufügen von Atropin durch die Kanüle blieb resultatlos.

**Versuch 4.**

Am abgeschwächten Herzen einer Katze fand ich bei einer Lösung von 1 : 5 M. im Lauf von 10 Min. anfänglich eine unbedeutende Verstärkung der Herzkontraktion und eine Verlangsamung der P von 86 auf 66, darauf eine Abschwächung der Kontraktionen und eine allmähliche Beschleunigung der P auf 112; auf Durchströmen von Normalflüssigkeit beschleunigten sich die P in den ersten 2 Min. noch etwas (auf 120 — Nachwirkung), dann aber fingen sie an sich zu verlangsamen und es trat eine starke Arrhythmie ein.

**Versuch 5.**

Um die Ursache der anfänglich auftretenden Verlangsamung der Pulsation zu erklären, liess ich eine Akonitin-Lösung in derselben Konzentration (1 : 5 M.) im Lauf von 9 Min. durch ein stark atropinisiertes Herz eines Kaninchens durchströmen. Die Erscheinungen waren jedoch dieselben: anfänglich eine Verstärkung der Kontraktionen und eine Verlangsamung der P von 124 auf 108, dann eine Abschwächung der Kontraktionen und eine Beschleunigung der P auf 148; bei Durchströmen von Normalflüssigkeit stieg die Beschleunigung der P nach 2 Min. auf 192, worauf eine starke Arrhythmie « Wühlen und Wogen » und ein vollständiger Herzstillstand (Nachwirkung) eintrat. Auf eine Koffein-Lösung von 1 : 10 T. erzielte ich nicht einmal eine schwache Herztätigkeit, dagegen beobachtete ich schwache Kontraktionen auf Massage.

Nach diesem Versuch zu urteilen, hängt die zuweilen am Anfang der Akonitinwirkung auftretende Verlangsamung der Pulsation am ausgeschnittenen Herzen der Warmblüter nicht von einer Erregung der intrakardialen Endigungen der Nervi vagi ab, weil sie gerade so auch dann auftritt, wenn diese Endigungen durch Atropin paralytisiert sind, sondern von einer direkten Wirkung des Akonitins auf den motorischen Apparat des ausgeschnittenen Herzens.

**Versuch 6.**

Das nach einer Strychninvergiftung absterbende Herz eines verendeten Kaninchens zeigte bei einer Akonitin-Lösung von 1 : 6/10 M. anfänglich eine Beschleunigung der Pulsation der Ventrikel und Vorhöfe von 152 auf 200, worauf die Ventrikel stillstanden, die Vorhöfe dagegen noch einige Zeit sogar noch schneller — 232 in der Min. zu pulsieren fortsetzten.

**Versuch 7.**

Durch das mit verschiedenen Muskelgiften vergiftete Herz eines Kaninchens, welches nur noch 24 Kontraktionen in der Min. machte, liess ich eine Akonitin-Lösung

in einer Konzentration von  $1 : 3/10 \text{ M.}$  im Lauf von 15 Min. durchströmen und fand eine allmähliche Beschleunigung der P auf 200, ein Sinken der Amplitude, eine Arrhythmie « Wühlen und Wogen » während geraumer Zeit und endlich einen Herzstillstand. (Siehe Kurve No 112 a und b.)

Somit ist die am meisten charakteristische Erscheinung einer Akonitinwirkung auf das ausgeschnittene Herz der Warmblüter eine sehr *starke Beschleunigung der Pulsation*. Diese Beschleunigung beobachtet man unbedingt immer, sowohl am Herzen der Gras-, als auch der Fleischfresser, an frischen Herzen, wie an geschwächten und absterbenden, bei schwachen und auch bei starken Konzentrationen des Giftes, bei gelähmtem intrakardialen Hemmungsapparat, wie bei nicht gelähmten, bei stark geschwächtem Herzmuskel, wie bei frischem; mit einem Wort immer ohne Ausnahme und unter jeder Bedingung, während am lebenden ganzen Tieren umgekehrt eine starke Pulsverlangsamung, wohl durch zentrale Vagusreizung bedingt, eintritt.

Als einzig wahrscheinliche Erklärung dieser Beschleunigung der P in meinen Versuchen kann nur eine *direkte Wirkung des Akonitins auf die motorischen Ganglien bzw. die peripheren Nervenendigungen des Beschleunigungsapparates des ausgeschnittenen Herzens* angesehen werden. Zu Gunsten dieser Voraussetzung spricht unter anderem *das allmähliche Auftreten der Beschleunigung der P nach Akonitin und der Umstand, dass diese Beschleunigung nach Einstellen der Durchströmung mit Gift nicht schnell verschwindet; die Nachdauer der Erregung ist gerade für Nervenzellen und periphere Nervenendigungen charakteristisch.*

## XXVIII. — COFFEINUM NATR.-BENZOIC. (GEHE).

### A) Das Froschherz.

#### Versuch 1.

Das Durchströmen einer Koffein-Lösung von  $1 : 20 \text{ T.}$  im Lauf von 7 Min. blieb fast resultatlos.

#### Versuch 2.

Durch dasselbe Herz liess ich im Lauf von 7 Min. eine Lösung von  $1 : 10 \text{ T.}$  durchströmen, worauf die Systole des Ventrikels energischer und länger, die Diastole und Pause kürzer wurden. Die Pulsation blieb unverändert, die Quantität stieg von 7 auf 8 c.c. Auf Normalflüssigkeit fiel die Quantität auf 6,4 c.c.

#### Versuch 3.

Bei einer Durchströmung durch dasselbe Herz einer Koffein-Lösung von  $1 : 5 \text{ M.}$  im Lauf von 15 Min. blieben die P die Zeit über unverändert, Q sank allmählich, die Vorhöfe erweiterten sich stark und es trat eine Arrhythmie und eine Peristaltik des Ventrikels auf. Nach Aufhören der Durchströmung bleibt der Ventrikel die Zeit über

in einem stark kontrahierten Zustand und die Peristaltik tritt noch deutlicher hervor. Zuletzt trat eine starke Schwäche der Herztätigkeit und ein Stillstand derselben ein. Durch Normalzirkulation war es nicht möglich eine einigermaßen genügende Herztätigkeit wieder hervorzurufen.

Aus diesem Versuchen geht hervor, dass das Koffein *in mittlerer Konzentration keine Wirkung* auf das ausgeschnittene Froschherz ausübt; *in stärkerer Konzentration* verursacht es ein geringes Steigen der Quantität infolge *verstärkter Systole* des Ventrikels; *in sehr starker Konzentration* ruft das Koffein eine sehr schädliche Wirkung auf den motorischen Apparat des Herzens hervor, welche sich in einer *Schwäche*, einer *Arrhythmie*, einer *Peristaltik* des Ventrikels und fast völligem *Stillstand* der Herztätigkeit äussert. Hierbei blieb die *Zahl der Herzkontraktionen* in allen Versuchen *unverändert*.

#### B) Das Herz der Warmblüter.

##### Versuch 1.

Das Herz eines Kaninchens zeigte auf eine Koffein-Lösung von **1 : 8 T.** im Lauf von 5 Min. fast keine Veränderung seiner Tätigkeit.

##### Versuch 2.

Das schwach pulsierende frische Herz eines Kaninchens zeigte auf eine Koffein-Lösung von **1 : 40 T.** im Lauf von 5 Min. nur eine geringe Beschleunigung der Pulsation (statt 140—160).

##### Versuch 3.

Am gut pulsierenden Herzen eines Kaninchens fand ich bei einer Koffein-Lösung von **1 : 40 T.** die  $P = 128$ . Nach einer Minute trat eine Beschleunigung der  $P$  auf 140 ein, dann verlangsamten sich die  $P$  auf 132, und es trat eine geringe Verstärkung der Herzkontraktionen ein.

##### Versuch 4.

Ich benutzte das Herz eines Kaninchens und eine Lösung von **1 : 20 T.** im Lauf von 6 Min., worauf eine kaum merkliche Verstärkung der Kontraktionen und eine Beschleunigung der  $P$  von 128 auf 148 eintrat. Auf Normalflüssigkeit waren die  $P = 136—140$ .

Ein wiederholtes Durchströmen einer Koffein-Lösung von **1 : 13 T.** im Lauf von 8 Min. hatte keine Wirkung. Auf Normalzirkulation verlangsamte sich die Pulsation auf 128.

Eine aufs neue durchgelassene Koffein-Lösung von **1 : 10 T.** rief sogleich eine Beschleunigung der  $P$  auf 140 hervor. (6 Min.)

Eine unmittelbar hierauf durchströmende Lösung von **1 : 5 T.** verursachte anfänglich eine Beschleunigung der  $P$  auf 156, dann eine Verlangsamung auf 116 und sogleich wieder eine starke Beschleunigung, eine Arrhythmie und einen Herzstillstand. Auf Normalflüssigkeit wurde die schwache Herztätigkeit allmählich wieder hergestellt.

Aus diesen Versuchen ist ersichtlich, dass das Koffein in mittlerer Konzentration (**1 : 80 T.**) keine Wirkung auf das ausgeschnittene

Kaninchenherz ausübt, in starken Konzentrationen (1 : 40 T.) aber eine geringe Beschleunigung der P nach sich zieht. Nach vorhergegangener Wirkung sehr starker Konzentrationen (1 : 20 T—1 : 10 T.) kann eine Lösung von 1 : 5 T. eine starke Beschleunigung der P, ja sogar einen Herzstillstand hervorrufen.

#### Versuch 5.

Bei einem durch Strophanthin stark geschwächten, aber regelmässig pulsierenden Herzen eines Kaninchens fand ich bei einer Lösung von 1 : 20 T. im Lauf von 3 Min. eine kleine Verlangsamung der P (146—123) und eine Arrhythmie in Form von doppelten Kontraktionen 64/128, von welchen die letzteren bedeutend schwächer waren.

Auf Normalflüssigkeit trat eine Beschleunigung der P, ungefähr auf 150, und eine Verbesserung des Rhythmus ein.

Nach einem wiederholten Durchströmen einer Koffein-Lösung von 1 : 20 T. traten wieder doppelte Kontraktionen auf 75/150.

#### Versuch 6.

Das sehr erschlaffte und geschwächte Herz eines Kaninchens zeigte bei einer Lösung von 1 : 10 T. im Lauf von 10 Min. eine Beschleunigung der P von 16 auf 32 und ein Steigen der Q von 2 auf 5 c.c. Auf Normalzirkulation verlangsamten sich die P wieder auf 24.

Ein nochmaliges Durchströmen einer Koffein-Lösung von 1 : 3 T. blieb fast resultatlos, nur nahm die durch die Koronargefäße strömende Flüssigkeitsmenge zu.

#### Versuch 7.

Auf das geschwächte Herz eines Kaninchens hatte eine Koffein-Lösung von 1 : 5 T. im Lauf von 8 Min. keine Wirkung.

#### Versuch 8.

Das Herz einer Katze, welches unmittelbar vor dem Koffein der schädlichen Wirkung von Fischgift ausgesetzt war, ergab nach Einwirkung einer Koffein-Lösung in einer Konzentration von 1 : 5 T. eine Beschleunigung der P von 128 auf 160, eine Abschwächung der Kontraktionen und ein starkes rotatorisches Schwanken des Herzens.

Auf Anwendung von Normalflüssigkeit trat eine Verlangsamung der P auf 140 ein, die Schwankung verging und die Herzkontraktionen wurden stärker.

#### Versuch 9.

Am stark geschwächten Herzen einer jungen Katze wurde auf eine Lösung von 1 : 5 T. nach 7 Min. die Herztätigkeit etwas stärker, regelmässiger und frequenter (120—168).

#### Versuch 10.

Eine Lösung von 1 : 5 T. ergab nur eine Beschleunigung der P.

#### Versuch 11.

Ich benutzte in diesem Versuch das Herz einer Katze, welches nach Yohimbin schwach und unregelmässig pulsierte und als Nährflüssigkeit ein Gemisch von 2 T.

LOCKE'scher Lösung + 1 T. defibrinierten Blutes. Bei einer Durchströmung einer Koffein-Lösung von 1 : 5 T. konnte im Lauf von 1 Stunde 20 Mn. eine Verbesserung der Herzaktion nicht erreicht werden.

#### Versuch 12.

Eine Koffein-Lösung von 1 : 4 T. ergab am Herzen eines Kaninchens nach 5 Min. eine Beschleunigung der P von 156 auf 174, während Q von 20 auf 22 c.c. stieg. Die Amplitude blieb dieselbe. Auf Normalflüssigkeit wurde die Pulsation langsamer und stärker.

Ein wiederholtes Durchströmen einer Lösung von 1 : 2 1/2 T. im Lauf von 7 Min. zeigte eine Beschleunigung der P von 128 auf 176 und ein Steigen der Q von 19 auf 24 c.c.; die Amplitude stieg von 7 auf 9 mm.

#### Versuch 13.

Bei einem nach Digitalein unregelmässig pulsierenden Herzen eines Kaninchens beobachtete ich auf eine Koffein-Lösung von 1 : 3 1/3 T. eine Verbesserung der P von 60 auf 116 eine Regulierung und geringe Verschärfung der Herztätigkeit und ein Steigen der Q. Auf Normalzirkulation trat wieder Arrhythmie und eine Abschwächung der Herztätigkeit ein.

#### Versuch 14.

Bei einem ermatteten Herzen eines Kaninchens fand ich auf eine Lösung von 1 : 2 1/2 T. im Lauf von 10 Min. eine Beschleunigung der P von 46 auf 160 ein Sinken der Amplitude und eine Arrhythmie.

#### Versuch 15.

Auf das nicht ganz frische Herz eines getöteten Kaninchens hatte eine Lösung von 1 : 2 1/2 T. im Lauf von 7 Min. keine Wirkung.

#### Versuch 16.

Eine Koffein-Lösung von 1 : 2 T. zeigt im Lauf von 6 Min. an dem auf Eis gelegenen Herzen eines gefallenen Kaninchens keine Wirkung, nur fließt aus dem Herzen eine grössere Flüssigkeitsmenge.

#### Versuch 17.

Ich nahm das Herz einer alten Katze und als Nährflüssigkeit 2 T. LOCKE'scher Lösung und 1 T. defibrinierten Blutes des Versuchstieres. Auf Einführung durch die Kanüle von 0,01 mm. Koffein trat sogleich eine Beschleunigung der P von 136 auf 174 ein, die bald verschwand, ohne die Herztätigkeit zu verändern.

Ausser den hier schon angeführten Versuchen, stellte ich noch mehrere andere Versuche mit Koffein an, hauptsächlich an geschwächten Herzen von Katzen und Kaninchen und alle mit demselben Ergebnis d. h. mit Fehlen eines deutlichen positiven Resultats.

Nach diesen Versuchen zu urteilen, *übt das Koffein in gewöhnlicher therapeutischer Dosis durchaus keine direkte Wirkung auf das ausgeschnittene Herz*

aus. Sogar bei starker Konzentration ist es indifferent für das ausgeschnittene Herz von gras- und fleischfressenden Tieren. *In ungeheurer Konzentration kann das Koffein wohl eine direkte Wirkung auf das Herz haben, jedoch ist sie nicht regelmässig und nur schwach ausgesprochen. Das Koffein reguliert dann zuweilen, zuweilen verstärkt es die Herztätigkeit, gewöhnlich beschleunigt es die Pulsation (wahrscheinlich infolge einer Erregung des intrakardialen Beschleunigungsapparates) und verstärkt den durch die Koronargefässe fließenden Strom.* Alle diese Erscheinungen treten jedoch erst nach solchen enormen Dosen von Koffein auf, die als Arznei bei Menschen nicht verordnet werden; sie könnten höchstens nur bei einer starken akuten Vergiftung mit Koffein auftreten; jedoch werden in solchem Fall diese schwachen Erscheinungen durch andere stürmische Erscheinungen von Seiten anderer Organe verdunkelt werden.

Deshalb glaube ich, dass *das Koffein kein Herzmittel im Sinne der Digitalis, ja überhaupt auch kein direktes Herzgift ist.*

Ich verneine natürlich den praktischen Wert des Koffeins bei Behandlung von Herzkranken nicht: jeder Kliniker hat viele Beispiele, zuweilen sogar ausgezeichnete Resultate nach einer Koffeinbehandlung zu verzeichnen. Diese Resultate jedoch brauchen durchaus nicht als *direkte Wirkung* so minimaler Dosen von Koffein auf das Herz angesehen zu werden, sondern immer als *indirekte*; so z. B. kann das Koffein, indem es die Diurese verbessert, die Arbeit des Herzens bedeutend erleichtern und auf solche Weise seine Tätigkeit verbessern. Auch *die Giftigkeit des Koffeins ist nach meinen Versuchen für das Herz nicht so gross als sie meist angegeben wird*, sodass ich der modernen Bekämpfung des Trinkens von Tee und Kaffee, welche von Nauheim ausgeht, durchaus widersprechen muss. Uebrigens beziehen sich alle meine Angaben nur auf das Koffein und nicht auf die im Kaffee mit enthaltenen Röstprodukte.

## XXIX. — DIGITONIN KILIANI.

### A) Das Froschherz.

#### Versuch 1.

Die Lösung Digitonin I : 100 T. bewirkte ein allmähliches Sinken der Zahl der Kontraktionen des ausgeschnittenen Herzens. In 8 Minuten verminderte sie sich von 56 auf 44; dementsprechend ist das Quantum der aus dem Herzen ausfließenden Flüssigkeit geringer geworden (von 5 c.c. auf 0,5 c.c.); dabei kontrahierten sich die Vorhöfe sehr dürftig, der Ventrikel blieb in Diastole stehen. Die normale Zirkulation stellte bald die Herztätigkeit wieder her (P = 48, Q = 5 c.c.). Dieser Versuch zeigt, dass das Digitonin direkt abschwächend auf die Tätigkeit der Froschherzens wirkt.

B) *Das Herz der Warmblüter.***Versuch 1.**

a) Digitonin in einer Konzentration 1 : 1600 T. innerhalb 10 Minuten angewandt änderte den Rhythmus und die Kontraktionszahl des frischen ausgeschnittenen Herzens eines Kaninchens nicht; sondern schwächte nur bedeutend die Energie der Herzkontraktionen, so dass nach 2 Minuten die Amplitude um das Doppelte sich verminderte (7 mm. — 3 1/2 mm.); übrigens blieb auch die Amplitude so vermindert bis zum Ende des Versuches.

Die normale Zirkulation stellte die Energie der Herkontraktion wieder her. Nach 6 Minuten wurde die Amplitude 7 mm. gross.

b) Die zum zweiten Mal durch dasselbe Herz durchströmte Digitoninlösung 1 : 640 T. übte denselben Einfluss aus, d. h. verminderte die Amplitude ohne P-Veränderung.

**Versuch 2.**

Bei dem Durchströmen eines Kaninchenherzens mit einer Digitoninlösung 1 : 100 T. trat innerhalb 4 Minuten eine Verkürzung der Amplitude und Verminderung der Zahl der Kontraktionen von 180 auf 116 ein. Um die Versuche der Verlangsamung der Herztätigkeit zu erforschen, führte ich 4 milligr. Atrop. sulf. in die Kanüle ein; es ist nicht nur keine Beschleunigung der Kontraktionen eingetreten, sondern bald ein völliger Stillstand des Herzens. Die normale Zirkulation vermochte eine schwache Herztätigkeit herzustellen.

**Versuch 3.**

Nach dem Durchströmen mit einer Digitoninlösung 1 : 30 T. eines durch Yohimbin abgeschwächten Kaninchenherzens trat eine Verminderung der Zahl und der Energie der Kontraktionen, sowie auch des Quantums der aus dem Herzen ausfliessenden Flüssigkeit ein (von 5 c.c. auf 2 c.c.).

**Versuch 4.**

Nach dem Durchströmen eines Kaninchenherzens mit einer Digitoninlösung 1 : 8 T. trat eine allmähliche Abschwächung und Verlangsamung der Herztätigkeit ein, die in einem Stillstand des Herzens in Diastole endete.

Wie wir sehen, ist kein Unterschied in der Wirkung des Digitonin Kiliani auf das ausgeschnittene Herz der Kalt- und Warmblüter vorhanden; seine Hauptwirkung äussert sich in Abschwächung der Herztätigkeit infolge der direkten schwächenden Wirkung auf den motorischen Apparat. *Bekanntlich ist Digitonin nach KOBERT eine typische Saponinsubstanz nach ihrer Blutwirkung. Auch nach ihrer Wirkung auf das ausgeschnittene Herz ist sie zu den Saponinsubstanzen zu stellen.* Von der Abschwächung der Herztätigkeit hängt die Verlangsamung der Kontraktionen ab, nicht aber von der Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates, weil Atropin diese Verlangsamung nicht aufgehoben hat. (Vers. 2.)



## XXX. — GUAJAKSAPONINSÄURE (MERCK).

A) *Das Froschherz.***Versuch 1.**

a) Eine Lösung 1 : 10 T., während 3 Minuten angewandt, änderte die Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens nicht, d. h. die P blieb wie früher (50). Q = 6,5—7 c.c. in der Minute.

b) Zu derselben, das Herz durchströmenden Lösung wurde nochmals dieselbe Menge der Guajaksaponinsäure hinzugegeben, sodass die Konzentration 1 : 5 T. wurde. Die Systole des Ventrikels wurde sofort stärker, infolge dessen stieg das Q in der ersten Minute bis 8 c.c. Das Q vermehrte sich allmählich, die Zahl der Kontraktionen wurde aber geringer. Nach 7 Minuten P = 42, P = 12 c.c. Das änderte sich nicht in den nächsten 2 Minuten. Nach 8 Minuten langer Spülung des Herzens mit der reinen RINGER-Lösung blieb P = 42, das Q verringerte sich bis 10 c.c.

c) Nach dem neuen Durchströmen mit der Guajaksaponinsäurelösung 1 : 5 T. innerhalb 4 Minuten wurde die Systole wieder stärker, dementsprechend stieg das Q bis auf 12 c.c., P änderte sich nicht.

d) Unmittelbar nachher wurde eine Lösung 1 : 3 1/2 T. durchgeleitet innerhalb 6 Minuten; es verringerte sich nur das Q bis 11,5 c.c.

e) Auch die Lösung 1 : 2 T., welche das Herz 6 Minuten lang durchströmte, verminderte nur das Q bis 10,5 c.c. bei gleichbleibender P.

f) Ohne das Herz sich erholen zu lassen, d. h. ohne es mit der normalen Flüssigkeit durchgespült zu haben, durchströmte ich es mit einer Lösung 1 : 1 T. Sofort begann die Systole schwächer zu werden, die Vorhöfe erweiterten sich, die Zahl der Kontraktionen wurde grösser, das Q geringer. Nach 15 Minuten wurde P = 50, Q = 5,5 c.c. Das Herz kontrahierte sich schwach und Flüssigkeit sickerte durch die Wandung seines Ventrikels nach aussen durch (Bluten des Froschherzens). Nach dem Spülen mit der normalen Flüssigkeit pulsierte das Herz wieder gut.

Aus diesem Versuche geht hervor, dass die Guajaksaponinsäure in mittleren Konzentrationen die Tätigkeit des ausgeschnittenen Froschherzens infolge der Verstärkung seiner Kontraktionen zu verbessern im Stande ist, dass aber bei stärkerer Konzentration derselben die Herztätigkeit schlechter wird infolge der Abschwächung der Herzkontraktionen; die Zahl derselben wird dabei grösser.

B) *Das Herz der Warmblüter.***Versuch 1.**

a) Die Lösung 1 : 20 T. durchströmte während 4 Minuten ein völlig frisches Kaninchenherz. Sie hat fast keinen Einfluss auf die Herzkontraktionen ausgeübt, nur verminderte sie um 30 % die Zahl der Kontraktionen; P stellte sich wieder nach der normalen Zirkulation her.

b) Zum zweiten Male durchgeleitete Lösung 1 : 10 T. verstärkte bald in der ersten Minute die Herzkontraktionen und vermehrte die Zahl derselben (90—120); nachher trat

eine noch grössere Beschleunigung der Herzkontraktion (bis 140) und eine Arrhythmie ein, ohne dass die Energie der einzelnen Kontraktionen sich dabei verringerte.

Die normale Zirkulation stellte sofort die regelmässigen und normal frequenten Kontraktionen her.

c) Eine neue Durchströmung mit einer Lösung I : 14 T. rief sofort eine starke Arrhythmie hervor (hauptsächlich in Form von dreifachen Kontraktionsgruppen); die Frequenz der Kontraktionen wurde so hoch, dass sie unmittelbar nicht gezählt werden konnte. Bald hörte der linke Ventrikel auf sich zu kontrahieren; die Kontraktionen des rechten betragen 130 in der Minute. Die Erhöhung des Druckes von 75 mm. Hg auf 90, 100 und 120 verbesserte die Herzttätigkeit nicht. Die normale Flüssigkeit verringerte etwas die Arrhythmie und verminderte die Zahl der Herzkontraktionen (P war zwischen 86 und 114).

### Versuch 2.

a) Guajaksaponinsäurelösung I : 40 T. durchströmte ein frisches Katzenherz, welches regelmässig und genügend stark pulsierte (140 in der Minute). Zuerst trat eine Verminderung der Zahl der Herzkontraktionen bis 128 und zugleich eine Verstärkung derselben ein; nach 2 Min. erreichte die P 140 und wurde nachher 128; eine Veränderung der Energie der Kontraktionen wurde dabei nicht beobachtet. Die normale Zirkulation stellte eine genügende Herzttätigkeit her bei einer P von 144.

b) Ein neues Durchströmen desselben Herzens mit einer Lösung I : 20 T. rief zuerst eine Verminderung der Kontraktionszahl bis 128 mit einer bedeutenden Zunahme der Energie der Kontraktionen und eine allmähliche Wiederherstellung der Herzttätigkeit her. Obwohl ich nachher die normale Flüssigkeit durchgeleitet habe, sank doch die Zahl der Kontraktionen in den ersten 3 Minuten bis 108 (wahrscheinlich Nachwirkung). Nachher wurde P frequenter und nach 20 Min. war die frühere Herzttätigkeit fast wiederhergestellt: es wurden regelmässige, schwache Herzkontraktionen beobachtet (148—156).

c) Dann durchströmte ich das Herz mit einer Lösung I : 13 T. Die Regularität der Herzttätigkeit wurde nicht gestört, nur wurde sie langsamer und schwächer: in der ersten Minute betrug P 136, in den nächsten 3 Minuten stieg die Zahl der P bis 144—148 und blieb dabei auch bei der normalen Zirkulation.

### Versuch 3.

Die Lösung I : 50 T. durchströmte ein Kaninchenherz, welches durch Adonidin abgeschwächt war. Es trat eine Beschleunigung der P und eine Störung des regelmässigen Rhythmus ein.

Aus den obigen sehr wenigen Versuchen geht hervor, dass *die Guajaksaponinsäure als Natriumsalz in ziemlich starken Konzentrationen gewöhnlich zuerst eine Verlangsamung der Tätigkeit des frischen ausgeschnittenen Warmblüterherzens und nachher eine Beschleunigung und Arrhythmie hervorruft; manchmal wird gleichzeitig eine Verstärkung der Herzaktion beobachtet.* Bei der Einwirkung der Guajaksaponinsäure auf ein abgeschwächtes Herz tritt sofort eine Beschleunigung der Herzaktion und Arrhythmie, also ohne vorhergehende Verlang-

samung ein. Das Herz wurde vorher abgeschwächt durch Adonidin (Vers. 3) und Guajaksaponinsäure (Vers. 1). Eine erhebliche Giftigkeit besitzt die Guajaksaponinsäure für das Herz nicht. So erklärt es sich, dass sie grammweise eingenommen keinen Schaden anrichtet. Bekanntlich beruht die Wirkung der Guajakur bei Syphilis nach KOBERT und FRIEBOES auf der Wirkung der in der Guajakrinde, aber nicht im Guajakholze enthaltenen zwei Saponinsubstanzen, von denen die Guajaksaponinsäure auf Blut etwas wirksam ist.

### Allgemeine Schlüsse aus den am ausgeschnittenen Herzen der Kalt- und Warmblüter gemachten Versuchen.

Meine oben beschriebenen 323 Versuche habe ich an folgenden XXX Stoffen angestellt :

I. Digitalein . . . . 18 Versuche	XVI. Yohimbin . . . . 19 Versuche
II. Digitoxin . . . . 10 »	XVII. Veronal . . . . 7 »
III. Digitalin . . . . 4 »	XVIII. Lecithin . . . . 6 »
IV. Ttr. Digitalis . . . . 9 »	XIX. Chinin . . . . 9 »
V. Infus. Digitalis . . . . 9 »	XX. Kopsiin . . . . 5 »
VI. Strophanthium Merck 13 »	XXI. Carpain . . . . 5 »
VII. Strophanthin Thoms. 11 »	XXII. Strychnin . . . . 11 »
VIII. Adonidin . . . . 10 »	XXIII. Arekolin . . . . 9 »
IX. Helleborein . . . . 22 »	XXIV. Pilokarpin . . . . 7 »
X. Coronillin . . . . 21 »	XXV. Muskarin . . . . 11 »
XI. Baryum chloratum . . 6 »	XXVI. Nikotin . . . . 13 »
XII. Pyramidon . . . . 11 »	XXVII. Akonitin . . . . 12 »
XIII. Spermin. h. pro inj. . 20 »	XXVIII. Koffein . . . . 20 »
XIV. Essentia Spermini . . 8 »	XXIX. Digitonin . . . . 5 »
XV. Heilserum . . . . 8 »	XXX. Guajaksaponinsäure 4 »

Die ersten elf Präparate gehören zur pharmakologischen Gruppe des Digitalin. Drei chemische Präparate (I, II und III), die aus dem Fingerhut gewonnen werden, wirken hauptsächlich auf den motorischen Apparat des ausgeschnittenen Herzens, indem sie eine Verlangsamung der P, eine Arrhythmie und eine Abschwächung der Herzkontraktionen, bis zu gänzlichem Stillstand desselben hervorrufen; zuweilen regulieren sie den Rhythmus.

V. *Infus fol. Digitalis* wirkt typisch auf das ausgeschnittene Herz : das erste Stadium zeigt eine Verstärkung der Herzkontraktionen, eine Verlangsamung der P und eine Regulierung des Rhythmus; das zweite Stadium eine Beschleunigung der P, und das dritte eine Arrhythmie, eine sekundäre

Verlangsamung, eine Abschwächung der Kontraktionen und Stillstand in der Systole.

**IV.** Fast dieselbe Wirkung auf das Herz erhalten wir bei der *Tlr. fol. Digitalis*.

Hieraus ist ersichtlich, dass zwischen den chemischen und den in der Apotheke bereiteten Präparaten des Fingerhutes ein bedeutender Unterschied in ihrer direkten physiologischen Wirkung auf das Herz besteht. Für die Praxis verdient danach das Infus. f. *Digitalis* zunächst noch den Vorzug.

Alle diese fünf Präparate des Fingerhutes verengern stark und konstant die Koronargefäße.

**VI.** Die Wirkung des *Strophanthinum purissimum* MERCK ist sehr typisch: zuerst tritt eine primäre Verlangsamung der P ein und eine Verstärkung der Herzkontraktionen, dann eine Beschleunigung der P mit Arrhythmie und zuletzt eine sekundäre Verlangsamung der P, eine Erschlaffung der Herzfunktion und Stillstand in der Systole ein. Infolge der typischen, guten und exakten Wirkung des Stroph. puriss. kann, ja soll man in der Praxis dieses Präparat an Stelle der Tra. Strophanthi anwenden, welche in ihrer Zusammensetzung und ihrer Wirkung äusserst ungleichmässig ist.

**VII.** Die toxischen Erscheinungen des *Strophanthins von Thoms* d. h. des *Oubains* treten viel schneller auf, als die nach Stroph. puriss. MERCK; dabei ist seine direkte physiologische Wirkung auf das isolierte Herz nicht typisch: gewöhnlich tritt keine sekundäre Verlangsamung der P ein, häufig sogar weder eine primäre noch eine sekundäre. Ich will aber nicht in Abrede stellen, dass SCHEDEL und andere klinisch dieses Präparat brauchbar fanden. Ich möchte nur wünschen, dass dieselben Autoren auch das Präparat VI prüfen. Vielleicht ziehen sie letzteres dann doch vor.

**XI.** *Baryum chloratum* vermag in mittleren Dosen den Rhythmus zu regulieren und anfänglich eine Verlangsamung der P mit Verstärkung der Herzkontraktionen, dann ein Steigen der P zur Norm mit Abschwächung der Kontraktionen und zuletzt eine Arrhythmie hervorzurufen. Nach SCHEDEL ist es ja auch klinisch nicht unbrauchbar.

**VIII.** Nach schwachen Konzentrationen von *Adonidin* beobachtet man gewöhnlich eine bedeutende Verstärkung der Funktionen des ausgeschnittenen Herzens; starke Konzentrationen dagegen verursachen eine Abschwächung und eine Arrhythmie. *Adonidin* ist ein sehr schwaches Herzgift.

**X.** *Coronillin* wirkt auf das herausgeschnittene Herz ausgezeichnet, indem es hauptsächlich seine Tätigkeit verstärkt und die qualitativen

Veränderungen des Rhythmus sowohl, als auch die quantitativen beseitigt; so kann es z. B. den verlangsamten Rhythmus bis zur Norm heben. Auf grosse Dosen und nach lang anhaltender Wirkung mittlerer Dosen tritt nach einer Verlangsamung der P und Verstärkung der Herzkontraktionen eine Beschleunigung der P mit Arrhythmie und Erschlaffung der Kontraktionen und eine sekundäre Verlangsamung ein. Das Coronillin ist ein schwaches Herzgift.

**IX.** *Nach Helleborein* beobachtet man grösstenteils eine schädliche Wirkung auf den motorischen Apparat des herausgeschnittenen Herzens. Besonders stark wirkt es auf das Froschherz: sogar in einer Konzentration von 1 : 125 M. kann es eine Peristaltik des Ventrikels und Stillstand desselben in der Systole hervorrufen. Diese Konzentration ist also noch viel zu stark um die Phase der Verstärkung der Arbeit hervortreten zu lassen.

Alle bisher aufgezählten Präparate verengern konstant die Koronargefässe, nur Coronillin und Adonidin erweitern sie zuweilen.

Einen praktischen Vorzug verdienen wohl das Infusum Digitalis, Strophant. puriss., Adonidin und besonders das Coronillin.

**XII.** Das *Pyramidon* kann die Tätigkeit des herausgeschnittenen Herzens bedeutend verbessern, es reguliert den Rhythmus und verstärkt die Kontraktionen, erweitert auch die Koronargefässe, was bei der direkten Unschädlichkeit des Pyramidons für das Herz diese Substanz zu einem wertvollen Mittel für Fiebernde mit geschwächter Herztätigkeit macht. Bekanntlich hat Prof. KOBERT in der Phthiseotherapie daher dieses Mittel schon längst mit Recht allen andern Fiebermitteln vorgezogen.

**XIII.** Das *Spermin. pro injectione* kann in verhältnissmässig grossen Dosen das herausgeschnittene Herz männlicher Individuen beträchtlich tonisieren und seinen Rhythmus regulieren; auf das Herz weiblicher Individuen wirkt es scheinbar nicht. Ich möchte das Mittel zu weiterer vorurteilsloser Prüfung an männlichen Kranken allen kritisch denkenden Klinikern empfehlen.

**XIV.** Die *Essentia Spermini* zeigt keine direkte wohltätige Wirkung auf das herausgeschnittene Herz.

Beide Präparate erweitern gewöhnlich stark die Koronargefässe (besonders das Spermin. pro inj.).

**XV.** Das *Diphtherie-Heilserum* ist in therapeutischen Dosen für das herausgeschnittene Herz unschädlich.

**XVI.** Das *Yohimbin* zeigt eine schädliche direkte Wirkung auf das Herz und wirkt entgegengesetzt dem Spermin, nämlich es schwächt die

Herzaktion und verengert die Koronargefässe, aber ohne Veränderung des Rhythmus. Ich möchte bei seiner Anwendung zu Vorsicht mahnen.

**XVII.** Das *Veronal* deprimiert stark die Herzstätigkeit des herausgeschnittenen Herzens und verursacht Arrhythmie; die Nachwirkung des Veronal ist noch schlechter als seine Hauptwirkung.

**XVIII.** Das *Lecithin* schwächt bei direkter Einführung in die Zirkulation in mittleren Dosen den motorischen Apparat des ausgeschnittenen Herzens; in grossen paralyisiert es denselben. Das mit der Nahrung oder als Arzneimittel genossene Lecithin verhält sich natürlich anders, da die Hauptmenge desselben gespalten werden dürfte.

**XIX.** Das *Chinin* verlangsamt die P und schwächt die Herzkontraktionen infolge sehr schädlicher direkter Wirkung auf dessen motorischen Apparat.

**XX.** Das *Kopsiin* wirkt auf den intrakardialen Hemmungsapparat gar nicht, sondern deprimiert zeitweilig den motorischen, was sich in einer starken Verlangsamung der P und Abschwächung der Herzkontraktion äussert.

**XXI.** Das *Carpain* verlangsamt stark die P und schwächt die Herzstätigkeit des herausgeschnittenen Herzens infolge konstanter Veränderungen des motorischen Apparates des Herzens; auf die Vagusendigungen wirkt es nicht.

**XXII.** Das *Strychnin* hat zweifellos eine klinisch nicht genügend ausgenutzte direkte Wirkung auf das Herz, welche sich in einer Abschwächung der Herzfrequenz und in einer Regulierung des Rhythmus äussert. Die Verlangsamung der P hängt von einer direkten Wirkung des Strychnins auf den motorischen, nicht aber auf den Hemmungsapparat des Herzens ab. Eine Verstärkung der Herzaktionen wird nach Strychnin nicht beobachtet. Eine kumulative Wirkung bei direkter Einwirkung auf das Herz zeigt das Strychnin nicht; überhaupt ist Strychnin kein starkes Gift für das Herz.

**XXIII.** Das *Arekolin* erregt stark den intrakardialen Hemmungsapparat, weshalb sogar ein Herzstillstand in der Diastole eintreten kann. Der motorische Apparat wird vom Arekolin zuerst etwas erregt, dann abgeschwächt; seine toxische Wirkung für das Herz ist nicht stark.

**XXIV.** Das *Pilocarpin* erregt den intrakardialen Hemmungsapparat und deprimiert den motorischen.

**XXV.** Das *Muskarin* erregt ebenfalls die intrakardialen Vagusendigungen.

**XXVI.** Das *Nikotin* wirkt verschieden auf das herausgeschnittene Herz der Kalt- und Warmblüter. Bei ersteren ruft es zuerst eine Erregung, dann eine Depression des intrakardialen Hemmungsapparates hervor, weshalb

anfänglich eine Verlangsamung dann eine Beschleunigung der P eintritt. Seine erregende Wirkung auf den Hemmungsapparat ist so gross, dass sogar ein Herzstillstand in der Diastole eintreten kann. Ausserdem verstärkt das Nikotin anfänglich etwas die Herztätigkeit, wahrscheinlich infolge einer direkten Wirkung auf den motorischen Apparat. Bei direkter Einwirkung des Nikotins auf das Herz der Warmblüter reagiert hauptsächlich der motorische Apparat und zwar anfänglich durch Verstärkung der Herzkontraktionen mit Regulierung des Rhythmus, dann durch Abschwächung; eine Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates tritt nicht ein.

**XXVII.** Das *Akonitin* ruft sogar schon bei sehr schwacher Konzentration eine starke Beschleunigung der Pulsation unter jedweder Bedingung hervor; dieses hängt wahrscheinlich von seiner direkten Wirkung auf den intrakardialen Beschleunigungsapparat und nicht von einer Lähmung der hemmenden Herzganglien ab. Am Froschherzen beobachtet man eine sonst sehr seltene Form der Peristaltik: der Ventrikel nimmt die Form einer Maulbeere an.

**XXVIII.** Das *Koffein* zeigt weder eine nachweislich nützliche, noch eine schädliche « direkte » Wirkung auf das Herz, selbst nicht bei relativ grossen Dosen.

**XXIX.** Das *Digitonin* schwächt den motorischen Apparat des Herzens.

**XXX.** Die *Guajaksaponinsäure* als Natriumsalz wirkt erst bei grossen Dosen auf die Energie der Kontraktionen des Kaltblüterherzens und auf die Frequenz der Kontraktionen des Warmblüterherzens ein.

Von allen aufgezählten Stoffen erregen die chemischen reinen Präparate der Digitalis unser Staunen durch ihre besonders starke Wirkung: sie vermögen sogar in Lösung von 1 : 10 Millionen, bei direkter Einwirkung auf das Herz der Warmblüter toxische Erscheinungen hervorzurufen. In dieser Beziehung kann mit ihnen nur noch das *Akonitin* verglichen werden. Man gewinnt durch meine Versuche ein Verständnis dafür, dass *Akonit* eine Pflanze ist, deren Präparate noch in der Hand der Homöopathen unter Umständen wirken.

Für das Froschherz ergab das *Helleborein* die stärkste toxische Wirkung.

Wie aus obigem ersichtlich ist, sind die von mir erzielten Resultate zum Teil von den bisher herrschenden Ansichten verschieden; einige Stoffe sind von mir zuerst untersucht worden. Die erhaltenen Fakta verdanke ich ganz den von mir angewandten Untersuchungsmethoden, welche es mir ermöglichten eine direkte, unmittelbare Einwirkung der verschiedenen

Stoffe auf das Herz zu beobachten, d. i. bei Vermeidung jeglicher Nebenwirkung. Solche Versuchsmethoden sind zur Erhaltung von rein wissenschaftlichen Ergebnissen von äusserster Wichtigkeit.

Natürlich darf man die von mir erhaltenen Resultate nicht ohne Kritik direkt auf das Krankenbett übertragen. Die von mir erhaltenen Resultate können und sollen nur als Ausgangspunkt zu weiterer Erforschung der Wirkung der verschiedenen Stoffe auf das Herz, welches noch in normaler Verbindung mit dem übrigen Organismus steht, angesehen werden.

Zum Schluss muss ich erwähnen, dass während ich diese Mitteilungen schreibe, der leidige Krieg es mir verwehrt, das Material, das zu meiner Verfügung stand, ganz und voll auszunützen, d. h. ich konnte hier nur in Kürze die Protokolle einiger Versuche aber nicht die Literatur wiedergeben. Ich habe noch unveröffentlichte Versuche mit folgenden Stoffen später mitzuteilen : mit Morphin, Codein, Dionin, Heroin, Peronin, Apomorphin. hydr., Apomorphin-, Brom-, Methylat-RIEDEL, Strontium chloratum, Sapotoxin, Solanin, Cyclamin, Acidum quillajicum, Pollantin, Arsenik und Phosphor.



## PROTOKOLLE

## A. Beispiele der Protokolle der Versuche am ausgeschnittenen Froschherzen.

Beispiel No 1. — *Ttr. f. Digitalis* (s. IV A., Versuch 1).

Ein Froschherz, welches mit Thujon vergiftet wurde.

Das Einführen der Kanüle und die Anlegung der Ligatur auf die oben beschriebene Weise. Die Nährflüssigkeit ist die unwesentlich von mir veränderte RINGER'sche Lösung.

Die Zeit vom Anfang des Versuches in Minut.	Pulsationen in der Minute	Quantum in c.c.	BEMERKUNGEN
T.	P.	Q.	
0	—	—	Das ausgeschnittene Herz wird in den WILLIAMS'schen Apparat eingeluhrt
2	30	4,0	
4	32	5,0	
5	34	6,5	Das Herz kontrahiert sich besser.
6	36	7,0	
7	36	7,0	Das Herz pulsiert vollständig regelmässig und gleich stark.
8	36	7,0	»                    »                    »                    »
9	—	—	<i>Ttr. f. Digitalis</i> 1 : 3000 der Nährflüssigkeit.
10	34	7,5	Fast gleichmässig.
11	36	8,2	Etwas stärker.
12	34	9,0	Diastole grösser und dauerhafter, Systole stärker und auch dauerhafter, Pause kürzer.
13	36	10,2	
14	36	10,0	
15	36	10,0	Der Uebergang der Systole zur Diastole und umgekehrt ist besonders elastisch.
16	36	10,0	
17	—	—	In derselben Lösung wurde noch ebensoviel <i>Ttr. Digitalis</i> hinzugefügt und die Lösung wurde somit 1 : 1500.
18	36	6,5	Sofort die Diastole kleiner und die Peristaltik des Ventrikels ist eingetreten .
19	38	5,8	Peristaltik noch deutlicher.
20	40	5,0	
21	40	3,1	Diastole wird schnell kleiner und das Herz nähert sich dem Stillstand in Systole.
22	40	1,5	
24	40	1,1	Es pulsieren nur kleine Teile der Ventrikelränder, die Spitze und der mittlere Teil der Vorderfläche nehmen weder in der Systole, noch in der Diastole teil; infolge der starken Kontraktion sehen diese Stellen wie eingefallen aus.
26	40	0,8	
28	40	0,4	
30	40	0,2	
32	40	0,1	
34	38	0,1	
36	0	0	Der Stillstand in Systole ist fast ein vollständiger, nur kaum merkliche geringe Herzbewegungen. Das Aufhören des Einfließens der Flüssigkeit und eine starke Verminderung des Widerstandes machen keine Veränderung d. h. das Herz verbleibt im Stillstand. Druckvermehrung macht einzelne Schläge.
38	0	0	
40	0	0	

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
42	—	—	Die normale Flüssigkeit.
43	o	o	Wiederherstellung der Herztätigkeit ist nicht gelungen.
45	o	o	
47	o	o	» » »
49			Das Herz wurde aus dem Apparat entfernt.

Beispiel N<sup>o</sup> 2. — *Strophanthin. cryst. Thoms* (OUABAIN) (s. VII, A. I).

Ein kleines Herz, dessen Pulsation im Körper vor dem Herausschneiden 54 war ; Technik wie früher.

o	—	—	Das Herz in den Apparat eingefügt.
4	52	2,5	
6	54	3,0	
8	54	3,0	
9	54	3,0	Das Herz pulsiert die ganze Zeit vollständig regelmässig und genügend stark.
10	54	3,0	
11	—	—	<i>Stroph.</i> 1 : 50 T. (d. h. 1 milligr. : 50 c.c.)
13	54	4,4	Systole stärker, Diastole grösser.
14	24	4,0	Eine deutliche Peristaltik des Ventrikels und eine geringe Erweiterung der Vorhöfe.
15	24	4,0	Diese Verlangsamung der P hängt, wahrscheinlich von der Erregung des intrakardialen Hemmungsapparates durch Strophanthin ab.
16	24	4,0	
17	24	4,1	
18	25	4,2	
20	48	5,6	Diese Beschleunigung der P trat wahrscheinlich ein infolge der Erschlaffung des Hemmungsapparates. Peristaltik des Ventrikels nicht vorhanden; starke Erweiterung der Vorhöfe. Nach dem Aufhören des Zuflusses der Flüssigkeit fallen die Vorhöfe zusammen, und der Ventrikel nimmt eine systolische Form an.
21	44	5,0	
22	40	4,6	
23	34	3,2	
24	31	2,8	
25	28	2,4	
26	26	2,0	Arrhythmie.
27	26	1,5	Peristaltik des Ventrikels
28	22	1,3	» » Schwache Tätigkeit.
29	17	1,1	» »
30	15	1,0	» »
31	12	0,8	Peristaltik. Sehr schwache Tätigkeit.
32	8	0,3	» » »
33	4	0,1	» » »
34	o	o	Stillstand des Ventrikels in Systole, der Vorhöfe in Diastole.
35	o	o	

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
36	—	—	Normale Flüssigkeit.
39	—	—	Das Herz fängt an allmählich sehr langsam und sehr schwach zu pulsieren.
43	—	—	
48	10	1,5	
51	12	1,8	
55	15	2,2	
1—0	15	2,3	Der Ventrikel des Herzens kontrahiert sich gut.
1—1	15	2,4	
1—2	15	2,5	Die Vorhöfe wie früher sehr erweitert.
1—3	16	2,5	Der Versuch ist unterbrochen.

Beispiel 3. — *Strophanth. puriss.* (MERCK). (S. VI, A, 2.)

Das Herz von mittlerer Grösse; P des Herzens vor dem Herausschneiden 38.

0	—	—	Das Herz ist in den Apparat eingefügt.
4	36	4,0	
6	38	4,5	
7	38	5,0	Das Herz pulsiert vollständig regelmässig und natürlich stark.
8	38	5,0	
9	38	5,0	
10	—	—	<i>Stroph.</i> + <i>Atropini aa</i> 0,001 : 50 ( <i>aa</i> 1 : 50 T.).
11	38	5,4	Vollständig regelmässig.
12	36	5,0	
13	36	4,5	Es tritt keine Verlangsamung der P ein, weil der Hemmungsapparat durch Atropin gelähmt ist.
14	36	4,2	
15	36	4,1	Diastole etwas kleiner.
16	36	4,0	
18	36	5,5	Diastole grösser, wie in der Norm.
19	36	4,8	Systole etwas länger.
20	36	4,5	
21	36	4,0	Die Vorhöfe beginnen sich zu erweitern.
22	36	3,3	
23	36	2,6	Schwache Tätigkeit.
24	36	2,0	
25	34	1,8	Die Vorhöfe sind stark erweitert und pulsieren nicht.
26	34	1,5	Arrhythmie : 3—4 kräftige Kontraktionen in der Minute, die übrigen schwach.
27	34	1,2	
28	34	1,0	
29	34	2,0	
30	24	5,0	Systole und Diastole sind fast die ganze Zeit sehr gross, aber unregelmässig.
31	18	4,4	
32	16	4,2	

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
33	16	4,2	Nach dem Aufhören des Durchströmens fallen die Vorhöfe zusammen; der Ventrikel in Systole.
35	24	5,0	Arrhythmie. Grosse Diastole und starke Systole.
37	20	4,5	
39	18	4,0	
40	12	3,5	Grosse Pausen, dann merkliche Peristaltik des Ventrikels.
43	13	3,5	
46	15	3,6	Das Herz pulsiert langsam, aber genügend regelmässig.
49	6	1,9	
51	4	0,6	
54	1	—	Die Vorhöfe und der Ventrikel blieben in Diastole stehen.
56	0	0	Völliger Herzstillstand.
59	0	0	Der Versuch ist unterbrochen worden.

## B. Beispiele der Protokolle der Versuche an den Herzen der Warmblüter.

### Beispiel N<sup>o</sup> 1.

Ein Kaninchenherz (eines sehr jungen Weibchens). Die Technik ist wie gewöhnlich. Die Nährflüssigkeit LOCKE. S. in Schilderung der Versuche 1, B, 3.

T.	P.	Q <sup>(*)</sup> .	BEMERKUNGEN
0	—	$\frac{50}{37 37}$	Das Herz ist in den LANGENDORFF'schen Apparat eingeführt. Pulsiert nicht. Die Erhöhung der $t^o$ der Flüssigkeit und des Druckes ohne Erfolg.
5	—	—	
10	—	—	Eine leichte Massage; bald nach dem begann das Herz sich zu kontrahieren.
15	—	—	
17	—	$\frac{50}{37 37}$	Das Herz pulsiert gut, aber sehr oft.
20	210	—	Kontrahiert sich stark.
22	200	—	Qualitativ vollständig normal.
25	200	—	» eine Kurve aufgenommen : Amplitude 8 mm.
27	200	—	»
28	200	—	» wieder eine Kurve : Amplitude 8 $\frac{1}{4}$ mm.

(\*) Ich bemerke in dieser Rubrik ausser dem Quantum der aus dem Herzen ausfliessenden Flüssigkeit, noch den Druck der Flüssigkeiten in den Behältern des Apparates und die Temperatur der Nährflüssigkeit beim Eintritt derselben in die Kranzgefässe; ausserdem noch die  $t^o$  des Rezipienten, in dem das Herz sich befindet. Ich benutze dazu folgende konventionelle Abkürzung : z. B.  $\frac{50}{37|38}$ . Der Zähler (50) ist der mit 2 zu multiplizierende Druck der Flüssigkeit; im Nenner zeigt die links von der enkrechten stehende Zahl die  $t^o$  der Flüssigkeit, rechts von derselben die  $t^o$  des Rezipienten.

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
		50	
29		37 37	<i>Digitalin</i> 1 : 10 M.
30	200	—	
51	200	—	Die Herzenkontraktionen schwächer; der Rhythmus regelmässig.
32	180	—	Das Quantum der aus dem Herzen ausfliessenden Flüssigkeit ist geringer.
—	188	—	
33	180	—	Eine Kurve aufgenommen : Amplitude 5 mm.
—	172	—	
34	168	—	Pulsation langsamer, Kontraktionen schwächer.
—	164	—	Kurve aufgenommen : Amplitude 3 mm , Rhythmus regelmässig.
		50	
35		37 37	Normale Flüssigkeit.
36	168	—	
37	172	—	
38	176	—	Kurve aufgenommen : Amplitude 3 1/2 mm. kleine anakrotische Erhebungen im oberen Teil des aufsteigenden Schenkels der Kurve; die Kurve der einen Kontraktion unterscheidet sich nicht von der andern.
39	180	—	
41	184	—	
42	184	—	Die Ventrikel kontrahieren sich nicht gleichzeitig.
43	184	—	
44	180	—	Kurve aufgenommen : Ampl. 4 mm. die anakrotischen Erhebungen haben sich ausgeglichen; der obere Teil der Kurve ist sehr spitz.
45	184	—	

Beispiel N<sup>o</sup> 2.

Herz eines Kaninchens, welches durch einen Schlag auf den Kopf mit einem stumpfen Instrument getötet war. Technik wie gewöhnlich. S. II, B, 2.

		50	
0	—	36 36	Das Herz ist in den Apparat eingebracht 10 Minuten nach dem Tode des Tieres.
3	180	—	Das Herz kontrahiert sich schwach.
5	180	—	
7	180	—	Die Vergrößerung des Druckes und die Erhöhung der $t^o$ bessern die Herztätigkeit nicht.
8	176	—	
9	172	—	Das Herz kontrahiert sich schwach, aber regelmässig.
10	168	16 k. c.	
12	170	16	
14	164	16,5	
16	164	16	
18	160	16	
20	168	16	Eine Kurve aufgenommen : die Amplitude ist sehr klein.

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
		50	
21	—	36 36	<i>Digitoxin</i> 1 : 4 M.
22	160	12 k. c.	Es fliesst bald weniger Flüssigkeit aus dem Herzen.
23	156	9	» » » »
24	160	8	Kontrahiert sich schwächer.
25	164	7	
26	160	7	Kontrahiert sich schwächer und unregelmässiger.
27	164	7	Eine Kurve aufgenommen; die Amplitude noch kleiner und ungleich.
28	88	6	Bald eine starke Verlangsamung der Pulsation.
		50	
29	—	36 36	Normale Flüssigkeit.
30	76	—	Die Herzaktion ist dieselbe.
31	76	7	Das Herz kontrahiert sich schwach, aber regelmässiger.
		55	
33	76	37 37	Vergrösserung des Druckes auf 5 mm. Hg und Erhöhung der $t_0$ verbessern die Tätigkeit keineswegs.
35	76	6	
38	84	6	Eine Kurve aufgenommen : die Amplitude ist gering.
39	76	5,5	

## Beispiel No 3.

Ein Kaninchenherz. S. VII, B, 2.

		55	
0	—	38 38	Das Herz ist in den Apparat eingebracht; zuerst pulsiert es schwach, nachher allmählich besser.
5	—	—	
7	120	—	
10	120	—	
12	124	—	Die Tätigkeit ist genügend gut.
15	136	17 k. c.	Eine Kurve aufgenommen : Amplitude 2 1/2 mm.; der Rhythmus ist regelmässig. S. Kurve No 7.
17	148	18	
19	148	18	
		55	
20	—	38 38	<i>Strophanth. Thoms</i> (Ouabain) 1 : 2 M
21	148	—	Sofort fliesst weniger Flüssigkeit aus dem Herzen aus.
23	150	4	
24	144	4	Das Herz kontrahiert sich stärker.
25	134	4	S. Kurve No 8 a : Vergrösserung der Amplitude bis 5 1/2 mm.
26	124	4	Die Pulsation des Herzens bedeutend langsamer.
27	150	4	S. Kurve No 8 b : die Amplitude einer Kontraktion ist 6 mm., der andern 7 mm.

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
28	180	4	S. Kurve No 8 c : Verkürzung der Amplitude : 6 und 4 1/2 mm.
29	180	4	
30	180	3,5	Arrhythmie deutlicher.
31	240	—	S. Kurve No 8 d : starke Arrhythmie und deutliche P-Beschleunigung, so das direkt P zu zählen unmöglich ist; Amplitude gering (etwa 2 mm.).
32	0	—	Stillstand des Herzens in Systole.
		55	
33	0	38 38	Normale Flüssigkeit.
34	170	—	Eine Kurve aufgenommen : Amplitude noch geringer und der Rhythmus ebenso unregelmässig, wie in No 8, d.
35	—	10	
36	—	12	
37	102	13	Eine Kurve aufgenommen : Ampl. 4 1/2 mm.; katakrotische Erhebungen, Amplitude der Kontraktionen dieselbe; starke Verlangsamung der P.
39	104	14	
40	—	16	
41	—	20	Eine Kurve aufgenommen : drei—vier Kontrakt. und eine lange Pause, nachher sind die Pausen allmählich kleiner.
42	126	24	S. Kurve No 9 : Arrhythmie gruppenweise : Nachwirkung des Strophanthins.
43	130	25	
44	140	23	
45	138	21	Qualitativ ist die Herztätigkeit fast dieselbe.
46	136	20,5	
47	140	20,5	
48	136	23	
49	136	24	Der Versuch wurde unterbrochen.

## Beispiel No 4.

Das Herz eines Katers, welcher mittelst eines Schläges mit der Axt auf den Kopf, getötet wurde. S. VII, B, 1.

		55	
0	—	37 37	Das Herz wurde in den Apparat eingebracht.
7	100	10 k. c.	Es kontrahiert sich nicht sehr stark, besonders der linke Ventrikel (Ursache : Art der Tötung des Tieres).
8	100	10	
9	104	9,5	S. Kurve No 10 : Amplitude 2 1/2 mm., regelmässig.
10	104	10	
		55	
11	—	37 37	Adonidin 1 : 1/2 M.
12	104	—	
13	102	13	S. Kurve No 11 : Amplitude 5 mm.
14	104	16	Das Herz pulsiert regelmässig und genügend stark.
15	106	17	
16	104	20	Es fliesst allmählich mehr Flüssigkeit aus dem Herzen aus.
17	106	21	
18	104	—	

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
		55	
19	—	37 37	Normale Flüssigkeit.
20	104	—	
21	104	15	Eine Kurve aufgenommen : Amplitude 3 1/2 mm., regelmässig.
22	104	14	Das Herz wird allmählich schwächer.
23	104	11	S. Kurve N <sup>o</sup> 12 : Amplitude 2 1/2 mm.
24	—	10	
		55	
25	—	37 37	<i>Adonidin</i> 1 : 1/3 M.
26	104	15	
27	106	19	Die Kontraktionen stärker, es fliesst mehr Flüssigkeit heraus.
28	108	21	S. Kurve N <sup>o</sup> 13 : Amplitude 4 1/2 mm., Herz pulsiert regelmässig.
29	112	22	
		55	
30	—	37 37	Normale Flüssigkeit.
31	112	15	Sofort sind die Herzkontraktionen schwächer und aus den Koronargefässen fliesst weniger Flüssigkeit aus.
32	108	14	
33	110	14	S. Kurve N <sup>o</sup> 14 : Ampl. 2 1/2 mm.; das Herz pulsiert regelmässig.
34	110	13	

Beispiel N<sup>o</sup> 5.

Das Herz eines jungen Kaninchens. S. XV, B, 5.

		50	
0	—	38 37	Das Herz wird in den Apparat eingebracht.
5	138	18 k. c.	Die Herzkontraktionen sind nicht stark, aber regelmässig.
8	136	19	Regelmässige Kontraktionen.
10	136	19	
12	138	18,5	
13	136	19	Eine Kurve aufgenommen.
14	138	19	
		50	
15	—	38 37	<i>Serum antidiphther.</i> 125 Ein. (1/4 c. c.) 100 N. F. (oesterr. nicht frisch).
16	132	17	
17	126	17	Das Herz kontrahiert sich allmählich schwächer.
18	120	17	
19	124	17	
20	114	17	Starke P-Verlangsamung.
21	112	17	Eine Kurve aufgenommen.
22	110	17	Die Herzkontraktionen bedeutend schwächer.
23	110		



T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
24	—	$\frac{50}{38 37}$	Normale Flüssigkeit.
25	124	17	
26	128	18	Die Herzkontraktionen etwas stärker und öfter.
27	126	—	Eine Kurve aufgenommen : Ampl. grösser.
28	132	18	
29	132	—	Pulsiert stärker.
30	—	$\frac{50}{37 37}$	<i>Serum antidiph.</i> 250 Ein. (1/2 c.c.) 100 N. F. (oesterr. nicht frisch).
31	124	—	
32	112	16	
33	110	16	Das Herz kontrahiert sich allmählich schwächer.
34	108	—	
35	108	15	
36	100	15	Bedeutende P-Verlangsamung.
37	92	—	Eine Kurve aufgenommen : starke Verringerung der Amplitude.
38	—	$\frac{50}{37 37}$	Normale Flüssigkeit.
39	128	—	
40	132	18	Die Herzpulsation etwas stärker und frequenter.
41	130	18	
42	140	—	Kurve : Ampl. etwas grösser.
44	144	—	Bedeutende P-Beschleunigung.

Beispiel N° 6.

Das Herz eines grossen Katers, der durch einen Schlag auf den Kopf getötet wurde.  
Das Herz wiegt 26,0. S. XVII, B, 4.

0	—	$\frac{65}{36 36}$	Das Herz ist in den Apparat eingebracht.
2	152	60 k. c.	Pulsiert genügend gut.
4	148	55	
7	148	52	
9	152	50	
11	148	45	
14	152	40	Das Herz pulsiert gut.
16	148	38	S. Kurve N° 73 : Ampl. 6 mm. ; pulsiert regelmässig.
17	148	38	

T.	P.	Q	BEMERKUNGEN
		65	
18	—	36 36	Veronal 1 : 400 T.
19	142	29	
20	128	27	
21	128	24	Das Herz kontrahiert sich etwas schwächer.
22	128	23	
23	124	20	P-Verlangsamung
24	124	20	Eine Kurve aufgenommen : Amplitude 5 mm. ; Verlangsamung durch Pauseverlängerung.
25	120	20	
		65	
27	—	36 36	Normale Flüssigkeit.
28	120	20	
30	116	20	
31	112	19	Eine Kurve : die Ampl. kürzer, die Herztätigkeit nicht ganz regelmässig (Nachwirkung).
33	112	19	
35	100	17	
36	92	17	Bedeutende P-Verlangsamung.
37	80	17	S. Kurve N <sup>o</sup> 74 : Ampl. 3 mm. Arrhythmie.
39	144	21	Sehr unregelmässig. S. Kurve N <sup>o</sup> 75.
41	112	22	
42	106	17	
43	90	16	Arrhythmie.
45	84	15	
46	100	19	Kurve : schwach, unregelmässig und langsam.
47	92	20	
48	140	—	Langsam und unregelmässig.
49	148	19	
50	160	20	
51	160	—	Kurve : starke katakrotische Erhebung ; Arrhythmie. Nach Spermin (pro inject.) verschwand die Arrhythmie sofort, die Amplitude wurde grosser.

Beispiel N<sup>o</sup> 7.

Das Herz eines gefallenen Kaninchens, welches 4 1/2 Stunden nach dem Tode herausgeschnitten war und nachher 1 St. 40 Min. auf Eis gelegen hat. Die Vorhöfe fingen an zu pulsieren bald nach dem Durchspülen der Kranzgefässe mit der LOCKE'schen Flüssigkeit. S. XXII, B, 9.

		50	
0		37 37	Das Herz wurde in den Apparat eingebracht.
2	150		Die Ventrikel fingen sofort an genügend zu pulsieren.
4	150		

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
6	156		Eine Kurve aufgenommen : Ampl. $3\frac{1}{2}$ mm. Schwer zu zählen infolge der frequenten Pulsation.
9	160		
12	200		
13	—	$\frac{50}{37 37}$	a) <i>Strychnin. nitr. cryst. p.</i> 1 : 150 T. Sofort eine starke Verlangsamung der Pulsation.
14	130		
15	124		Eine Kurve aufgenommen : einige Sekunden pulsierte das Herz noch frequent, nachher langsamer.
16	120		
17	124		
18	116		
19	116		Eine Kurve aufgenommen : Amplitude 2 mm.
20	—	$\frac{50}{37 37}$	Normale Flüssigkeit.
21	150		
22	180		Eine Kurve aufgenommen : Amplitude $2\frac{1}{3}$ mm.
23	180		
24	180		
25	—	$\frac{50}{37 37}$	
26	156		
27	128		Eine Kurve aufgenommen : Ampl. $\frac{3}{4}$ mm. pulsiert regelmässig. Eine starke Verlangsamung der P.
28	104		
29	96		
30	90		
31	—	$\frac{50}{37 37}$	Normale Flüssigkeit.
32	92		
33	96		Resultatlos, d. h. es ist keine P-Beschleunigung eingetreten.
34	96		
35	120		Es fliesst nur klare Nährflüssigkeit ohne Atropin durch; allmähliche P-Beschleunigung.
—	144		
36	140		Eine Kurve aufgenommen ; Ampl. $2\frac{1}{3}$ mm.
37	144		
38	—	$\frac{50}{37 37}$	c) <i>Strychn.</i> 1 : 75 T
39	132		
40	128		Pulsiert vollständig regelmässig.
41	108		
42	108		Pulsiert schwächer.
43	108		
44	100		Eine Kurve aufgenommen : die Amplitude kleiner. <b>Starke P-Verlangsamung.</b>
45	96		
46	92		

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
		50	
47	—	37 37	Normale Nährflüssigkeit.
48	144		
49	160		
50	140		Herz pulsiert regelmässig und stärker.
51	140		
52	144		
53	150		S. Kurve No 88 : Amplitude 4 mm.
		50	
54	—	37 37	d) <i>Strychnin. nitr.</i> 1 : 25 T.
55	132		
56	120		
—	116		Schwächer, aber regelmässig.
57	100		
58	84		S. Kurve No 89 : Ampl. 2 mm., pulsiert regelmässig aber sehr langsam.
59	84		
60	84		
61	88		
62	88		
		60	
63	—	39 38	Normale Flüssigkeit.
64	108		
65	112		Das Herz pulsiert regelmässig und frequenter.
66	124		
67	132		
68	148		S. Kurve No 90 : Ampl. 3 mm.
69	152		Bedeutende P-Beschleunigung.
		60	
70	—	39 38	e) <i>Strychnin</i> 1 + <i>Kurarin</i> 1/2 : 25 T.
71	128		
72	112		Eine Kurve aufgenommen.
73	96		Wie wir sehen, verhindern die Erhöhung des Druckes und der Temperatur den Beginn der P-Verlangsamung nicht.
74	74		Herz pulsiert regelmässig.
75	80		Eine Kurve aufgenommen : kaum merkliche Verringerung der Amplitude und eine starke P-Verlangsamung.
76	76		
		50	
77	—	39 38	Normale Flüssigkeit.
78	88		
80	90		Arrhythmie.
82	108		Eine Kurve aufgenommen : nach einer starken Kontraktion folgen 2—3 schwache; eine P-Beschleunigung.
83	116		

T.	P.	Q.	BEMERKUNGEN
		60	
84	—	39 38	f) <i>Strychn.</i> 1 + <i>Kurarin</i> 1/2 : 25 T.
85	108		Die Arrhythmie verschwand sofort.
86	100		
87	76		Pulsiert vollständig regelmässig.
88	76		Eine Kurve aufgenommen.
		60	
89	—	39 39	Normale Flüssigkeit.
90	90		Eine noch stärkere Arrhythmie als früher.
91	116		
92	120		Eine Kurve aufgenommen.
95	150		Starke P-Beschleunigung.
96	152		Eine Kurve aufgenommen : die Amplitude sehr klein ; deutliche Arrhythmie. Der Versuch wurde unterbrochen.

### Erklärung der Zeichnungen auf Tafel I.

Zeichnung 1. — Der WILLIAMS'sche Apparat für die ausgeschnittenen Herzen der Kaltblüter P<sub>1</sub> und P<sub>2</sub>-Reservoirs für die Nährflüssigkeit und mit der zu untersuchenden Substanz. m<sub>1</sub>, m<sub>2</sub>, m<sub>3</sub>, m<sub>4</sub>, m<sub>5</sub> und m<sub>6</sub>-Gummiröhrchen. 3<sub>1</sub> und 3<sub>2</sub>-Klemmen. + T-förmige gläserne Röhre mit einem Stöpsel zum Herauslassen der Luft n<sub>1</sub> und n<sub>2</sub>-Ventile. C<sub>1</sub> und C<sub>2</sub>-zerlegbare Glasröhrchen. C- das Herz. K- metallische Kanüle mit einem doppelten Gang. T-metallische Hülse mit der Herzkanüle. Am Ende von m<sub>6</sub> befindet sich ein spitzwinklig gebogenes Glasröhrchen, welches die durch das Herz durchgeströmte Flüssigkeit in den Zylinder ableitet. Das übrige ist aus der Zeichnung ersichtlich.

Zeichnung 2. — LANGENDORFF'scher Apparat für ausgeschnittene Herzen der Warmblüter, wie ich ihn benutzte. 1 : Das Wasserbad mit warmen Wasser zum Erwärmen der Nährflüssigkeit. 2 : Warmer, durchfeuchteter Herzrezipient. 8 : Glasplatte (das Fenster des Rezipienten). 3 : Behälter für die normale Nährflüssigkeit und mit den zu untersuchenden Substanzen. 9 : Glasrichter mit Hahn zum Aufgiessen der Flüssigkeit in das Reservoir, 10 : Eine kurze Glasröhre, welche mit dem Gasometer und dem Manometer verbindet. 11 : T-förmiges Glasröhrchen. 12 : Glashahn mit drei Gängen. 13 : Klemme. 4 : Anschlusskanüle (verbindet das Herz mit den Behältern). 14 : Hg-Thermometer zur Bestimmung der Temperatur der dem Herzen zuströmenden Speiseflüssigkeit. 15 : Thermometer zur Bestimmung der Temperatur des Rezipienten. 6 : Die Aufnahmekapsel des Registrierapparates. 7 : Ein metallischer Hahn zum Herauslassen des Wassers aus dem Wasserbade. 16 : Hohler metallischer Würfel mit vier Zweigen (Röhrchen), von denen einer zum Gasometer und einer zum Hg-manometer führt. Die übrigen Teile des Apparates sind auf der Zeichnung nicht eingetragen, um die Hauptteile nicht zu verdecken.

### Erklärung der Kurven auf Tafel II—IV.

Die hier beigefügten Kurven stellen Beispiele der qualitativen Veränderungen der Tätigkeit der Warmblüterherzen unter dem Einfluss verschiedener Substanzen dar. Die Kurven sind von rechts nach links zu lesen, d. h. so wie sie aufgenommen wurden. Das erste Stück bedeutet die Kurve der Herztätigkeit vor dem Durchströmen mit der zu untersuchenden Substanz, und das zweite sofort nach dem Aufhören des Fließens dieser Substanz, d. h. die beiden Kurven charakterisieren die Herztätigkeit während des Durchströmens mit der Nährflüssigkeit vor und dicht nach dem Durchleiten des Giftes. Am Ende jeder kurzen Erklärung eines Beispiels ist angegeben, wo eine ausführlichere zu finden ist, wobei die römische Ziffer die Nummer der Substanz, die arabische die Nummer des Versuches am ausgeschnittenen Warmblüterherzen bedeutet. Die Zeit ist am Ende jeder Tabelle in Sekunden angegebenen. M. bedeutet nicht Mille sondern Million, T. bedeutet Tausend.

№ 2 : Die Kurve der Tätigkeit des ausgeschnittenen Herzens während des Versuches mit Digitalinum purum in einer Konzentration 1 : 13 M. (Arrhythmie, Verlangsamung der P und Verringerung der Amplitude der Herzkontraktionen. № 1 : Herztätigkeit unmittelbar vor dem Versuche mit dem Digitalinum. № 3 : Kurve der Herztätigkeit nach dem Versuch mit Digitalin (ungünstige Nachwirkung). Ausführlicheres siehe bei Substanz III, Versuch 1.

No 5 : Infus. fol. Digitalis purp. 1 : 2  $\frac{4}{10}$  M. (Vergrößerung der Amplitude und eine geringe Verlangsamung der P). No 4 : vor, No 6 : nach (günstige Nachwirkung). Siehe V, 4.

No 8 : Strophanth. Thoms 1 : 2 M. (*a* : Verlangsamung der P und eine Vergrößerung der Amplitude, *b* und *c* : P-Beschleunigung und Beginn der Arrhythmie, *d* : starke Verringerung der Amplitude, Beschleunigung der P und eine Arrhythmie). No 7 : vor, No 9 : nach (Arrhythmie als Nachwirkung). S. VII, 2.

No 11 : Adonidin 1 : 1/2 M. (Vergrößerung der Amplitude), No 10 : vor, No 12 : nach. S. VIII, 1.

No 13 : Adonidin 1 : 1/3 M. (Vergrößerung der Amplitude), No 12 : vor, No 14 : nach. S. VIII, 1.

No 16 : Helleborein 1 : 1  $\frac{1}{2}$  M. (starke Verkürzung der Amplitude), No 15 : vor, No 17 : nach (ungünstige Nachwirkung). S. IX, 4.

No 19 : Coronillin 1 : 3 M. (Verlängerung der Amplitude), No 18 : vor, No 20 : nach (günstige Nachwirkung). S. X, 2.

No 22 : Coronillin 1 : 2 M. (Verlängerung der Amplitude), No 21 vor, No 23 : nach. S. X, 6.

No 25 : Coronillin 1 : 1 M. (Verlängerung der Amplitude), No 24 : vor, No 26 : nach. S. X, 10.

No 27, *a* und *b*. Coronillin 1 : 1/5 M. (als Nachwirkung, Arrhythmie mit einer starken P-Verlangsamung). S. X, 18.

No 29 : Baryum chloratum 1 : 1/10 M. (Vergrößerung der Amplitude), No 28 : vor, No 30 : nach. S. XI, 3.

No 31 : Baryum chloratum 1 : 1/40 M. (Vergrößerung der Amplitude, Verlangsamung der P und Arrhythmie). S. XI, 5b.

No 33 : Pyramidon 1 : 4 M. (Regulierung des Rhythmus und Vergrößerung der Amplitude), No 32 : vor, No 34 : nach (Wiederholung der Arrhythmie). S. XII, 1.

No 36 : Pyramidon 1 : 4/10 M. (Vergrößerung der Amplitude), No 35 : vor, No 37 : nach. S. XII, 7.

No 39, *a* und *b* : Sperminum hydrochl. pro inject. PÖHL 1 : 10 T. (starke Vergrößerung der Amplitude (*a*) und nach einer 1/4 Stunde eine Arrhythmie (*b*), No 38 : vor, No 40 : nach. S. XIII, 1.

No 42 : Sperm. h. p. inj. P. 1 : 6600 (Regulierung des Rhythmus), No 41 : vor (starke Arrhythmie), No 43 : nach (wieder Arrhythmie). S. XIII, 8.

N<sup>o</sup> 45 : Sperm. h. p. inj. P. 1 : 6600 (starke Vergrößerung der Amplitude). N<sup>o</sup> 44 : vor, N<sup>o</sup> 46 : nach. S. XIII, 9.

N<sup>o</sup> 48 : Sperm. h. p. inj. P. 1 : 5000 (starke Vergrößerung der Amplitude), N<sup>o</sup> 47 : vor, N<sup>o</sup> 49 : nach. S. XIII, 10.

N<sup>o</sup> 51 : Sperm. h. p. inj. P. 1 : 5000 (starke Verlängerung der Amplitude und Rhythmusregulierung), N<sup>o</sup> 50 : vor (deutliche Arrhythmie), N<sup>o</sup> 52 : nach. S. XIII, 11.

N<sup>o</sup> 54 : Sperm. h. p. inj. P. 1 : 3300 (starke Verlängerung der Amplitude und Regulierung des Rhythmus). S. S. XIII, 13.

N<sup>o</sup> 57 : Sperm. h. p. inj. P. 1 : 3300 (Verkürzung der Amplitude und eine starke Arrhythmie, Herz eines Weibchens), N<sup>o</sup> 56 : vor. S. XIII, 18.

N<sup>o</sup> 59 : Serum antidiphthericum 12 1/2 o/o : 100 (Amplitude ist nicht kleiner geworden), N<sup>o</sup> 58 : vor, N<sup>o</sup> 60 : nach. S. XV, 1.

N<sup>o</sup> 62 : Yohimbinum hydrochl. RIEDEL 1 : 4 M. (starke Verkürzung der Amplitude), N<sup>o</sup> 61 : vor, N<sup>o</sup> 63 : nach (ungünstige Nachwirkung). S. XVI, 1.

N<sup>o</sup> 65 : Yohimbinum hydrochl. RIEDEL 1 : 3 M. (Verkürzung der Amplitude), N<sup>o</sup> 64 : vor, N<sup>o</sup> 66 : nach (Verkürzung der Amplitude als Nachwirkung). S. XVI, 2.

N<sup>o</sup> 68 : Yohimbinum hydrochl. RIEDEL 1 : 4/10 M. (starke Verkürzung der Amplitude), N<sup>o</sup> 67 : vor, N<sup>o</sup> 69 : nach (Amplitude hat sich nicht wiederhergestellt). S. XVI, 6.

N<sup>o</sup> 71 : Veronal 1 : 800 T. (Verkürzung der Amplitude und Arrhythmie), N<sup>o</sup> 70 : vor, N<sup>o</sup> 72 : nach (Arrhythmie). S. XVII, 3.

N<sup>o</sup> 73 : Vor der Veronaleinwirkung. N<sup>o</sup> 74 : Nachwirkung des Veronals 1 : 400 T. (Verkürzung der Amplitude und Arrhythmie), N<sup>o</sup> 75 : etwas später (starke Arrhythmie). S. XVII, 4.

N<sup>o</sup> 77 : Chin. mur. 1 : 1 M. (Regulierung des Rhythmus), N<sup>o</sup> 76 : vor, N<sup>o</sup> 78 : nach. S. XIX, 2.

N<sup>o</sup> 80 : Chin. mur. 1 : 400 T. (Verkürzung der Amplitude), N<sup>o</sup> 79 : vor, N<sup>o</sup> 81 : nach (Arrhythmie). S. XIX, 3.

N<sup>o</sup> 83 : Strychn. nitr. 1 : 300 T. (P-Verlangsamung und Amplitudenverkürzung), N<sup>o</sup> 82 : vor. S. XXII, 2.

N<sup>o</sup> 85 : Strychn. nitr. 1 : 200 T. (P-Verlangsamung und Amplitudenverkürzung), N<sup>o</sup> 84 : vor, S. XXII, 4.

N<sup>o</sup> 87 : Strychn. nitr. 1 : 100 T. (Regulierung des Rhythmus, P-Verlangsamung und Verkürzung der Amplitude), N<sup>o</sup> 86 : vor. S. XXII, 7.



N<sup>o</sup> 89 : Strychnin. nitr. 1 : 25 T. (Verlangsamung der P und Verkürzung der Amplitude), N<sup>o</sup> 88 : vor, N<sup>o</sup> 90 : nach. S. XXII, d.

N<sup>o</sup> 92 : Arecolin. hydr. 1 : 1 <sup>6</sup>/<sub>10</sub> M. (Starke P-Verlangsamung), N<sup>o</sup> 91 : vor, N<sup>o</sup> 93 : nach. (vollständige Wiederherstellung der Herzfähigkeit). S. XXIII, 3.

N<sup>o</sup> 95 : Arecolin. hydr. 1 : 6/10 M. (P-Verlangsamung und Stillstand), N<sup>o</sup> 94 : vor, N<sup>o</sup> 96 : nach, (vollständige Wiederherstellung der Herzfähigkeit). S. XXIII, 4.

N<sup>o</sup> 88 : Muscarin hydr. 1 : 200 T. (Stillstand), N<sup>o</sup> 69 : Zusatz von Kurarin (Wiederherstellung der P und Verlängerung der Amplitude), N<sup>o</sup> 97 : vor, N<sup>o</sup> 100 : nach. S. XXV, 2, a.

N<sup>o</sup> 102 : Nicotin. hydr. 1 : 200 T. (Regulierung des Rhythmus und Verlängerung der Amplitude), N<sup>o</sup> 101 : vor, N<sup>o</sup> 103 : nach. S. XXVI, 8.

N<sup>o</sup> 105 : Nicotin. hydr. 1 : 50 T. (Beschleunigung der P und Verlängerung der Amplitude), N<sup>o</sup> 104 : vor. S. PXVI, 6.

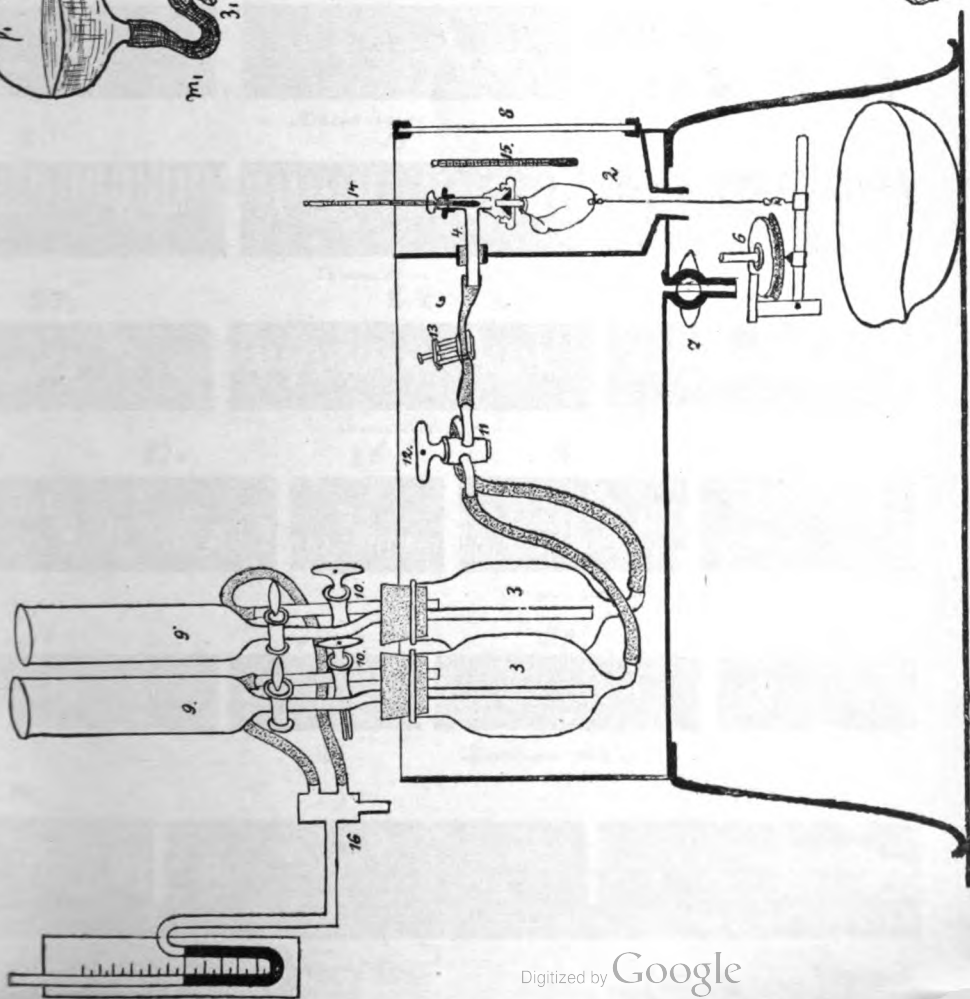
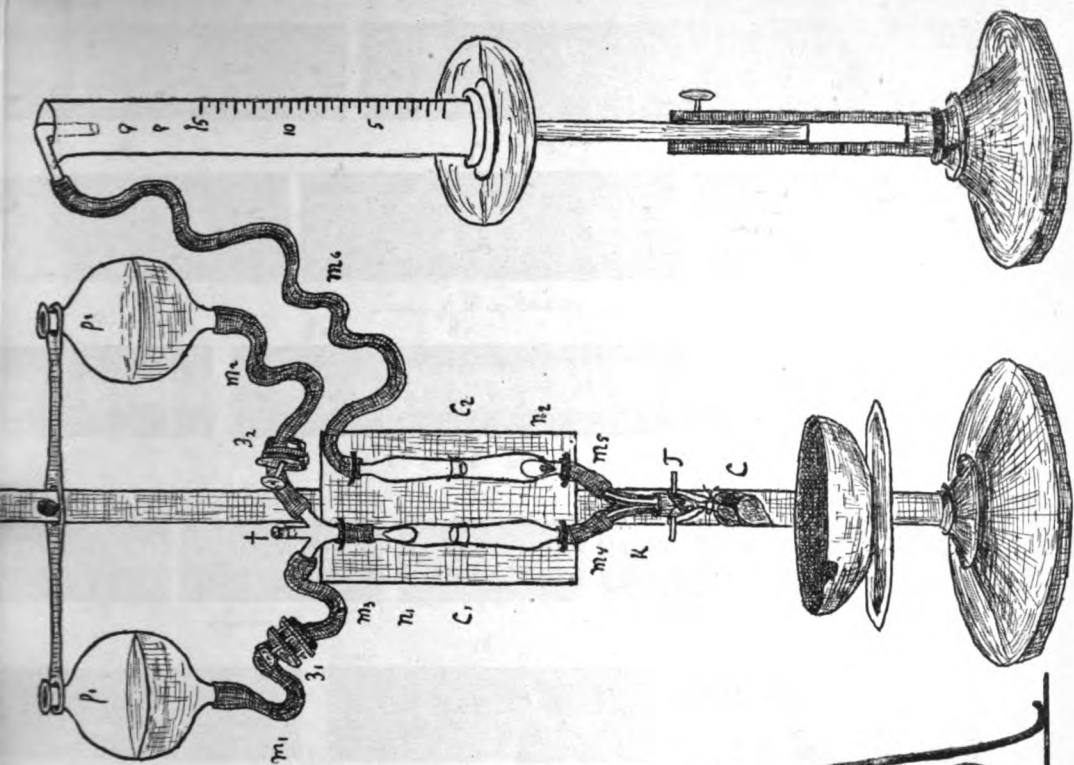
N<sup>o</sup> 107 : Nicotin. hydrochl. 1 : 10 T. (Vergrößerung der Amplitude und Regulierung des Rhythmus), N<sup>o</sup> 106 : vor. S. XXVI, 9.

N<sup>o</sup> 109 : Nicotin. hydr. 1 : 100 T. (Vergrößerung der Amplitude. N<sup>o</sup> 108 : vor, N<sup>o</sup> 110 : nach. S. XXVI, 4.

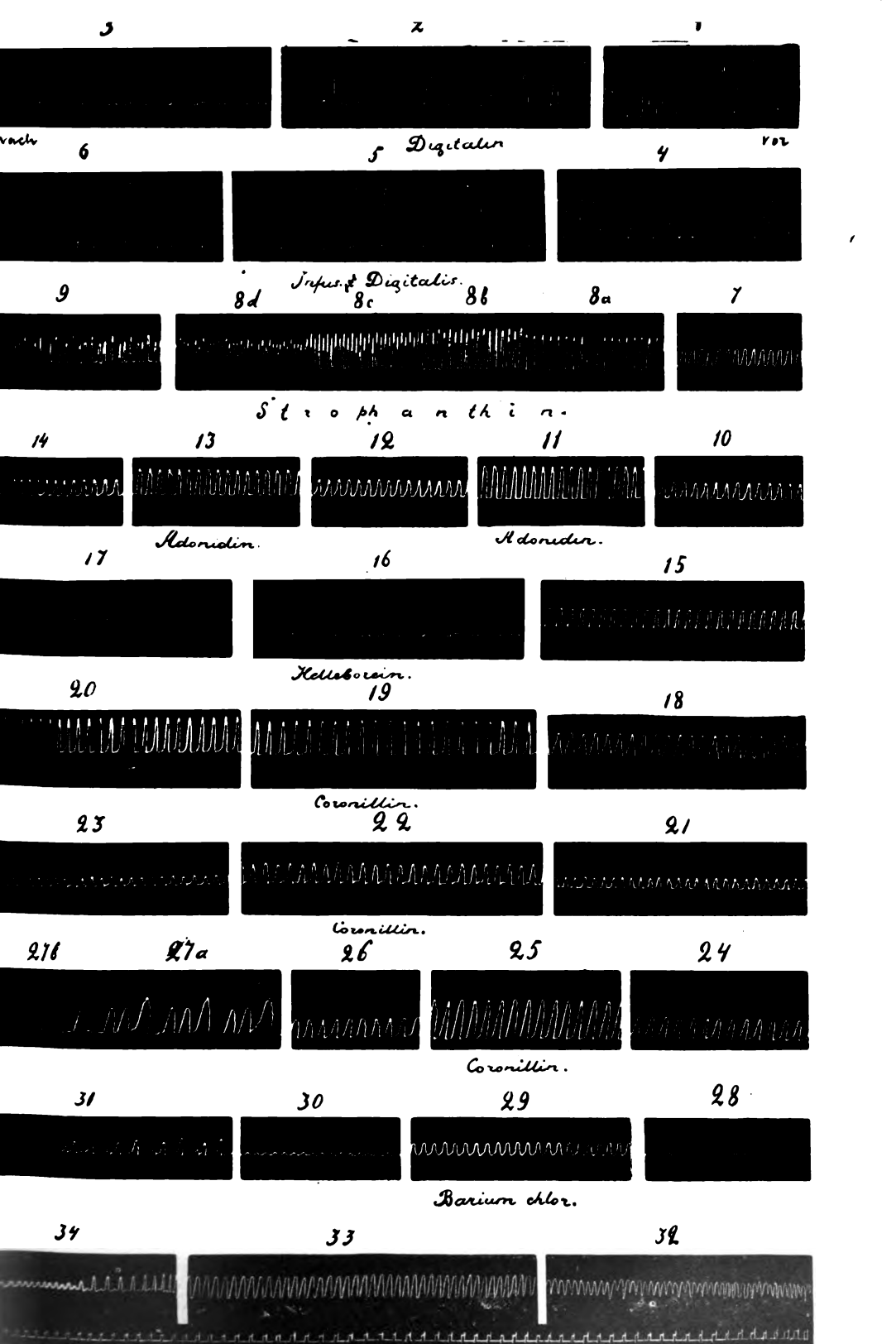
N<sup>o</sup> 112, a und b : Aconitin. h. 1 : 300 T. (Beschleunigung der P und Verkürzung der Amplitude), N<sup>o</sup> 111 : vor. S. XXVII, 7.

Alles, was ich hier die Möglichkeit hatte mitzuteilen, verdanke ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. ROBERT, welcher mir das Thema gab, mir alles für meine Arbeit Nötige zur unbeschränkten Verfügung stellte und mir in jeglicher Beziehung immer und mit der grössten Bereitwilligkeit behülflich war, wo er nur konnte, wofür ich ihm hiemit an dieser Stelle *meinen aufrichtigsten und tiefgefühltesten Dank ausspreche*. Herrn Professor Dr. LANGENDORFF danke ich in meinem und Prof. ROBERT'S Namen für vielfache Beihilfe namentlich bei der Herrichtung des Apparates und der Erlernung der Methodik.











37

36

35

*Dynamidon*

40

39b

39a

38

*Spermin*

43

42

41

*Spermin*

46

45

44

*Spermin*

49

48

47

*Spermin*

52

51

50

*Spermin*

57

56

55

54

53

*Spermin*

60

59

*Spermin*

58

*Solanum antidiphtheriticum*

66

65

64

63

62

61

*Yohimbin.*

*Yohimbin*

69

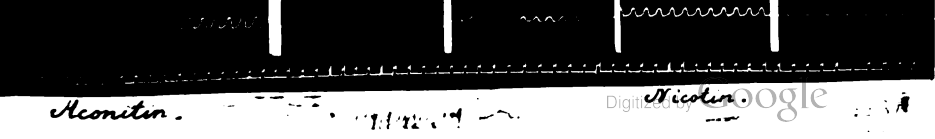
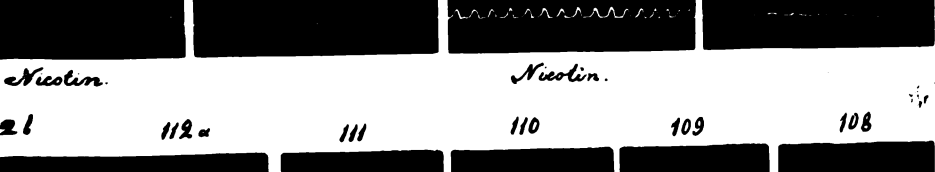
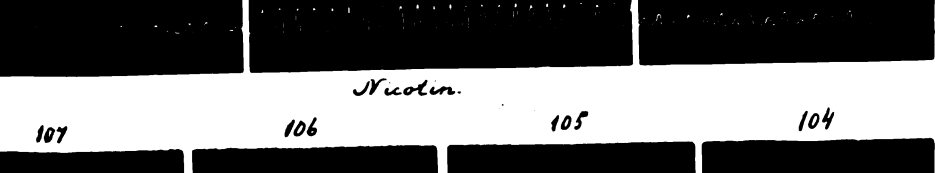
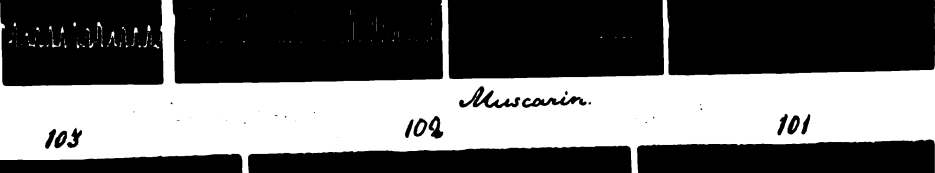
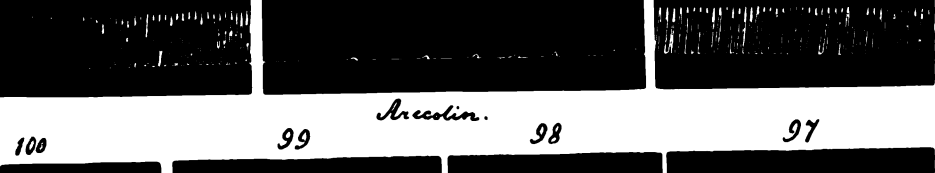
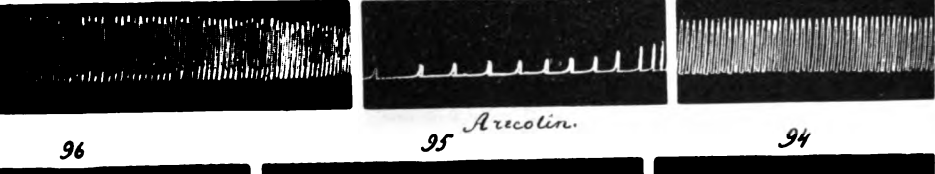
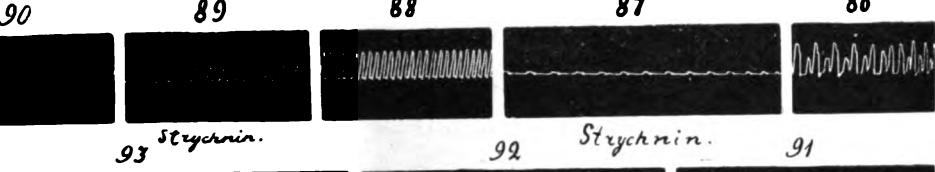
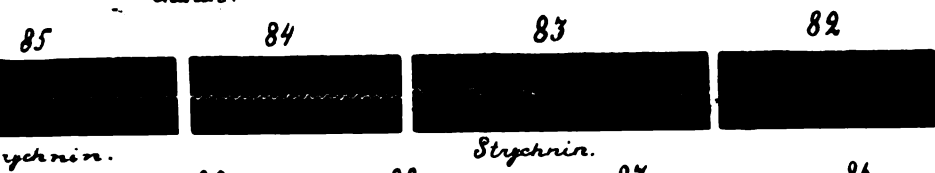
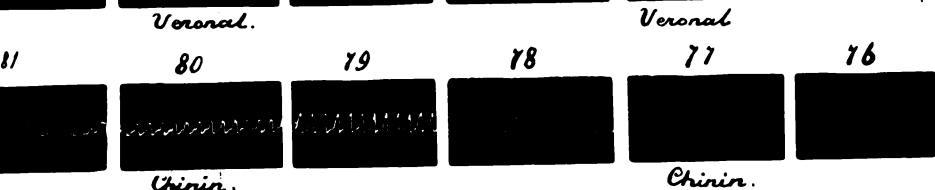
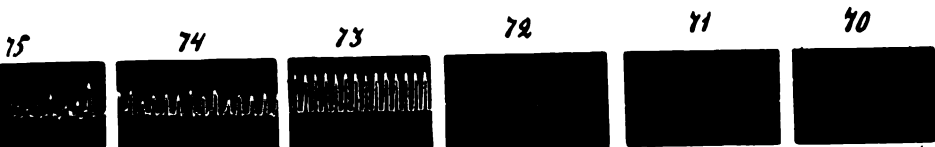
68

67

*Yohimbin.*









## Ueber die Einführung hypertotonischer Lösungen ins Blut

VON

N. USCHINSKY.

Es ist bekannt, dass der höhere Organismus eine chemische Beständigkeit des Mediums, in welchem seine Zellen leben, des Blutes und der Lymphe, zu bewahren bestrebt ist. Dasselbe gilt auch für molekulare Verhältnisse. In beiden Fällen spielen die Gewebe eine nicht unbedeutende Rolle. Bald nehmen sie Salze ein, bald scheiden sie dieselben wieder ins Blut aus und erhalten auf diese Weise die erwähnte Beständigkeit des letzteren.

Diese Fähigkeit der Gewebe erscheint um so merkwürdiger, wenn wir uns erinnern, dass überhaupt die Gewebe eine höhere molekuläre Konzentration als das Blut besitzen. Nach meinen Bestimmungen<sup>(1)</sup> ist die Gefrierpunktserniedrigung des Lebergewebes des Kaninchen 0,68—0,71°C., die des Nierengewebes 0,78°C.

Nach KRAUS<sup>(2)</sup> zeigt der Mäusepresssaft eine Gefrierpunktserniedrigung von 0,83°C. CASTAIGNE et RATHERY<sup>(3)</sup> haben gezeigt, dass eine NaCl-Lösung mit  $\Delta = 0,78^\circ\text{C}$ . dem Nierengewebe isotonisch ist. SABATTANI<sup>(4)</sup>

---

(1) Arbeiten d. russisch-Mediz.-Gesellschaft der Universit. Warschau. Bd. 13, 1901 (Russisch).

(2) Deut. Med. Wochenschr., No 14, 1903. Siehe auch FREDERICQ: *Cryoscopie des solides de l'organisme*. Bullet. de l'Acad. de Méd. de Belgique, XVI, 10.

(3) Arch. de Méd. expér. Septembre 1903.

(4) Journal de physiol., Nov. 1901 et Arch. ital. de biol., 1901.

Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. XV.

giebt noch niedrigere Ziffern für Gewebe; nichts desto weniger sind die Gewebe im Stande, nicht nur dem Blute den Ueberschuss ihrer Ionen abzugeben, sondern auch manchmal aus dem Blute Salze aufzunehmen; sie wirken in diesen Fällen wie eine elastische Feder, welche alle Stösse in der Sphäre der Molekularverhältnisse ausgleicht.

Als Beispiel führe ich folgende Beobachtungen an. Wir machten bei Kaninchen alle 2—3 Tage im Laufe von 2—3 Wochen Aderlässe; jedes Mal wurde dem Tiere ungefähr  $\frac{1}{6}$  des gesammten Blutes entzogen. Trotz der grossen Verdünnung des Blutes, welche aus dem Hämoglobingehalte zu ersehen war, änderte sich der Gefrierpunkt des Blutes nicht. Das osmotische Aequivalent des Blutes wurde hier sicherlich durch die Gewebe regulirt. Zum Beispiel:

Dat.	Gewicht des Kaninchens in gr.	Blutentnahme in c.c.	BEMERKUNGEN	$\Delta$ des Blutes
8/II 04	2150	25	mit 80 % Hb-Gehalt (nach GOWERS)	— 0,535°
10/II 04	2230	25		— 0,54°
12/II 04	1945	25		— 0,54°
15/II 04	1945	22	Krämpfe; 20 c.c. NaCl-Lösung mit $\Delta = -0,41^{\circ}\text{C}$ . eingeführt	— 0,54°
22/II 04	1660	22	Krämpfe; NaCl-Lösung	— 0,55°
26/II 04	1320	12	Hb-Gehalt 30 % nach GOWERS	— 0,551°

Herr Dr. FEDOROWITSCH hat in unserem Laboratorium Versuche angestellt, welche beweisen, dass gleich nach dem Aderlass der Gefrierpunkt des Blutes sinkt, der Verdünnung ungeachtet. (Die flüssigen Bestandteile des Blutes ergänzen sich ja, wie bekannt, früher als die festen.)

Nach deutlicher erscheint die Richtigkeit des Gesagten bei Einführung von anisotonischen Lösungen ins Blut, besonders bei gleichzeitiger Extirpation der Nieren.

So haben sich ACHARD et LOEPER<sup>(1)</sup> davon überzeugt, dass nach Injektion von destilliertem Wasser oder NaCl-Lösung mit  $\Delta = -0,4^{\circ}\text{C}$ . in das Blut von Kaninchen der Gefrierpunkt des Blutes bald zur Norm wiederkehrt, sogar bei Tieren mit unterbundenen *pedicula renum*. Dieselben Autoren haben früher<sup>(2)</sup> eine höchst interessante Beobachtung gemacht, dass, obschon nach NaCl-Einspritzung die chemische Analyse ein Vermehrung der Salzgehaltes im Blute zeigt, doch dessen

(1) Société de Biologie. 15 février 1902.

(2) Ibidem, 1901.

Gefrierpunktserniedrigung wenig verändert wird. Die Autoren suchen dies durch die Tätigkeit des Organismus, die Dissotiation der Salze zu regulieren, zu erklären. Im Jahre 1902 kam auch O. LOEWI<sup>(1)</sup> zu dem Schlusse, dass nicht alle Salze und Krystalloide sich im Organismus in freiem dissociationsfähigem Zustande befinden; ein aliquoter Teil derselben soll in Verbindung mit Kolloiden stehen und so keinen Anteil an osmotischen Prozessen haben.

Diese Ergebnisse bewogen mich einige Beobachtungen zu machen, um die molekularen Beziehungen zwischen Geweben und Blut kennen zu lernen. Ich habe starke anisotonische Lösungen von NaCl, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, Glukose, Rohrzucker, Harnstoff ins Blut injiziert, und alsdann  $\Delta$  der Gewebe und des Blutes genau bestimmt.

NaCl wurde in 10 % -Lösung und in Mengen von 2—2,4 gr. Salz pro Kilogr. Tier ins Blut injiziert. Andere Stoffe wurden, wie erwähnt, in dem 10 % NaCl isotonischen Lösungen gegeben, das heisst Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in 29 %, Glukose in 60 %, Rohrzucker in 115 %, Harnstoff in 10 % -Lösung.

Die Bestimmung des Gefrierpunktes der Gewebe bringt manche Schwierigkeiten mit sich und kann nur annähernd festgestellt werden. Das Organ von einem durch Aderlass und Gehirnstich getöteten Tiere wurde mit einer Scheere zerkleinert und möglichst schnell im Porzellanmörser zu einem gleichförmigen Brei zerrieben, sodass im Kryoskop das Umrühren ausgeführt werden konnte.

Die Resultate müssen gewiss cum grano salis genommen werden, indessen wir sind bis jetzt noch nicht im Besitze einer besseren Methodik. Ich beschäftige mich augenblicklich mit dieser Frage und hoffe bessere Resultate vielleicht mit dem Presssaft zu erhalten; diese vorliegende Arbeit ist aber mit der erwähnten Methodik ausgeführt worden.

### Einführung der NaCl-Lösung.

Die Resultate sind in Tafeln I und II dargestellt.

In allen Versuchen, an normalen Kaninchen und an solchen, deren Nieren extirpiert wurden, sehen wir ein merkliches Sinken des  $\Delta$  der Organe, besonders der Leber; während der Gefrierpunkt des Blutes mehr oder weniger schnell zur Norm zurückzukehren sucht. Bemerkenswert ist diese Erscheinung an Tieren nach Exstirpation der Nieren; hier sinkt  $\Delta$  der Leber viel bedeutender.

Im Darmkanal ist eine besonders grosse Anhäufung von Flüssigkeit

(1) Arch. f. experiment. Pathologie, Bd. 48.

nicht zu bemerken; dieselbe hat fast immer eine Gefrierpunktserniedrigung von  $0,71^{\circ}\text{C}.$ — $0,76^{\circ}\text{C}.$  Oft ist die Darmflüssigkeit grünlich gefärbt, was auf eine starke Gallenausscheidung hinweist.

### **Einführung der $\text{Na}_2\text{SO}_4$ Lösung.**

Eine 29 %  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ -Lösung verursacht keine bemerkenswerten Erscheinungen im Blute, selbst bei Dosen von 5,5—5,7 gr.  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  pro Kilogramm des Tieres.

Die Gefrierpunktserniedrigung der Leber ist hier kleiner als bei Eingabe von  $\text{NaCl}$ .

Im Darmkanal ist keine Anhäufung von Flüssigkeit zu bemerken; manchmal war es schwer, aus dem Dünndarm genügende Mengen Flüssigkeit für die kryoskopische Untersuchung zu sammeln. Das Peritoneum zeigt gleichfalls keinerlei Flüssigkeitsansammlung, auch nicht bei Tieren mit extirpierten Nieren. Man bekommt den Eindruck, dass die  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  Wirkung auf die Gefäße weniger schädlich ist als die des  $\text{NaCl}$ . Vergleiche Tafel II.

### **Einführung von Traubenzucker ins Blut.**

Bei Einführung einer 60 % Glukose-Lösung in Mengen von 12—15 gr. Glukose pro Kilogr. Kaninchen mit gesunden Nieren, wird eine grosse Masse des Zuckers in kurzer Zeit im Harn ausgeschieden, und das Tier bietet manchmal, ausser einer gewissen Schläfrigkeit, keine besonderen Erscheinungen dar. Bei Tieren, deren Nieren extirpiert wurden, erscheinen oft 1—1 1/2 Stunden nach der Einspritzung fibrilläre Zuckungen der Muskeln, welche bei Bewegungsversuchen in allgemeine Krämpfe übergehen.

Der kryoskopische Punkt des Blutes kehrt langsamer zur Norm als bei  $\text{NaCl}$ -Einspritzungen (wie es auch zu erwarten ist, wenn man die Molekülgrössen mit einander vergleicht).  $\Delta$  des Dündarminhaltes, welcher sich in mässigen Quantitäten ansammelt, schwankt zwischen  $0,69$ — $0,78^{\circ}\text{C}.$

Die Leber nimmt einen grossen Anteil an der Entfernung des Traubenzuckers aus dem Blute. Ihr Gefrierpunkt sinkt aber wenig, da die kristalloide Glukose in kolloides Glykogen übergeht, wovon ich mich durch mikroskopische Untersuchung überzeugt habe. Die Leber erscheint dabei mit Glykogen überfüllt. In den meisten Fällen konnte man bei auftretenden Krämpfen im Blute Azeton durch Abdestillieren mit  $\text{Ac. tartaricum}$  nachweisen. (Siehe Tafel IV.)

### Einführung von Rohrzucker ins Blut.

Die Einführung von 115 %-Lösung dieses Zuckers in Dosen bis 23 gr. pro Kilo wird von den Kaninchen leichter vertragen, als die der Glukose. In allen Geweben und Flüssigkeiten solcher Tiere konnte man nach einiger Zeit Glukose konstatieren. Das Kochen der Gewebe 3 Stunden nach Einführung des Rohrzuckers mit schwacher  $H_2SO_4$  bewirkte eine Erhöhung der Menge der Glukose.

Manchmal waren auch hier Muskelzuckungen zu sehen, welche aber nicht früher als 2 1/2—3 1/2 Stunden nach der Zuckereinführung zum Vorschein kamen.

Die kryoskopischen Ergebnisse unterscheiden sich wenig von denen bei Glukoseeinspritzung. In der Leber konnte man mikroskopisch immer grosse Quantitäten von Glykogen wahrnehmen. (Tafel III.)

### Einführung von Harnstoff.

Die 10 %-ige Harnstofflösung wurde in Mengen bis zu 2—3 gr. Harnstoff pro Kilo Tier injiziert. 1 1/2 Stunden nach Einführung erscheinen heftige Krämpfe, Opistotonus, Koma und Tod. Im Beispiele der Tafel IV war 1 1/2 Stunden nach Einspritzung 0,7 % Harnstoff im Blute, im Inhalte des Dünndarmes 1,3 % nachweisbar,  $\Delta$  der Leber ist bis auf  $-0,82^\circ C$ . gesunken.

Aus den angeführten Experimenten ergibt sich, dass auch nach Extirpation der Nieren die eingespritzten Stoffe nicht im Blute bleiben, sondern dass sie von gewissen Organen: Leber, Muskeln, aufgenommen und teilweise auch ins Darmlumen ausgeschieden werden. Die Salze bilden dabei wahrscheinlich eine Verbindung mit Kolloiden, wie es ACHARD und LOEPER für NaCl, OTTO LOEWI für Phosphate gesehen haben; Kohlehydrate gehen in Kolloide über. Es werden also vom Organismus alle Mittel in Tätigkeit gesetzt, um den osmotischen Druck des Blutes zu regulieren.

Zum Schlusse seien einige Bemerkungen über die Bedingungen der Ausscheidung des grossen NaCl-Mengen durch die normale Niere gestattet. Bald nach Einführung wird das gesammte eingeführte Salz ausgeschieden, und in manchen Fällen wird sogar eine grössere Quantität NaCl, durch den Urin eliminiert als eingeführt worden war.

Die kryoskopische und chemische Analyse des Harnes zeigt, dass bei weitem nicht die gesammte Menge von NaCl, welches nach MOHR oder VOLHARD bestimmt werden kann, als solches ausgeschieden wird. Es

erscheint vielmehr ein Teil davon in dissoziierter Form an irgend eine Substanz gebunden.

$\Delta$  (Gefrierpunkt) und  $\kappa$  (Leitungsvermögen des Harnes) ändern sich nicht parallel mit dem Gehalt an NaCl, wie dies aus Tabelle IV. ersichtlich ist. Bei 2,6 % NaCl-Gehalt war  $\Delta$  des Harnes =  $-0,91^{\circ}\text{C}$ ., also höher als es zu erwarten wäre, wenn der Harn nichts ausser NaCl enthielte. 1 % NaCl gefriert bei  $-0,605^{\circ}\text{C}$ .; 2,6 % bei  $-1,56^{\circ}\text{C}$ .; und unser Harn mit 2,6 % NaCl gefriert bei  $0,91^{\circ}\text{C}$ .! Weiter,  $\kappa$  desselben Harns mit 2,6 % NaCl ist gleich  $227 \times 10^{-4}$ ;  $\kappa$  des Harns mit 0,8 % NaCl =  $29 \times 10^{-4}$ . Das Leitungsvermögen aber der 2,6 % NaCl ist gleich  $368 \times 10^{-4}$ ; der der 0,8 % NaCl-Lösung  $128 \times 10^{-4}$ . (Unmittelbare Bestimmung und Berechnung nach Kohlrausch und Hohlborn.)

Bis jetzt ist es mir nicht gelungen den Zustand, in welchem sich das NaCl befindet, zu bestimmen. Bei der Titration mit Silbernitrat wird das gesammte Cl ausgefällt. Beim Sieden bleibt die NaCl-Verbindung ungestört, da Sieden sehr wenig  $\Delta$  und  $\kappa$  des Harnes ändert. Und endlich, Verdünnung (siehe Rubrik  $\frac{\kappa_{\infty}}{\kappa}$  der Tafel IV) hat auch keine besondere Wirkung.  $\frac{\kappa_{\infty}}{\kappa}$  ist hier gleich 1,5–1,65; für NaCl-Lösungen aber ungefähr 1,9. Also in unserem Falle bekamen wir keine volle Dissotiation des NaCl. N-Bestimmungen zeigen nur eine unbedeutende Vergrößerung der N-Ausscheidung.



TAFEL I.

Gewicht des Kaninchens	Menge der eingeführten 10% NaCl- Lösung in c.c.	NaCl pro Kilo	Menge des Harnes	NaCl im Harno	GEFRIERPUNKTSERNIEDRIGUNG ( $\Delta$ )						Zeit zwischen Einspritzung d. NaCl und Bestimmung
					Harn	Blut	Leber	Niere	Muskel	Gehirn	
1900	Normales Tier				-1.89	0.54	0.68	0.79	—	—	—
1950					—	0.55	0.66	0.78	—	—	—
1900					—	0.545	0.69	0.785	—	—	—
2015					—	0.54	0.68	0.79	—	—	—
2600					Zu falliger Tod durch Ader- lass.	—	0.56	0.75	0.88	—	0.68

## Einspritzung von 10 % NaCl einem Tiere mit gesunden Nieren.

2250	15	0.7	70	—	1.66	0.545	0.85 (?)	0.87	—	—	1 Stunde
2475	23	0.9	30	—	1.94	0.55	0.71	0.94	—	—	3 Stunden
2100	20	0.95	—	—	1.11	0.61	—	0.94	—	—	1 1/2 St.
3280	37	1.2	120	—	1.15	0.60	0.85	0.84	0.89	—	1 1/2 St.
2580	40	1.6	—	—	—	0.68	0.82	0.85	0.91	—	15 Minut.
1920	30	1.5	135	3.38	1.64	0.63	0.80	0.92	—	0.80	3 Stunden
2080	40	2.0	—	—	1.00	0.68	0.87	0.91	0.89	—	1/2 Stunde
1880	37	2.0	140	3.27	—	0.64	0.75	0.83	—	—	1/2 Stunde
2575	50	2.0	125	5.04	—	0.59	0.78	0.93	—	0.67	20 St.
2090	40	2.0	210	6.06	1.35	0.56	0.73	0.86	—	—	20 St.
1770	40	2.2	140	3.0	1.04	0.72	0.84	0.90	—	0.82	2 1/2 St.
2580	62	2.5	190	6.0	1.25	0.74	1.02	1.03	—	0.84	3 Stunden
2080	55	2.5	200	—	1.15	0.77	1.04	0.91	0.95	—	2 Stunden
2180	60	3.0	80	—	1.09	0.77	0.99	0.89	0.99	—	2 Stunden

TAFEL II.

Gewicht des Kaninchens	Menge dereingeführten 10% NaCl- Lösung	NaCl pro Kilo	GEFRIERPUNKT ( $\Delta$ )					Zeit
			Blut	Leber	Niere	Flüssigkeit im Peritoneum	Flüssigkeit aus d. Dünndarme	

## Einführung v. 10 % NaCl u. Unterbindung d. Ureteren.

2030	40	2.0	0.72	1.08	0.82	—	0.76	3 St.
2060	30	1.5	0.68	0.88	0.73	0.71	0.64	24 St.
2220	44	2.0	0.715	0.76	0.75	—	—	22 St.
2050	30	1.5	0.63	1.05	0.72	0.63	0.67	2 1/2 St

## Einführung v. 10 % NaCl u. Extirpation d. Nieren.

1520	2.25	1.5	0.71	0.77	—	—	0.76	23 St.
1800	36.0	2.0	0.69	0.95	—	0.68	0.73	3 1/4 St.

## 20 % NaCl

2550	25	2.0	0.73	1.07	—	—	0.86	1 3/4 St.	NaCl im Dünndarme ungefähr 0,86 %. $\Delta$ d. Blutes unmittelbar nach der Einspritz. = 0,88°C; NaCl im Blute am Ende des ver- suches 1,012 %.
2400	24	2.0	0.77	1.01	—	—	0.81	2 1/2 St.	

Einführung d. 29 % Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; Extirpation der Nieren.

1970	40	5.3	0.63	0.83	—	—	0.65	3 3/4 St.
1800	36	2.0	0.57	0.67	—	—	0.61	2 1/2 St.
2920	60	2.0	0.60	0.67	—	—	0.56	3 St.
2520	62	2.5	0.58	0.72	—	—	0.61	3 St.

TAFEL III.

Gewicht des Kaninchens	Menge der eingeführten Lösung	Zucker pro Kilo	(Δ)					Zeit	
			Blut	Leber	Niere	Flüssigkeit im Peritoneum	Dünndarm		
Einführung de 60 % Glukoselösung.									
1650	40	14	0.85	0.83	—	—	0.79	1 St.	Extirpat. beider Nieren.
2130	42	12	0.58	—	—	—	—	3 St.	Nieren gesund; nachher Extirpat. d. Nieren. Hämoglobin vor Einspritzung 68 %; 23 Stunden später 58 % n. GOWERS.
das- selbe Tier									
1926	40	12	0.73	0.85	—	0.76	—	1 1/2 St.	Krämpfe. Azeton im Blute.
2240	44	12	0.72	0.82	—	0.76	0.75	1 1/2 St.	Extirpat. der Nieren Krämpfe. Azeton im Blute.
1830	36	12	0.72	0.82	—	0.75	—	2 St.	Extirpat. der Nieren Azeton im Blute.
2600	52	12	0.67	0.81	—	0.70	0.62	3 St.	Extirpat. der Nieren. Keine Krämpfe; kein Azeton
1690	35	11.8	0.52	0.75	—	0.55	0.57	4 1/2 St.	Extirpat. der Nieren keine Krämpfe; kein Azeton.
2120	54	14	0.70	—	—	0.71	0.69	2 1/2 St.	Extirpat. der Nieren keine Krämpfe; Azeton in Spuren.

## Einführung de 115 % Rohrzuckerlösung.

2020	40	23	0.69	0.98	—	—	0.77	3 St.	Extirpat. der Nieren.
------	----	----	------	------	---	---	------	-------	-----------------------

## Einführung de 10 % Harnstofflösung; Extirpat. der Nieren.

1925	40	3	0.70	0.82	—	—	0.71	1 1/2 St.	Sehr starke Krämpfe; Harnstoff im Dünndarm 1,3 %; im Blute 0,68 %.
------	----	---	------	------	---	---	------	-----------	--

TAFEL IV.

Tag u. Monat	Gewicht des Kaninchens	% NaCl im Harn	$\Delta$ d. Harnes ( $\Delta$ u.)	$\frac{\Delta u}{\Delta NaCl}$	$\frac{\times 10^4}{250}$	$\frac{\times 80}{25}$	
10/XI 03	2660	0.95	1.60	3	161	1.64	11/XI, 45 c.c. 10 % NaCl ins Blut eingespritzt.
12/XI	2650	2.6	0.91	0.58	227	—	
14/XI	—	0.6	1.88	5.0	213	—	
15/XI	—	0.8	2.26	4.7	229	1.75	
20/XI	—	0.88	2.63	5.0	200	2.26	
21/XI	2655	2.86	1.70	1.0	298	1.65	
22/XI	—	0.67	1.71	4.3	147	1.92	
25/XI	—	1.18	2.85	4.7	225	—	
29/XI	2670	1.2	2.58	3.6	216	1.94	2/XII, 45 c.c. 10 % NaCl ins Blut.
2/XII	—	0.9	—	—	—	—	
3/XII	—	2.5	1.29	0.86	275	1.49	
4/XII	2630	2.20	3.13	2.37	235	1.66	
5/XII	—	0.72	2.03	4.74	127	1.55	
6/XII	—	1.0	2.82	4.7	312	1.9	

## Anderes Tier.

6/XII	2160	1.4	2.87	3.42	—	—	8/XII, 40 c.c. 10 % NaCl ins Blut.
8/XII	—	—	—	—	—	—	
9/XII	2200	2.3	2.14	1.6	344	1.43	
10/XII	2200	0.27	1.07	6.6	167	1.32	
11/XII	—	0.34	1.31	6.5	168	1.43	
12/XII	—	0.28	—	—	197	—	

## Sul meccanismo dell'azione ematogena dei metalli pesanti

*Nota preventiva*

DEL

PROF. F. A. FODERÁ.

Sulla questione dell'assorbimento del ferro medicinale non credo debba farsi luogo più oltre a discussioni : i fatti positivi sono ormai così numerosi, sono stati con tanta diligenza raccolti, e vagliati con tanto acume di critica, che a parer mio non lasciano alcun dubbio.

Le ricerche del Prof. CERVELLO poi hanno dimostrata oziosa qualunque distinzione fra i preparati ferruginosi, mettendo in evidenza il fatto, di importanza capitale per la farmacologia del ferro, che cioè qualunque sia la forma che riveste il preparato marziale, esso finisce sempre col subire le medesime vicende nell'organismo, finisce perciò col presentarsi all'assorbimento sotto unica forma.

Quello che è ancora oggetto di discussione è il modo con cui si svolge l'azione medicatrice del ferro.

Alla dottrina più antica, secondo cui il ferro somministrato andrebbe a fissarsi direttamente nel sangue, nessuno più sottoscriverebbe : a parte le tante obiezioni che si possono muoverle contro, sta il fatto, anche questo illustrato dal Prof. CERVELLO, che il potere ematogeno non è proprietà esclusiva del ferro, come per tanto tempo fu ammesso, ma invece caratteristica comune dell'azione dei metalli pesanti, e possiamo aggiungere anche dei metalli nobili, dietro quanto potei rilevare nelle mie esperienze col tachiolo.

Io mi dispenso dal lusso di una facile erudizione sulle varie teorie che si sono immaginate per spiegare l'azione del ferro: ricordo soltanto che la stessa teoria del BUNGE, così seducente e, dal punto di vista dei fatti terapeutici, così ingegnosa, se dà agio a spiegare anche i benefici effetti che si possono trarre in clinica dagli altri metalli pesanti, perde, almeno in gran parte, il suo valore dinanzi ad una constatazione sperimentale, quella cioè che il potere ematogeno del ferro e degli altri metalli si pone in evidenza anche negli animali perfettamente normali e tenuti ad alimentazione ordinaria.

D'altra parte è giustizia ricordare che già gli antichi, osservatori sagacissimi, attribuivano al ferro un'azione tonica generale ed eccitante della digestione; e questa opinione fece ai suoi tempi risorgere in Francia CLAUDIO BERNARD, dimostrando che i ferruginosi agiscono principalmente sul tubo digestivo come eccitanti, eupeptici. Ricordo anche l'opinione dello HOFMANN, secondo cui il ferro sarebbe uno stimolante della funzione ematopoietica della midolla delle ossa, e le classiche recenti ricerche del DASTRE sulla funzione marziale del fegato.

Ricordo finalmente che già da molto tempo è nota la funzione chimica del ferro come agente di ossidazione o di combustione, tanto nelle combustioni organiche che si avverano al di fuori, quanto in quelle che hanno luogo nell'essere vivente.

I progressi della Fisico-chimica hanno posto in rilievo che i metalli colloidali (oro, palladio, argento, platino) e le soluzioni dei sali metallici (sali di ferro, di manganese ecc.) si possono considerare come delle vere ossidasi artificiali.

In fisiologia è fatto ormai noto che tanto le ossidasi propriamente dette (ossidasi del lievito di birra, dei sieri terapeutici ecc.), quanto le cosiddette ossidasi artificiali (sali di ferro, tachiolo secondo alcune mie ricerche inedite) attivano gli scambi organici in modo assai intenso, determinando un'ossidazione perfetta; si ha notevole aumento nella produzione di urea, di acido urico, comparsa di una quantità crescente di indossile urinario ecc.

Anche qui mi dispenso dalle citazioni, trattandosi di studi recentissimi, e certamente noti a tutti i cultori di biologia.

Nel corso delle mie esperienze sulla funzione antidotica dell'ossigeno attivo, sorse in me l'idea che il potere ematogeno dei metalli pesanti, considerato come uno degli indici della azione biologica di questi agenti, possa trovare una spiegazione facile e naturale sulla base dei fatti dimostrati dalla fisico-chimica, e di quelli rilevati dall'esperienza fisiologica.

Mi proposi pertanto di vedere se con la somministrazione delle ossidasi

si riesca a determinare un aumento del contenuto di emoglobina del sangue, così come lo si ottiene dietro l'uso dei preparati dei metalli pesanti.

Espongo in questa nota i risultati delle esperienze fatte con l'epatocatalasi, col siero antidifterico e col siero antitetanico; alcuni animali vennero tenuti come controllo, e di questi una parte lasciati senza alcun farmaco, altri trattati con tachiolo, di cui già nell'anno decorso ebbi occasione di rilevare l'alto potere ematogeno.

Le ricerche furono fatte sui conigli, tenuti ad alimentazione di crusca ed erba *ad libitum*.

Le determinazioni emometriche vennero praticate con l'emometro del FLEISCHL, facendo sempre uso della stessa emopipetta; il sangue per l'esame veniva preso dall'orecchio.

In una prima serie di ricerche posi in esperimento 8 coniglietti albini, di tre mesi d'età, e che mi fu assicurato provenire tutti dalla stessa covata. Li divisi in 4 gruppi, ciascuno di 2 animali: i coniglietti del primo gruppo vennero lasciati senza alcun farmaco, quelli del secondo vennero tenuti prima per 5 giorni a regime normale e poi per altri 5 giorni consecutivi ricevettero ogni giorno c.c. 1 di siero antidifterico per iniezione ipodermica; quelli del 3° gruppo dopo i primi 5 giorni di osservazione ricevettero per altri 5 giorni consecutivi c.c. 1 ogni giorno di liquido epatocatalasico (1); quelli del 4° gruppo, dopo lo stesso periodo di osservazione, vennero iniettati per 5 giorni consecutivi con c.c. 10 di soluzione al millesimo di tachiolo.

Tutti i coniglietti vennero pesati al 1°, 2° e 5° giorno del primo periodo di esperienza, e negli stessi giorni si praticarono le determinazioni emometriche; poi al 7° ed al 10° giorno (periodo di somministrazione del farmaco o periodo di controllo).

Disgraziatamente questi coniglietti erano infetti di coccidiosi: pertanto le esperienze vanno, nei loro risultati, apprezzate in modo comparativo e non assoluto.

In una seconda serie di ricerche sperimentai su 4 conigli adulti, che tenevo già da tempo in laboratorio, e che sono stati e sono sempre perfettamente sani: di questi uno non ricevette alcun farmaco, due furono iniettati con siero antitetanico, uno con tachiolo. Anche qui l'esperienza fu divisa in 2 periodi; nel primo, di 5 giorni (periodo normale), i conigli furono pesati al 1°, 3° e 5° giorno, e nello stesso tempo si praticarono le

---

(1) Vedi il mio lavoro « Nuove ricerche sulla funzione antidotica dell'ossigeno attivo ».

determinazioni emometriche; nel secondo periodo, anch'esso di 5 giorni (somministrazione dei farmaci), i conigli furono ripesati al 7° ed al 10° giorno, e in pari tempo si procedette all'esame del sangue.

Ecco ora i protocolli delle esperienze.

### I. SERIE.

#### A) Coniglietto albino di gr. 1149.

Giorno di esperienza	Peso dell'animale in gr.	Grado emometrico	Osservazioni
1°	1149	62	Lasciato senza alcun farmaco per tutta l'esperienza.
3°	1157	58	
5°	1182	57	
7°	1163	54	
10°	1170	51	Alla sera del 10° giorno si sacrificò l'animale per altra esperienza; si accertò che era affetto da coccidiosi.

#### B) Coniglietto albino di gr. 1057.

1°	1057	58	Lasciato senza alcun farmaco.
3°	1062	57	L'animale mostrasi molto abbattuto. Vien trovato al mattino morto nella gabbia: alla necropsopia si accerta coccidiosi epatica assai progredita.
5°	1001	43	
7°	—	—	

#### Siero antidifterico.

#### c) Coniglietto di gr. 1175.

1°	1175	60	Periodo normale.
3°	1265	56	» »
5°	1275	57	» »
6°	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di siero antidifterico.
7°	1273	59	Anche questo animale, sacrificato un giorno dopo, fu riscontrato affetto da coccidiosi.
10°	1292	»	

#### d) Coniglietto di gr. 1128.

1°	1128	56	Periodo normale.
3°	1122	55	» »
5°	1103	53	» »
6°	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di siero antidifterico.
7°	1141	57	Tre giorni dopo la fine dell'esperienza il coniglio cominciò a rifiutare il cibo e al 6° giorno morì. Alla necropsopia si riscontrò affetto pure da coccidiosi.
10°	1149	59	



**Liquido epatocatalasico.**

E) Coniglietto di gr. 1285.

Giorno di esperienza	Peso dell'animale in gr.	Grado emometrico	Osservazioni
1°	1285	55	Periodo normale.
3°	1282	»	
5°	1290	56	
6°	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di liquido epatocatalasico.
7°	1362	59	
10°	1390	»	Finito il periodo di esperienza, l'animale fu sacrificato per altra ricerca: anch'esso era affetto da coccidiosi, come si riscontrò alla necropsopia.

F) Coniglietto di gr. 1282.

1°	1282	56	Periodo normale.
3°	1321	»	» »
5°	1344	55	» »
6°	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di liquido epatocatalasico.
7°	1391	61	
10°	1394	67	Il coniglio stette bene anche nei giorni consecutivi alla ricerca. Alla necropsopia del coniglio, sacrificato in seguito, si riscontrò la presenza di pochi bernoccoli sulla superficie del fegato.

**Tachiolo.**

G) Coniglietto di gr. 1237.

1°	1237	54	Periodo normale.
3°	1249	55	
5°	1265	»	
6°	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di tachiolo.
7°	1269	63	
10°	1285	67	Anche nei giorni successivi alla ricerca l'animale si mostrò sano. Alla necropsopia dell'animale, sacrificato in seguito ad altra esperienza, non si rilevò alcuna alterazione morbosa.

## H) Coniglio di gr. 1200.

Giorno di esperienza	Peso dell'animale in gr.	Grado emometrico	Osservazioni
1°	1200	55	Periodo normale
3°	1127	53	
5°	1010	48	
6°	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di tachiolo.
7°	1080	51	Il coniglio è più vispo; mangia con più avidità.
10°	1096	56	Dopo 3 giorni da che fu sospesa l'esperienza il coniglio tornò ad essere pigro, disappetente, e dopo al ri 4 giorni fu trovato morto. Anch'esso fu riscontrato affetto da coccidiosi.

## II. SERIE.

A<sup>1</sup>) Coniglio di gr. 2158.

Giorno di esperienza	Peso dell'animale in gr.	Grado emometrico	Osservazioni
1°	2158	59	Lasciato senza alcun farmaco per tutta l'esperienza.
3°	2145	58	
5°	2143	»	
7°	2165	59	
10°	2171	»	

**Siero antitetanico.**B<sup>1</sup>) Coniglio di gr. 2055.

Giorno di esperienza	Peso dell'animale in gr.	Grado emometrico	Osservazioni
1°	2055	58	Periodo normale.
3°	2103	57	
5°	2161	59	
6°	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di siero antitetanico.
7°	2183	65	
10°	2220	69	

C<sup>1</sup>) Coniglio di gr. 2535.

Giorno di esperienza	Peso dell'animale in gr.	Grado emometrico	Osservazioni
1°	2535	62	Periodo normale.
3°	2497	»	
5°	2512	61	
6°	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di siero antitetanico.
7°	2576	67	
10°	2590	73	

**Tachiolo.**

d<sup>1</sup>) Coniglio di gr. 2164.

Giorno di esperienza	Peso dell'animale in gr.	Grado emometrico	Osservazioni
1 <sup>o</sup>	2164	61	Periodo normale.
3 <sup>o</sup>	2173	»	» »
5 <sup>o</sup>	2169	60	» »
6 <sup>o</sup>	—	—	Si cominciano le iniezioni giornaliere di tachiolo.
7 <sup>o</sup>	2186	67	
10 <sup>o</sup>	2243	74	

In questi conigli della II Serie, dopo sospese le iniezioni dei farmaci, ripetei per alcuni giorni consecutivi le determinazioni emometriche. Costatai sempre che nei primi 2 giorni si mantenne il grado emometrico, che si era raggiunto, pressochè immutato; poi si abbassò nuovamente fino a ritornare al normale, il che si verificò fra il 4<sup>o</sup> ed il 6<sup>o</sup> giorno dalla cessazione delle iniezioni.

I risultati delle esperienze della II Serie non hanno bisogno di alcun commento; si rileva subito come il siero antitetanico abbia agito nello stesso senso del tachiolo, determinando cioè un rapido e notevole aumento del grado emometrico, che ritorna poi al normale, cessate le iniezioni, nell'uguale periodo di tempo e con le medesime modalità.

Quelli della I Serie appaiono anch'essi abbastanza significativi: i conigli, che si dimostrarono affetti da coccidiosi, se non presentarono, sotto l'influenza dei farmaci adoperati, aumento del grado emometrico, risentirono nondimeno notevole vantaggio dalle iniezioni. Mentre infatti nei conigli lasciati senza alcun farmaco le determinazioni rivelarono un progressivo abbassamento del contenuto di emoglobina del sangue, questa si mantenne al suo valore primitivo, od anche si accrebbe leggermente, in quelli iniettati; dippiù i conigli iniettati offrono una resistenza maggiore all'infezione.

Nei conigli F e G poi, che erano sani (in F alla necropsopia si notò solo la presenza di scarsi bernoccoli sulla superficie del fegato, accennanti ad una infezione coccidica regressa, o per lo meno non confermata) si ottenne, nell'uno con l'epatocatalasi, nell'altro col tachiolo, aumento rilevante del contenuto di emoglobina del sangue.

Le ossidasi dunque, io posso concludere, posseggono lo stesso potere ematogeno del tachiolo e dei metalli pesanti in generale: e questa azione si manifesta con le stesse modalità (rapido aumento; breve durata dell'aumento raggiunto dopo cessata la somministrazione).

Io credo che queste mie ricerche additino una via sicura per l'interpretazione del meccanismo con cui si determina l'azione ematogena dei metalli pesanti : è l'ossigeno attivo che nell'un caso e nell'altro appare come la causa del fenomeno.

In questo studio io mi propongo di insistere con altre esperienze, perchè ritengo che in questa via si potranno acquisire alla scienza fatti di capitale importanza.

*Camerino, maggio 1905.*

Comparaison entre l'action hémolytique et la toxicité du sérum d'anguille  
chez la marmotte (*Arctomys Marmota*)

PAR

L. CAMUS ET E. GLEY.

Nous avons montré, il y a quelques années<sup>(1)</sup>, la grandeur du pouvoir hémolytique du sérum d'anguille; chez quelques espèces animales cependant, les hématies possèdent une résistance naturelle assez grande à cette action<sup>(2)</sup>; nous avons spécialement étudié celle des hématies du hérisson.

Il était intéressant de rechercher si d'autres animaux hibernants présenteraient la même immunité. Nous avons fait cette étude sur la marmotte des Alpes.

Nous avons éprouvé la résistance des globules de cet animal par le procédé qui nous a toujours servi dans nos recherches antérieures (méthode de l'isotonie [HAMBURGER], procédé de Mosso-VIOLA). Nous avons employé soit le sang en nature, obtenu par ponction du cœur, soit les globules isolés de ce sang par la centrifugation et lavés quatre fois de suite dans l'eau salée hypertonique.

Tous les animaux sur lesquels nous avons expérimenté étaient à l'état de veille, s'alimentant très bien et en parfaite santé.

---

(1) L. CAMUS et E. GLEY : Comptes-rendus de l'Acad. des sc., 31 janv. 1898, p. 428 et Arch. intern. de pharmacodynamie, V, p. 247—305; 1898.

(2) L. CAMUS et E. GLEY : Comptes-rendus de l'Acad. des sc., 24 juillet 1899, p. 231 et Ann. de l'Institut Pasteur, XIII, p. 779—787; 1899.

## I.

Nous n'avons pas connaissance qu'il ait été fait avec le sang de la marmotte des déterminations de la résistance globulaire dans les solutions de chlorure de sodium de concentrations diverses. Nous avons donc dû procéder à ces déterminations. Nous avons trouvé que l'hémoglobine ne commence à diffuser que dans la solution à 0,50 - 0,53 ‰. Nous avons même observé un sang pour lequel il n'y avait un commencement de diffusion que dans une solution à 0,46 ‰. Voici deux de nos expériences. Les autres seront relatées dans la suite de ce travail, conjointement avec les expériences d'hémolyse, auxquelles elles servaient de témoins.

**Expérience I.**

Marmotte ♂, 3050 gr. Dans cette expérience on a étudié comparativement la résistance des globules lavés et celle du sang total. Dans ce but nous avons, d'une part, fait tomber du sang du cœur dans une série de solutions de NaCl de concentration variable, et, d'autre part, dans une série de solutions semblables, des globules lavés d'abord trois fois avec une solution de NaCl à 9 ‰, puis une quatrième fois avec une solution à 6 ‰. Observés 24 heures après, les tubes analogues de chaque série 1 et 1' ne présentaient aucune différence.

	Titre des solutions en NaCl	
Tubes N° 1 et N° 1'	0,60 ‰	} pas de diffusion.
» N° 2 et N° 2'	0,57 ‰	
» N° 3 et N° 3'	0,53 ‰	diffusion extrêmement faible.
» N° 4 et N° 4'	0,50 ‰	» très faible.
» N° 5 et N° 5'	0,47 ‰	» nette, encore des globules non détruits.
» N° 6 et N° 6'	0,44 ‰	» plus marquée, » »

**Expérience II.**

Marmotte ♀, 1880 gr. On fait tomber dans une série de tubes renfermant une solution de NaCl à des titres divers, une goutte de sang du cœur.

Titre de la solution de NaCl	
0,66 ‰	} pas de diffusion.
0,63 »	
0,59 »	
0,56 »	
0,53 »	
0,50 »	
0,46 »	diffusion très légère.
0,43 »	» » »

On voit donc par ces expériences et on verra aussi par celles qui suivront que les hématies de la marmotte ne laissent pas aisément diffuser leur hémoglobine, même dans des solutions salines faibles. Nous pouvons par conséquent considérer les dilutions à 0,60 comme suffisantes pour d.

études d'hémolyse. Ce sont celles que nous avons employés dans les recherches dont nous allons donner les résultats. Nous avons cependant fait quelques expériences avec des dilutions à 0,56 %, justement pour obtenir les conditions les plus favorables à l'action globulicide du sérum hétérogène.

**II.**

Les globules rouges de la marmotte sont, comme ceux du hérisson, très résistants au sérum d'anguille. Il faut des doses de ce sérum comprises entre 1/50 et 1/20 pour que l'hémoglobine diffuse légèrement, au bout de 15 à 24 heures. Les tableaux ci-dessous le prouvent suffisamment.

**Expérience III.**

Cette expérience préliminaire a été faite pour comparer l'action du sérum d'anguille sur le sang du lapin à son action sur le sang de marmotte.

Lapin ♀, 4250 gr. (a accouché le lendemain de 7 à 8 petits, tous mort-nés). On fait tomber une goutte du sang du cœur dans la série des tubes ci-dessous contenant une solution de NaCl à 0,66 % et du sérum d'anguille à des titres variant de un centième à deux millièmes.

Titre de la solution de NaCl	Titre de la solution en sérum d'anguille	
0,66 %	1 p. 100	} Diffusion dans tous les tubes après 24 heures.
»	1 p. 200	
»	1 p. 400	
»	1 p. 500	
»	1 p. 800	
»	1 p. 1000	
»	1 p. 2000	} Pas de diffusion.
0,66 %	Tube témoin	

Marmotte ♀, 1830 gr., complètement éveillée et mangeant régulièrement tous les jours. On fait tomber une goutte de sang du cœur dans une série de tubes identiques à celle employée dans l'expérience ci-dessus.

Vingt quatre heures après on constate qu'il n'y a trace d'hémolyse dans aucun des tubes.

L'anguille qui a servi pour ces expériences pesait 550 gr. et la saignée qui avait été de 6,3 c.c. a fourni 3 c.c. d'un sérum légèrement bleuté.

**Expérience IV.**

Même animal que celui de l'expér. II.

La résistance des globules de cette marmotte au sérum d'anguille a été éprouvée avec les solutions suivantes :

Titre de la solution de NaCl	Titre de la solution en sérum d'anguille	
0,66 %	1 p. 10	} très légère diffusion après 24 h.
»	1 p. 20	
»	1 p. 40	} pas de diffusion après 24 h.
»	1 p. 80	

**Expérience V.**

Marmotte ♂, 2525 gr. On recherche simultanément avec le sang du cœur la résistance globulaire pour des solutions de NaCl de titres divers et pour différentes dilutions de sérum d'anguille :

Titre de la solut. de NaCl.		Titre de la solut. de NaCl.	Titre de la solut. en sér. d'ang.	
0,56 ‰	pas de diffusion.	0,56 ‰	1 p. 5	forte diffusion, tous les globules détruits
0,53 »	» » »	0,56 »	1 p. 10	» » » » » »
0,50 »	très légère diffusion.	0,56 »	1 p. 20	légère diffusion, beaucoup de globule intacts.
0,46 »	légère diffusion.			
0,43 »	diffusion très nette, beaucoup de globules non détruits.			

**Expérience VI.**

Marmotte ♂, 2887 gr. Comme dans l'expérience précédente le sang du cœur est soumis à la double recherche :

Titre de la solut. de NaCl.		Titre de la solut. de NaCl.	Quantité de sér. d'anguille	
0,56 ‰	pas de diffusion.	0,56 ‰	1 p. 5	très forte diffusion, tous les glob. détruits
0,53 »	traces de diffusion.	0,56 »	1 p. 10	» »
0,50 »	très légère diffusion.	0,56 »	1 p. 20	très légère diffusion.
0,46 »	légère diffusion.			
0,43 »	diffusion marquée, beaucoup de globules non détruits.			

**Expérience VII.**

Marmotte ♀, 1415 gr. Mêmes recherches que ci-dessus.

Titre de la solut. de NaCl.		Titre de la solut. de NaCl.	Quantité de sér. d'anguille	
0,56 ‰	pas de diffusion.	0,56 ‰	1 p. 5	très forte diffusion tous les glob. détruits
0,53 »	légère diffusion.	0,56 »	1 p. 10	» »
0,50 »	» »	0,56 »	1 p. 20	très légère diffusion.
0,46 »	diffusion marquée.			
0,43 »	diffusion encore plus marquée.			

**Expérience VIII.**

Marmotte ♂, 2090 gr. Mêmes recherches que ci-dessus.

Titre de la solut. de NaCl.		Titre de la solut. de NaCl.	Quantité de sér. d'anguille	
0,5 ‰	pas de diffusion.	0,56 ‰	1 p. 5	tous les globules détruits.
0,53 »	diffusion très légère.	0,56 »	1 p. 10	» » » »
0,50 »	» »	0,56 »	1 p. 20	diffusion légère.
0,46 »	diffusion légère.			
0,43 »	» »			

Les expériences V, VI, VII et VIII ont été faites avec le même sérum fourni par mélange du sang de deux anguilles, l'une de 1120 gr. et l'autre de 970 gr.



**Expérience IX.**

Marmotte Q, 2751 gr. On fait tomber une goutte du sang du cœur dans la série suivante de solutions de sérum d'anguille.

Titre de la solution de NaCl	Titre de la solution en sérum d'anguille	
0,60 ‰	1 p. 10	hémolyse très forte.
0,60 »	1 p. 20	» marquée.
0,60 »	1 p. 50	» légère.
0,60 »	1 p. 100	trace d'hémolyse.

**Expérience X.**

Le sang du cœur d'une autre marmotte du poids de 2085 gr. a été éprouvé avec le même sérum d'anguille (anguille de 510 gr.) et a donné des résultats identiques.

L'action hémolytique du sérum d'anguille est donc très faible pour la Marmotte. Rappelons que, d'après nos expériences antérieures (citées au début de ce travail), ce sérum est souvent encore hémolytique pour le lapin aux doses de 1/15000 à 1/20000 et pour le cobaye à peu près aux mêmes doses.

**III.**

Cette résistance des hématies de la marmotte au sérum d'anguille est-elle un phénomène général, que l'on observe avec tous les sérums globulicides? Nous n'avons fait cette comparaison qu'avec le sérum de chien. Or, la différence entre le pouvoir hémolytique de ce sérum et celui du sérum d'anguille n'est pas grande; le premier est en effet globulicide à 1/20—1/10, c'est-à-dire aux mêmes doses presque que le second. Nous avons même observé un sang de Marmotte dont l'hémoglobine ne commençait à diffuser qu'avec une dose de 1/10 de sérum d'anguille (expér. IV). Dans un autre cas, l'hémolyse fut identique (légère) avec la même dose (1/20) de l'un et de l'autre sérum.

Citons quelques expériences.

**Expérience XI.**

Marmotte, 2250 gr. On prend du sang par ponction du cœur; les globules, lavés deux fois dans une solution de NaCl à 9 ‰, puis une fois dans une solution de NaCl à 6 ‰, sont mis en contact avec les solutions suivantes :

Titre de la solution de NaCl	Titre de la solution en sérum d'anguille	
0,60 ‰	1 p. 10	forte hémolyse, encore quelques globules au fond.
0,60 »	1 p. 20	hémolyse moins marquée.
0,60 »	1 p. 50	» nette.
0,60 »	1 p. 100	» très légère.

La résistance de ces mêmes globules vis-à-vis du sérum de chien a été recherchée d'autre part avec les solutions suivantes :

Titre de la solution de NaCl	Titre de la solution en sérum de chien	
0,60 ‰	1 p. 10	trace d'hémolyse au fond du tube au voisinage des glob.
0,60 »	1 p. 20	» » » » » » » »
0,60 »	1 p. 50	} pas de diffusion.
0,60 »	1 p. 100	
0,60 »	1 p. 200	
0,60 »	1 p. 400	

### Expérience XII.

La marmotte de l'expérience précédente, 5 jours après, a fourni des globules qui ont été lavés 2 fois avec une solution de NaCl à 9 ‰ et deux fois avec une solution à 0,66 ‰. Les globules ont été ajoutés aux solutions suivantes :

Titre de la solution en NaCl	Titre de la solution en sérum d'anguille	
0,66 ‰	1 p. 20	hémolyse légère.
0,66 »	1 p. 50	hémolyse très légère.
0,66 »	1 p. 100	} pas de diffusion.
0,66 »	1 p. 200	

Ces mêmes globules lavés ont été éprouvés avec du sérum de chien fraîchement préparé.

Titre de la solution de NaCl	Titre de la solution en sérum de chien	
0,66 ‰	1 p. 10	hémolyse nette, tous les globules détruits.
0,66 »	1 p. 20	hémolyse légère, il reste un dépôt de globules.
0,66 »	1 p. 50	trace d'hémolyse.
0,66 »	1 p. 100	} pas d'hémolyse.
0,66 »	1 p. 200	

### Expériences XIII et XIV.

Marmotte ♂, 2065 gr. On fait tomber une goutte de sang dans les solutions suivantes renfermant des quantités variables de sérum de chien.

Titre de la solution de NaCl	Titre de la solution en sérum de chien	
0,66 ‰	1 p. 10	hémolyse légère après 24 h.
0,66 »	1 p. 20	trace d'hémolyse » »
0,66 »	1 p. 50	} pas d'hémolyse.
0,66 »	1 p. 100	

Une expérience semblable avec le même sérum et avec le sang d'une marmotte ♀ de 2435 gr. a donné des résultats identiques.

### IV.

Cette quasi identité de l'action globulicide des sérums d'anguille et de chien nous a engagés à étudier comparativement la toxicité générale de ces deux sérums sur la marmotte. D'autant plus que nous avons vu autrefois

que le hérisson, dont les hématies sont si résistantes, ne succombe qu'à des doses de sérum d'anguille plus fortes que celles qui tuent le lapin et le cobaye<sup>(1)</sup>. Les expériences dont il s'agit là avaient eu pour but la détermination de la dose qui tue le plus rapidement possible (dose toxique la plus efficace) en injection intra-veineuse; elles furent faites en hiver, sur des animaux mal réveillés; nous n'avons pu, dans ces conditions, que déterminer la dose amenant la mort en moins d'une demie heure; nous n'avons toutefois pas dépassé la dose de 2 c.c. par kilogr. d'animal (soit dix fois la dose presque immédiatement mortelle pour le lapin). Dans d'autres expériences faites en été sur des animaux très vifs, avec la dose de 1 c.c. par kilogr., c'est-à-dire cinq fois plus forte que celle qui tue habituellement le lapin en quelques minutes, nous avons vu la mort survenir en dix à quinze minutes; avec des doses analogues à celles du lapin (0,2 c.c.—0,4 c.c. par kilogr.) nous avons vu les animaux ne mourir qu'après 1 à 15 heures. En somme, il y a chez le hérisson une relation entre la résistance spéciale des hématies à l'ichtyotoxine et la résistance générale de l'organisme à ce poison. La même relation existe-t-elle chez la marmotte?

Pour faire cette étude, nous avons toujours, comme dans nos expériences antérieures sur la toxicité du sérum d'anguille, choisi pour voie d'introduction du poison la voie intra-veineuse dont il est inutile de rappeler les avantages dans des recherches de ce genre.

Dans une série d'expériences intéressantes, R. BLANCHARD<sup>(2)</sup> a déjà déterminé la toxicité du sérum d'anguille pour la marmotte, mais par injection sous-cutanée; il a vu que cet animal ne présente pas une résistance particulière; en effet le sérum n'est guère que trois à quatre fois moins toxique pour lui que pour le lapin, mais il faut tenir compte de cette donnée, que la comparaison est faite entre des animaux (lapins) intoxiqués par la voie veineuse et d'autres (marmottes) par la voie sous-cutanée.

Les observations que nous allons relater montrent que, en injection intra-veineuse, et en dépit de la résistance que présentent au poison les hématies de la marmotte, le sérum d'anguille est beaucoup plus toxique pour cet animal que pour tous ceux sur lesquels jusqu'à présent on a recherché la toxicité de ce liquide. Voici ces faits.

---

(1) L. CAMUS et E. GLEY : Arch. intern. de Pharmacodynamie, V, p. 275 et Compt.-rend. de la Soc. de Biol., 29 janv. 1898, p. 129.

(2) R. BLANCHARD : Compt.-rend. de la Soc. de Biol., 13 juin 1903, p. 736.

**Expérience XV.**

Marmotte, 1760 gr. Injection intraveineuse de 0,5 c.c. de sérum d'anguille dilué dans 1,5 c.c. d'eau salée à 8 ‰, soit 0,28 c.c. par kilogr. Ce sérum est celui qui a servi dans l'expérience I pour la recherche de l'action globulicide.

La mort est arrivée en 2 minutes; on a noté seulement quelques gémissements, une miction, puis l'arrêt de la respiration. Tout de suite après la cessation des mouvements respiratoires, on a recueilli du sang dans la veine cave inférieure. Ce sang s'est coagulé et le sérum qui a exsudé était très clair et ne renfermait pas trace d'hémoglobine.

**Expérience XVI.**

Marmotte ♂, 2525 gr., la même qui a servi pour l'expérience V; on fait une injection dans la veine saphène interne de 0,5 c.c. de sérum d'anguille dilué dans 2,5 c.c. d'eau salée à 8 ‰, soit 0,2 c.c. par kilogr.; l'injection est poussée en une minute; on note de l'agitation à la fin de l'injection, puis l'arrêt de la respiration. Aussitôt que l'animal est détaché, la respiration reprend lentement, le cœur bat; miction 3 minutes après la fin de l'injection; grand bâillement (respirations agoniques). Le cœur et la respiration sont définitivement arrêtés 5 minutes après l'injection.

A l'autopsie on trouve le sang encore liquide dans le cœur. Le poumon est très congestionné et présente les caractères macroscopiques de l'œdème pulmonaire<sup>(1)</sup>.

Le sérum d'anguille de cette expérience avait servi dans les expériences V, VI, VII et VIII.

**Expérience XVII.**

Marmotte ♂, 2520 gr. On injecte dans la veine saphène interne 0,1 c.c. de sérum d'anguille par kilogr., soit en tout 0,25; aussitôt après l'injection qui a été poussée en une demie minute, l'animal fait des mouvements de mâchonnements; il est pris de mouvements convulsifs et la respiration devient très ralentie. Détaché deux minutes après l'injection, il reste sur le flanc avec une respiration rare et stertoreuse. Deux minutes plus tard,

---

(1) Le sujet de l'expérience suivante et celui de l'expérience XIX ont présenté la même lésion pulmonaire. Il est possible que la mort rapide des marmottes, sous l'influence d'une injection *intraveineuse* de sérum d'anguille, soit due à l'œdème des poumons. Si nous avions eu quelques animaux de plus à notre disposition, nous aurions certainement recherché le mécanisme de la mort; la question mérite d'être examinée de près.

Nous avons pu faire pendant trois expériences sur des marmottes ♀, pesant respectivement 3600, 3020 et 2000 gr., dans lesquelles nous avons pratiqué la respiration artificielle dès les tout premiers symptômes de l'intoxication; chacun de ces animaux avait reçu dans la veine saphène interne la dose sûrement mortelle de 0,05 c.c. par kilogr. Malgré la respiration artificielle deux d'entre eux sont morts en 5 minutes et la troisième en 2 minutes; et nous avons constaté *de visu* que la mort se produisait par arrêt du cœur; les oreillettes continuent à battre quelques minutes après que les ventricules ont cessé de se contracter; au moment de la mort les ventricules sont dilatés, puis très rapidement ils se contractent au maximum. Sur un de ces animaux nous avons trouvé de l'œdème des poumons.

respirations agoniques, miction, disparition du réflexe cornéen. Mort six minutes et demi après l'injection. Contractions musculaires après la mort.

A l'autopsie, faite immédiatement, ventricules arrêtés, oreillettes battant encore; les poumons sont très congestionnés et laissent exsuder, quand on les coupe, un liquide spumeux; foie très congestionné.

#### Expérience XVIII.

Marmotte ♀, 2751 gr. Injection intraveineuse de 0,05 c.c. de sérum d'anguille par kilogr. (sérum fraîchement préparé, dont on éprouve l'action hématolytique sur du sang du même animal, pris dans le cœur avant l'injection; pour les résultats voyez expér. IX). 1 1/2 minute après l'injection, l'animal est pris de frémissements musculaires généralisés; à la deuxième minute, respirations agoniques, miction; à la troisième minute, mort.

A l'autopsie, rien de particulier. Les poumons n'offrent pas l'aspect de ceux des animaux précédents. Il n'y a pas de caillots dans le cœur. Le sang est liquide et se coagule *in vitro*.

#### Expérience XIX.

Marmotte ♂, 2585 gr. Injection intraveineuse de 0,03 c.c. de sérum d'anguille par kilogr. Une minute après l'injection, dyspnée très forte, puis miction; l'animal reste sur le flanc. Dans la dernière minute qui suit, les membres se raidissent convulsivement; respiration agonique. Trois minutes après l'injection, le réflexe cornéen se produit encore; deux minutes plus tard, il est aboli.

A l'autopsie, faite immédiatement, œdème pulmonaire.

#### Expérience XX.

Marmotte ♀, 2045 gr. Injection intraveineuse de 0,02 de sérum par kilogr. Quatre à cinq minutes après, commencent les troubles respiratoires (dyspnée) et l'animal se paralyse progressivement; il devient bientôt incapable de se mouvoir; la sensibilité est conservée. Par moments, crise de dyspnée, allant jusqu'à la respiration agonique. Une demie heure après l'injection, la paralysie est totale. L'animal est mort en 1 1/2 ou 2 heures.

#### Expérience XXI.

Marmotte de 2085 gr. Injection intraveineuse de 0,01 c.c. de sérum d'anguille par kilogr. L'animal n'a présenté aucun accident, ni immédiatement, ni dans les jours qui ont suivi l'injection; il est encore vivant, très bien portant. (Pour l'action du sérum sur les globules de cet animal, voyez expérience X.)

Ainsi, avec des doses de 0,3 c.c. à 0,2 par kil. de poids brut, les marmottes sont mortes en 2—5 minutes par arrêt de la respiration; avec une dose de 0,1 c.c. par kil., un animal est mort de la même façon, après avoir présenté quelques mouvements convulsifs, en 6 minutes 30 secondes; avec une dose moitié moindre, 0,05 c.c. par kil., un animal est mort en 2 minutes; avec une dose de 0,03 c.c. par kil. un autre a succombé en 5 minutes; un autre a résisté 1 à 2 heures à une dose de 0,02 c.c.; enfin

à une dose de 0,01 c.c. un dernier a parfaitement résisté, sans avoir présenté ultérieurement le moindre trouble. La dose toxique, d'après ces expériences, est donc pour la marmotte de 0,03 c.c. par kil. La très grande toxicité du sérum d'anguille, pour les animaux de cette espèce, ressort donc très nettement de nos observations.

Voyons maintenant quelle est la toxicité du sérum de chien. Nous avons injecté dans les veines des doses 160 et 330 fois plus fortes de ce sérum, soit 5 et 10 c.c. par kil. (l'action hémolytique du sérum employé avait été préalablement constatée); les animaux ont survécu sans présenter le moindre trouble soit immédiat soit consécutif.

## V.

Ces faits démontrent que l'action hémolytique du sérum d'anguille peut être dissociée de son action toxique générale. Dans nos recherches antérieures, ces deux actions nous avaient toujours paru à peu près parallèles; très globulicide pour le lapin et pour le cobaye, ce sérum est également très toxique pour ces animaux; inversement les hématies du hérisson et celles du pigeon sont très résistantes et ces animaux ne succombent pas aux doses qui sont mortelles pour le lapin et pour le cobaye. Mais voici des animaux pour lesquels ce sérum, très peu hémolytique, est extrêmement toxique. Ces recherches sur la marmotte nous ont donc permis de dissocier les propriétés toxiques du sérum d'anguille mieux que nous n'avions pu le faire antérieurement (voyez ce journal, I. c.) au moyen du chauffage de ce sérum qui supprime l'action globulicide, mais ne supprime pas absolument, diminue cependant beaucoup, l'action toxique générale(1).

Il nous semble qu'il en résulte aussi que l'immunité naturelle est un

---

(1) Sur la marmotte le sérum d'anguille chauffé pendant 20 minutes à la température de 55° est sans action aucune. Nous avons en effet injecté à un animal 0,5 c.c. par kilogr., soit seize fois la dose mortelle, et à un autre animal 1,4 c.c. par kilogr., soit quarante-six fois la dose mortelle sans observer le moindre accident. De ce fait, que le chauffage supprime à la fois la toxicité pour les globules et la toxicité générale du sérum d'anguille, on peut induire qu'il n'y a pas dans le sérum plusieurs substances toxiques, au moins qu'on en suppose que la chaleur détruit en même temps toutes les substances toxiques qui s'y trouveraient. Il resterait à voir, il est vrai, si l'on n'obtiendrait pas quelques phénomènes toxiques en injectant des quantités plus considérables encore que celles que nous avons employées; sur le cobaye (voyez ce journal, t. V., p. 258) nous avons noté quelquefois des accidents passagers et d'ailleurs peu graves avec des doses de sérum chauffé 50 fois plus fortes que la dose mortelle de sérum normal.

phénomène complexe. La résistance offerte par un tissu donné à une toxine n'implique pas la résistance de tous les autres tissus. Dans le cas dont nous nous sommes occupés, on voit que les éléments figurés du sang présentent une résistance exceptionnelle, élective, peut-on dire, à l'ichtyotoxine, alors que celle-ci porte néanmoins en même temps une atteinte profonde à d'autres tissus essentiels à la vie. De même donc que tous les tissus ne sont pas frappés également et également vite par un poison, minéral ou organique, de même tous ne sont pas également résistants à une toxine. On observe des immunités électives, comme il y a des actions toxiques électives.





## Nuove ricerche sulla funzione antidotica dell'Ossigeno attivo

DEL

PROF. F. A. FODERÁ.

Fin dal mio primo lavoro sull'argomento, che intitolai « Funzione antidotica del permanganato di potassio (Luglio 1903) » e nei successivi (Funzione antidotica dei persolfati e dei percarbonati alcalini, Gennaio 1904; Funzione antidotica dell'ossigeno, Maggio 1904). accennai alla opportunità di sperimentare con le ossidasi, e di provare anche altri mezzi che direttamente o meno agiscono da ossidanti (*perossido d'idrogeno, metalli allo stato colloidale, sali metallici*).

Da allora io ho seguito le mie ricerche, alle quali però gravi sventure domestiche, come anche l'impossibilità, in cui mi sono trovato, di seguire attentamente la letteratura in un campo dove le pubblicazioni si succedono con rapidità, mi hanno impedito di dare maggiore estensione e carattere di insieme, come avrei desiderato.

Riservandomi pertanto di tornare sull'argomento, pubblico oggi una nuova serie di ricerche, che confermano pienamente le conclusioni cui ero giunto negli altri lavori e le mie previsioni teoretiche.

### **Esperienze con l'epatocatalasi.**

È noto quanta importanza si attribuisca oggi alle ossidasi nella chimica della cellula vivente. Si ritiene, in base alle ricerche più recenti, che l'ossigeno, che penetra nelle cellule, venga adoperato per l'ossidazione di corpi facilmente ossidabili dalle aero-ossidasi. In questa ossidazione si formano, come prodotti intermedi, dei perossidi, i quali, per decomposi-

zione catalitica, pongono in libertà dell'ossigeno. Le anaero-ossidasi (*perossidasi*) attivano a loro volta questo ossigeno, a cui spese si opera la combustione delle sostanze difficilmente ossidabili. A fenomeni di ossidazione è dovuta la distruzione dei veleni plasmatici, senza di che non potrebbe la cellula compiere in modo normale le sue funzioni.

Mi dispenso dall'addentrarmi nell'esame dei fatti su cui poggiano tali conclusioni, rimandando, chi ne abbia vaghezza, ai lavori importantissimi di SIEBER, BACH e CHODAT, ARRHENIUS, BROUARDEL, MANCHOT, NEUMANN WENDER, etc.

Il LOEW per il primo, nel 1901, isolò la catalasi vegetale dalle foglie di *Nicotiana tabacum*; SENTER, nel 1903, preparò una catalasi dal sangue, che egli chiamò *emasi*.

Se queste catalasi (e le altre che si sono ottenute dal regno vegetale e dall'animale) debbano ritenersi, o meno, identiche fra loro, è una delle questioni che si discutono, la cui soluzione non potrà esser data che in un tempo ancora lontano.

Recentemente BATELLI e la sig<sup>na</sup> STERN hanno fatto conoscere un metodo di preparazione della catalasi animale, che ha dato loro notevoli risultati, ed ha permesso agli *aa.* importanti ricerche, sulle quali non è il caso di intrattenermi.

Mi limito ad accennare che nella maggior parte delle specie animali prese in considerazione il fegato si dimostrò l'organo più ricco di catalasi, come si rileva dal seguente prospetto, che riporto :

**Ossigeno posto in libertà da 1 gr. di sostanza nel primo minuto**

	FEGATO	SANGUE	RENE	MUSCOLO
Pesci ( <i>leuciscus</i> ) . . .	6.000	155	—	31
Rospo . . . . .	12.000	560	1.200	84
Rana a digiuno . . .	9.333	120	—	41
» fresca. . . . .	9.600	193	1.360	28
Testuggine . . . . .	650	310	320	44
Biscia . . . . .	1.200	4.070	560	124
Cavia . . . . .	14.800	1.750	1.550	62
Topo . . . . .	3.100	1.000	1.400	16
Coniglio . . . . .	900	900	1.450	25

Gli organi o tessuti venivano emulsionati con acqua; un dato volume dell'emulsione era posto in presenza di un eccesso di soluzione all'1 % di acqua ossigenata, ed il miscuglio agitato continuamente. La ricchezza degli organi in catalasi era valutata in base alla quantità di ossigeno sprigionato. Le esperienze erano fatte alla temperatura ordinaria di 18° C. circa.

BATTELLI e la Sig<sup>na</sup> STERN hanno proposto di chiamare p. r il momento *epatocatalasi* la catalasi estratta dal fegato; seguo questa denominazione per non creare equivoci.

Per le mie esperienze mi sono avvalso del fegato di bue, uno dei più ricchi in catalasi, come si rileva dal seguente quadro, che tolgo pure dai lavori di BATTELLI e STERN.

**Ossigeno sprigionato in 10 minuti da una soluzione all'1 % di perossido di idrogeno in presenza di 1 gr. di fegato :**

Cane . . . . .	8.800
Maiale . . . . .	» 36.000
Montone . . . . .	» 58.000
Bue . . . . .	» 57.000
Cavallo . . . . .	» 60.000

Nella preparazione dell'*epatocatalasi* ho seguito fedelmente il metodo indicato dagli *aa.* citati, che qui trascrivo, contentandomi però della semplice essiccazione all'aria.

« Il fegato, sbarazzato dal sangue, è ridotto in poltiglia. Si aggiunge un volume di acqua e si lascia in contatto per alcuni minuti agitando; indi si sprema attraverso pannolino. Il residuo rimasto sul pannolino vien ripreso con due volumi di acqua, e agitato per un'ora; poi si sprema. I due liquidi si riuniscono, e si aggiungono due volumi di alcool. Il precipitato che si ottiene, raccolto e spremuto fra parecchie doppie di carta da filtro, viene lasciato all'aria fino a completa evaporazione dell'alcool; indi lo si riprende con tre volumi di acqua e si agita energicamente per alcune ore. Si filtra; al filtrato si aggiungono tre volumi di alcool, ed il precipitato che si ottiene, spremuto fra parecchie doppie di carta da filtro, si essicca nel vuoto su acido solforico ».

Ho ottenuto anch'io una sostanza amorfa, bruna, che decompone notevoli quantità di acqua ossigenata pura, e che possiede tutti i caratteri indicati da BATTELLI e STERN.

Anche nel rendimento del fegato di bue in *epatocatalasi* i miei dati concordano perfettamente con quelli degli *aa.* citati; così pure mi sono assicurato dell'assoluta tolleranza degli animali (*conigli*) verso le altissime dosi di sostanza (2—3 gr. per kgr. possono impunemente iniettarsi nelle vene, senza che si rilevi alcun disturbo nell'animale).

Le esperienze vennero fatte parte con la sostanza fresca, cioè col precipitato ottenuto nell'ultima operazione, spremuto ripetutamente fra carta da filtro e lasciato per un giorno all'aria; parte con la sostanza completamente essiccata, e parte col liquido filtrato dell'ultima operazione.

Il dosaggio dell'epatocatalasi era sempre pressochè rigoroso; infatti quando operavo col liquido filtrato dell'ultima operazione, prima cioè di precipitarlo con alcool per ottenerne l'epatocatalasi isolata, mettevo da parte una porzione del liquido e mi accertavo del suo rendimento in epatocatalasi mediante l'ultima precipitazione con alcool; quando usavo la sostanza ancora fresca, tenuta cioè per un solo giorno all'aria, ne sottraevo una quantità esattamente pesata per conoscere a quanto si riduceva poi con l'essiccamento completo (a circa 1/5, essendo pressochè eguale la temperatura ambiente).

Del resto ho trovato che bastano piccolissime dosi di epatocatalasi a dare gli effetti desiderati, come apparirà dai protocolli delle singole esperienze, e quindi del dosaggio dell'epatocatalasi non credo necessario occuparmi sempre nel riferire le esperienze.

Per dare però un'idea del rendimento, noto che in una delle estrazioni, partendo da gr. 300 di fegato di bue, ottenni dall'ultima filtrazione c.c. 589 di liquido. Da questi, con la precipitazione con alcool, si ottennero gr. 12,30 di precipitato, pesato appena raccolto e dopo semplice prosciugamento fra parecchie doppie di carta da filtro. Detti gr. 12,30 si ridussero a gr. 6,90 dopo essiccamento per 24 ore all'aria, ed a gr. 1,71 dietro essiccamento completo all'aria. Trascuro le frazioni di centigrammo.

Nei casi in cui mi servivo dell'epatocatalasi già isolata, sia fresca che dietro completa essiccazione all'aria, la trituravo in mortaio con una quantità nota di acqua distillata, ed iniettavo poi la sospensione ottenuta sotto cute o nel cavo peritoneale; non ho invece usato della soluzione fisiologica di cloruro di sodio per non introdurre nell'esperienza un nuovo fattore. Io credo infatti fermamente, dietro quanto ho avuto occasione di notare nel corso dei miei studi, che anche la semplice soluzione fisiologica debba attivare molto le ossidazioni intraorganiche; ed in questa opinione mi confermano talune osservazioni cliniche che si sono pubblicate sui benefici effetti che le iniezioni di cloruro sodico esercitano sul decorso e sull'esito delle malattie da infezione, e quelli che se ne sono avuti negli stadi di decadimento organico (vecchiaia; pure non spingendosi alle note esagerazioni dettate da troppo accesi entusiasmi).

Ho sperimentato sui conigli, servendomi anche in queste esperienze come veleni del nitrato di stricnina e del fenato di sodio. Con la stricnina avrei voluto sperimentare in larga scala sul'e cavie, profittando della notevole resistenza che normalmente offrono questi animali; ma per quanto mi fossi adoperato, non riuscii a procurarmene, non soltanto a Camerino, ma nei dintorni, per una zona assai estesa; una sola potei

averne, e ne son debitore alla gentilezza del mio distinto collega Prof. SILVESTRINI.

E passo ad esporre i protocolli di talune delle mie esperienze; naturalmente non mi fermo sulle dosi letali dei veleni adoperati, avendone già parlato negli altri lavori.

D'altra parte è ovvio che in queste ricerche non era il caso di occuparsi di antidotismo diretto; come controveleno fisiologico restava solo a considerare, per le ragioni già esposte in altri lavori, l'azione preventiva per la stricnina, veleno ad azione rapida; la preventiva ed anche la curativa per il fenato di sodio, veleno ad azione molto più lenta.

Nei protocolli chiamerò *liquido epatocatalasico* il liquido dell'ultima precipitazione con alcool; *epatocatalasi fresca* quella che ha subito un certo essiccamento all'aria, per 24 ore; *epatocatalasi secca* quella completamente essiccata all'aria.

#### ESPERIENZE CON LA STRICNINA.

##### **Esperienza I.**

Coniglietto di gr. 1022.

- Ore 16. Si iniettano nel cavo peritoneale c.c. 30 del liquido epatocatalasico (Corrisponderebbero a gr. 0,15 di epatocatalasi).
- » 18. Si iniettano sotto cute gr. 0,0006 di nitrato di stricnina (soluzione al millesimo).
  - » 18.7. Accesso di tetano prolungato, seguito a brevissimi intervalli da altri accessi, e così per circa 10 minuti.
  - » 18.17. L'animale non ha convulsioni; giace sul fianco, con respiro fortemente affannoso.
  - » 18.20. Fa già dei tentativi per rimettersi in piedi, e vi riesce. Ha però forte irrigidimento degli arti, sussulta violentemente al menomo rumore e, se lasciato in quiete, cerca di evitare qualsiasi movimento.
  - » 18.36. Nuovi accessi di tetano a brevi intervalli; poi torna a rimettersi in piedi, e fa anche qualche movimento.
  - » 18.43. Nell'eseguire un movimento il coniglio è preso da un accesso di tetano assai prolungato; resta qualche istante a giacere sul fianco, con respiro assai affannoso; poi è ripreso da un nuovo accesso tetanico, nel quale muore.

Facendo dunque precedere di due ore soltanto la iniezione di epatocatalasi alla somministrazione ipodermica della dose letale minima di nitrato di stricnina, non si ottiene altro che un rallentamento nel decorso dell'avvelenamento. Si direbbe quasi che si impegni una lotta fra l'organismo, che tende sotto l'influenza dell'epatocatalasi a resistere più e meglio del normale, ed il tossico; questo però finisce col prendere il sopravvento. Ed il risultato, nel senso indicato, può dirsi costante, qualunque sia la dose di epatocatalasi somministrata. A comprova valga la seguente esperienza, in cui la epatocatalasi fu iniettata allo stato di completo essiccamento, alla dose di gr. 2 per kgr. di animale.

**Esperienza II.**

Coniglietto di gr. 770.

- Ore 17.28. Iniezione nel cavo peritoneale di gr. 1,54 di epatocatalasi perfettamente secca, in sospensione in c.c. 20 di acqua distillata (gr. 2 di epatocatalasi secca per kgr. di animale).
- » 19.30. Iniezione ipodermica di gr. 0,0005 di nitrato stricnico, in soluzione al millesimo (la dose del sale alcaloideo è pertanto appena maggiore della minima letale).
  - » 19.43. Notasi uno stato di irrequietezza dell'animale, che però visibilmente si sforza di limitare il più possibile i suoi movimenti.
  - » 19.47. L'animale spicca un salto e cade sul fianco in preda a violentissimo tetano. L'accesso è seguito da altri parecchi, prima a brevissimi intervalli di tempo, poi ad intervalli maggiori, durante i quali il coniglio resta a giacere sul fianco, con respiro fortemente ansante.
  - » 19.54. Il coniglio solleva la testa dal suolo, e fa di quando in quando dei tentativi per rimettersi in piedi.
  - » 19.56. Riesce a rimettersi in piedi, ma resta come puntellato sugli arti anteriori, ed offre delle scosse più o meno forti, spontanee o dietro il menomo stimolo.
  - » 19.59. L'animale è molto più tranquillo: resta accovacciato, e le scosse sono assai meno intense e più distanzate.
  - » 20.4. Improvvisamente è ripreso da tetano, con forte opistotono; all'accesso ne seguono altri, distanzati da pause, durante le quali l'animale resta a giacere sul fianco, con respirazione fortemente affannosa.
  - » 20.9. Lo stato convulsivo si è quasi dileguato, ed il coniglio accenna nuovamente a rimettersi.
  - » 20.11. Sta nuovamente in piedi, in apparenza tranquillo, ed è capace di leccarsi le zampe.
  - » 20.14. Nuovo accesso di tetano, cui ne sussegue un altro immediatamente, dopo il quale il coniglio resta come esaurito, e tosto dopo alle
  - » 20.16. muore.

Solo una volta mi riuscì di veder resistere un coniglio alla dose letale minima somministrata due ore dopo l'iniezione nel cavo peritoneale del liquido epatocatalasico, e però nel risultato favorevole dovette certo concorrere una maggiore resistenza individuale al tossico.

Con le dosi di gr. 0,00075 e di 0,0009 di nitrato stricnico per kgr., date a distanza di due ore dalla somministrazione preventiva di epatocatalasi, si ebbe sempre, senza alcuna eccezione, la morte; ma sempre si notò più o meno spiccata una certa lotta fra il tossico e l'organismo; quasi costantemente si osservarono degli accenni, più o meno duraturi, di ristabilimento, tranne quando la morte non si verificò già nel primo o nel secondo accesso, per dato e fatto dell'arresto prolungato del respiro. Mi limito, per amor di brevità, a riferire una sola delle esperienze relative.

**Esperienza III.**

Coniglietto di gr. 870.

- Ore 12.58. Iniezione intraperitoneale di gr. 2 di epatocatalasi fresca in c.c. 15 di acqua.
- » 14.58. Iniezione ipodermica di gr. 0,0008 di nitrato di stricnina (soluzione al millesimo). [La dose del sale alcaloideo fu pertanto appena maggiore di gr. 0,0009 per kgr.]
  - » 15.8. Segni evidenti di stricnismo.
  - » 15.10. Violentissimo accesso di tetano, seguito da altri a brevi intervalli di tempo.
  - » 15.16. Forti spasmi, ma non più vero tetano. L'animale ha respirazione ansante; fa qualche tentativo per rimettersi in piedi, senza però riuscirvi.
  - » 15.21. L'animale riesce a mettersi in piedi, ma resta con gli arti anteriori fortemente puntati al suolo ed ha respiro affannoso.
  - » 15.44. Il coniglio, che fin qui se ne è stato tranquillo, accoccolato in un angolo, è preso improvvisamente da un violentissimo accesso tetanico, assai prolungato. Pratico subito la respirazione artificiale, col metodo misto (compressioni ritmiche sul torace e trazioni ritmiche della lingua), ma senza risultato utile.

Nelle cavie, per loro natura molto più resistenti alla stricnina di quel che non siano i conigli, era da aspettarsi che, anche facendo precedere di poche ore la somministrazione di epatocatalasi, si sarebbe riusciti a vincere l'avvelenamento determinato da una dose letale, o maggiore della letale, di stricnina.

La sola esperienza che, come più avanti ho avvertito, mi è riuscito di fare sulle cavie, sembra giustificare il presupposto. Eccone il protocollo :

**Esperienza IV.**

Cavia di gr. 603.

- Ore 17. Nell'intervallo di 10 minuti si iniettano nella cavità peritoneale gr. 0,25 di epatocatalasi perfettamente secca, in sospensione in c.c. 10 di acqua.
- » 18.30. Iniezione ipodermica di gr. 0,0024 di nitrato stricnico (pari a gr. 0,0004 per ogni 100 gr. del peso corporeo, dose sicuramente e senza eccezione letale, in base alle mie precedenti ricerche).
  - » 18.50. La cavia ha frequenti sussulti, specie se stimolata. Presenta notevole rigidità di movimenti.
  - » 19.5. Scosse più forti, sia spontanee, che dietro stimoli; respirazione ansante.
  - » 19.9. Nel fare un movimento la cavia ha un violento sussulto, ma tosto si rimette e riprende la sua posizione di prima. Urinazione.
  - » 19.25. Già molto attenuati i fenomeni descritti.
  - » 19.30. Sussiste soltanto una leggera ipereccitabilità.

Il mattino seguente, e così pure nei giorni consecutivi, la cavia si mostrò perfettamente normale. Venne poi impiegata in altra esperienza.

Molto diversamente decorre l'avvelenamento quando la somministrazione di epatocatalasi si fa, anche a piccolissime dosi, per parecchi giorni di seguito prima della somministrazione della stricnina.

Comincio col riferire talune esperienze, che possono considerarsi esattamente come tipo delle molte eseguite.

#### Esperienza V.

Coniglietto di gr. 976.

Per tre giorni consecutivi si iniettano ogni volta, sempre alla stessa ora (ore 10) c.c. 10 di liquido epatocatalasico nel cavo peritoneale e c.c. 10 dello stesso liquido sotto cute. Nel quarto giorno si somministrano invece gr. 0,30 di epatocatalasi secca in sospensione in c.c. 10 di acqua, per iniezione intraperitoneale. E lo stesso giorno, due ore dopo, cioè alle 12, si iniettano sotto cute gr. 0,0006 di nitrato stricnico, in soluzione al millesimo, pari a poco più della dose minima letale.

Ore 12.12. L'animale, che fin qui ha camminato tranquillamente per la stanza, vien preso da un forte accesso di tetano, cui ne segue bentosto un secondo, e poi un terzo molto meno intenso.

- » 12.15. Il coniglio si rimette in piedi, ma resta poggiato sul ventre ed ha respiro ansante.
- » 12.19. Fa già dei passi, ma alquanto rigidi.
- » 12.30. Saltella come un animale perfettamente normale; offertogli il cibo vi accorre avidamente. Lo si prende con qualche difficoltà perchè cerca di sfuggire, correndo celermente. Fra le mani non dà alcun segno di ipereccitabilità.

Nei giorni seguenti l'animale fu sempre in condizioni assolutamente fisiologiche.

#### Esperienza VI.

Coniglietto di gr. 990.

Questo coniglietto viene trattato in modo del tutto identico al precedente; nel 4° giorno, due ore dopo la somministrazione dell'epatocatalasi secca, gli si danno, per iniezione ipodermica, gr. 0,00075 di nitrato stricnico in soluzione al millesimo, dose intermedia fra la minima letale e quella una volta e mezzo letale.

La iniezione del sale di stricnina è praticata alle 12.57.

Ore 13.10. L'animale, che fin qui era rimasto in apparenza tranquillo, e capace di muoversi liberamente per la stanza, vien preso da un accesso di tetano abbastanza violento.

- » 13.12. Tenta già di rialzarsi, e vi riesce quasi subito; resta immobile, con respiro affannoso.
- » 13.15. Cammina già, ma con movimenti visibilmente rigidi.
- » 13.22. Nel correre che fa come per nascondersi, dietro un rumore provocato ad arte, ha un accenno di convulsione generale, che però abortisce dirò quasi a mezza via.
- » 13.30. L'animale non mostra altro che leggeri segni di rigidità negli arti. Preso fra le mani presenta solo leggerissimi tremiti.

Circa un'ora più tardi, riesaminato, appare completamente normale, e così nei giorni seguenti.



**Esperienza VII.**

Coniglietto di gr. 990.

Anche questo animale riceve lo stesso trattamento dei due precedenti. Al quarto giorno, due ore dopo la somministrazione dell'epatocatalasi, gli si danno per iniezione ipodermica gr. 0,0009 di nitrato stricnico, in soluzione al millesimo, dose una volta e mezzo la letale.

Già pochi minuti dopo l'iniezione di stricnina il coniglio comincia a mostrare segni evidenti di avvelenamento. Dopo 10 minuti è preso da violentissimo accesso tetanico, che riesce a superare; poi da altri accessi, che si seguono a brevi intervalli, e finalmente muore in un accesso di tetano con prolungato arresto del respiro.

Dalle esperienze riferite si rileva che gli animali trattati per alcuni giorni con epatocatalasi riescono a superare con grande facilità ed in breve tempo l'avvelenamento determinato dalle dosi letali minime e dalle dosi intermedie fra queste e quelle una volta e mezza le letali di nitrato stricnico; soccombono invece con queste ultime.

Sarebbe interessante vedere se, prolungando ancora il trattamento preventivo con epatocatalasi, o spingendo le dosi di questa, si possa giungere a rendere tollerate dosi ancora maggiori di stricnina. Io non ho potuto insistere in questo ordine di ricerche, anche perchè l'epatocatalasi viene a costare molto, ed il mio laboratorio non dispone che di esigui mezzi. Del resto a completare queste mie ricerche nei punti dove appaiono delle lacune, e ad estenderle ad altri mezzi ossidanti, attende per mio incarico e sotto la mia personale sorveglianza lo studente MEI-GENTILUCCI, intelligente e diligentissimo interno del mio laboratorio.

**ESPERIENZE COL FENATO DI SODIO.**

Nelle esperienze col fenato di sodio mi sono occupato dell'azione preventiva e della curativa, trattandosi di un avvelenamento che si svolge assai più lentamente. Le esperienze che ho potuto fare non sono molte; ma i risultati sono stati così netti, così decisivi, da autorizzarmi a ritenere che non abbisognino di altra prova.

*Azione preventiva.***Esperienza VIII.**

Coniglio di gr. 1272.

Si iniettano per 4 giorni consecutivi, alle 10 del mattino, c.c. 10 di liquido epatocatalasico nella cavità del peritoneo; alla sera del 4º giorno, alle 15, si iniettano sotto cute gr. 0,765 di fenato di sodio secco (MERCK) in soluzione al 10 %. L'animale dà segni di sofferenza durante la iniezione, ma poi subito si calma.

Tenuto in osservazione per tutta la giornata e nei giorni seguenti, non presentò la menoma deviazione dal normale.

La dose di fenato sodico adoperata corrisponde a quella accertata sicuramente letale dal Prof. BUFALINI e da me, cioè gr. 0,60 per kgr. di animale.

**Esperienza IX.**

Coniglio di gr. 1265.

L'animale venne trattato con liquido epatocatalasico nella stessa guisa del precedente, e alla sera del 4º giorno ricevette sotto cute gr. 1 di fenato sodico in soluzione al 10 0/0, pari a gr. 0,80 per kgr., cioè una dose abbastanza più elevata della letale.

Tranne qualche segno di sofferenza durante e nei primi minuti dopo l'iniezione, il coniglio non rivelò la menoma traccia di deviazione dal normale, in tutta la giornata e nei giorni successivi.

Sarebbe stato interessante spingere più oltre le indagini, dal momento che la somministrazione di epatocatalasi per vari giorni prima dell'esperienza, in dosi giornaliere assolutamente refratte, rende il coniglio del tutto immune anche verso una dose di fenato sodico (gr. 0,80 per kgr.) che, nei conigli normali, dà la morte in un tempo brevissimo. Ma le ragioni poc'anzi accennate m'han tolto di soddisfare al mio desiderio.

*Azione curativa.*

Trattandosi di avvelenamento che decorre con una certa lentezza (ricordo che BUFALINI ed io abbiamo concordemente trovato che con gr. 0,60 per kgr., per iniezione ipodermica, la morte si ha in un tempo variabile dalle 8 alle 20 ore; con gr. 0,70 per kgr. in 3—7 ore; in un tempo molto più breve con gr. 0,80 per kgr.), ho voluto provare l'azione curativa dell'epatocatalasi. Ecco i protocolli delle esperienze in proposito.

**Esperienza X.**

Coniglietto di gr. 994.

Alle ore 9 si iniettano sotto cute (fianco sinistro) gr. 0,60 di fenato sodico in soluzione al 10 0/0, e tosto dopo nella cavità peritoneale gr. 2 di epatocatalasi secca, in sospensione in c.c. 10 di acqua.

Nessun fatto di avvelenamento nel giorno dell'esperienza e nei seguenti.

**Esperienza XI.**

Coniglietto di gr. 997.

Alle ore 10 si iniettano sotto cute (fianco sinistro) gr. 0,80 di fenato sodico in soluzione al 10 0/0, e subito dopo nel cavo peritoneale gr. 2 di epatocatalasi secca in sospensione in c.c. 10 di acqua.

Nessun sintoma apprezzabile, se ne toglie un leggerissimo tremore nella seconda ora dalla somministrazione. Nei giorni successivi il coniglio stette sempre perfettamente bene.

Risulta dunque dimostrata in modo perentorio la benefica influenza dell'epatocatalasi sul decorso e sull'esito dell'avvelenamento da stricnina e da fenolo; e, generalizzando sulla base dei lavori precedenti, credo potere

affermare « sul decorso e sull'esito degli avvelenamenti da sostanze ossidabili, che ossidandosi danno luogo a composti meno attivi od innocui ».

Per l'azione curativa nell'avvelenamento da fenolo, si sarebbe dovuto vedere se l'epatocatalasi, somministrata quando già sono comparsi i sintomi dell'avvelenamento, riesca a salvare l'animale : tale genere di esperienze però ho dovuto limitarmi a farle con altre sostanze, poichè non disponevo della quantità di epatocatalasi necessaria a ciò.

### Esperienze con i sieri ematici.

Comportamento simile a quello dell'epatocatalasi debbono spiegare anche le ossidasi dei sieri ematici. Le esperienze precedenti sull'argomento di LUSINI e di LO MONACO, e quelle anteriori di CENTANNI e BRUSCHETTINI, deponono già in favore di un tal presupposto. Solo cambia, secondo il mio ordine di idee, l'interpretazione da dare al fenomeno, il quale non è affatto limitato ad un'azione antitossica del siero antitetanico di fronte alla stricnina, come ritenne il LUSINI, ma si estende agli altri sieri ematici, specifici o meno, come dimostrò LO MONACO, e si cercita anche verso gli altri veleni ossidabili, come provano le mie esperienze fatte col fenato sodico.

Per me si tratta di fatti di ossidazione determinati dai sieri per via delle ossidasi in essi contenute, fatti che nulla hanno da vedere con la specificità dei sieri. Io ritengo dippiù che queste esperienze danno una base razionale alla teoria di CENTANNI e BRUSCHETTINI, nella quale sta adombrato un grande vero; che cioè nei sieri, oltre alle azioni specifiche, si abbia un'azione comune, direi quasi universale, dipendente dal fatto che le loro ossidasi, attivando enormemente le ossidazioni intraorganiche, possono, per via di questo meccanismo, neutralizzare i veleni ossidabili, di qualunque natura e provenienza essi siano.

Ho voluto premettere tali considerazioni, anzichè farle seguire all'esposizione delle mie ricerche. È una professione di fede la mia, alla quale mi auguro di poter dare il contributo di ulteriori studi e di più sicure indagini, e come tale sono autorizzato a farla; che se invece io avessi fatto seguire queste affermazioni all'esposizione delle mie ricerche, si sarebbe potuto interpretarle erroneamente come una illazione che io credessi poterne desumere.

Tagliando corto alla digressione, ecco i protocolli delle mie esperienze fatte col siero antidifterico e col siero antitetanico nei loro effetti sul decorso e sull'esito dell'avvelenamento da fenolo. Anche in questa parte io ho dovuto, per ragioni economiche, limitarmi a studiare l'azione preventiva

dei sieri in discorso per le dosi di gr. 0,60 e gr. 0,80 di fenato sodico per kgr. di animale e l'azione curativa per le stesse dosi; anche qui i risultati sono tali da non ammettere alcun dubbio. Per brevità riferisco poche esperienze.

#### SIERO ANTIDIFTERICO.

Adoperai il siero antidifterico da 1000 U. I., preparato dall'Istituto sieroterapico milanese.

#### *Azione preventiva.*

##### **Esperienza XII.**

Coniglio di gr. 1292.

Per quattro giorni consecutivi l'animale riceve alle 10 del mattino c.c. 1 di siero antidifterico per iniezione ipodermica. La sera del 4<sup>o</sup> giorno, alle ore 16, si iniettano sotto cute gr. 0,80 di fenato sodico in soluzione al 10 % (corrispondenti a poco più di gr. 0,60 per kgr. del peso).

Nessuna deviazione dal normale ebbe a mostrare il coniglio nella giornata dell'esperienza e nei giorni seguenti, tranne i soliti, e del resto assai fugaci, segni di sofferenza locale durante l'iniezione e nei primi momenti dopo di questa.

##### **Esperienza XIII.**

Coniglio di gr. 1165.

L'animale riceve lo stesso trattamento del precedente; alla sera del 4<sup>o</sup> giorno (ore 16) gli si iniettano sotto cute gr. 0,93 di fenato sodico, in soluzione al 10 %, pari a gr. 0,80 per kgr. del peso.

Nessun accenno di deviazione dal normale nel giorno di esperienza e nei seguenti.

#### *Azione curativa.*

##### **Esperienza XIV.**

Coniglietto di gr. 1000.

Alle ore 11.10 si iniettano ipodermicamente (fianco sinistro) gr. 0,60 di fenato sodico in soluzione al 10 % e subito dopo nella cavità peritoneale c.c. 2 di siero antidifterico.

Nessun fatto di avvelenamento.

##### **Esperienza XV.**

Coniglietto di gr. 1040.

Alle ore 11.15 si iniettano sotto cute (fianco sinistro) gr. 0,832 di fenato sodico (corrispondenti a gr. 0,80 per kgr. di animale) in soluzione al 10 % e subito poi nella cavità del peritoneo c.c. 2 di siero antidifterico.

Nessun fatto di avvelenamento.

**SIERO ANTITETANICO.***Azione preventiva.***Esperienza XVI.**

Coniglio adulto di gr. 2220.

Per quattro giorni consecutivi si inietta ogni giorno, alle 10, c.c. 1 di siero antitetanico del Prof. TIZZONI. La sera del 4° giorno, alle 15, si iniettano sotto cute gr. 1,33 di fenato sodico in soluzione al 10 0/0, pari a gr. 0,60 per kgr. del peso.

Non si ebbe la menoma deviazione dal normale nel giorno di esperienza e nei successivi.

**Esperienza XVII.**

Coniglio adulto di gr. 2535.

L'animale vien sottoposto ad identico trattamento del precedente; la sera del 4° giorno, alle ore 15, gli si iniettano sotto cute gr. 1,95 di fenato sodico in soluzione al 10 0/0, pari a gr. 0,80 per kgr. del peso.

Anche in questo coniglio non si ebbe ad osservare, nel giorno dell'esperienza e nei seguenti, il menomo accenno di deviazione dal normale.

*Azione curativa.***Esperienza XVIII.**

Coniglio di gr. 1275.

Alle ore 10.55 si iniettano ipodermicamente (fianco sinistro) gr. 0,765 di fenato sodico in soluzione al 10 0/0, e immediatamente dopo c.c. 2 di siero antitetanico nella cavità peritoneale. (La dose di fenato sodico è pertanto di gr. 0,60 per kgr. di animale).

Nessuna deviazione dal normale.

**Esperienza XIX.**

Coniglio di gr. 1225.

Alle ore 11 si iniettano sotto cute (fianco sinistro) gr. 0,98 di fenato sodico in soluzione al 10 0/0 e subito dopo nel cavo peritoneale c.c. 2 di siero antitetanico. (La dose di fenato sodico risulta di gr. 0,80 per kgr. del peso).

Nessuna deviazione dal normale.

Dal punto di vista di cui mi occupo credo che i risultati delle esperienze non richiedano alcun commento.

**Esperienze col Tachiolo Paternò.**

Le moderne investigazioni fisico-chimiche hanno fatto vedere che le soluzioni dei metalli colloidali, e quelle dei sali metallici, possono considerarsi come delle vere ossidasi artificiali, rimettendosi così in vigore, su nuova base scientifica, le geniali scoperte di antichi chimici. È in altro lavoro che mi occuperò distesamente di tale argomento, che ha per i miei studi la più alta importanza.

Anche a biologi sperimentatori della prima metà del secolo passato dobbiamo talune affermazioni sull'azione di certi composti metallici che, trascurate per gran tempo, o considerate come poco attendibili, tornano oggi in onore sulla base salda delle indagini fisico-chimiche.

Pur rifuggendo dalle applicazioni affrettate, spesso puerili e qualche volta illogiche che si è tentato di fare di molti trovati della fisico-chimica alla biologia in generale, e che hanno condotto a far risorgere sotto nuova veste, e più seducente, vecchi errori di cui, son certo, si tornerà presto a far giustizia, io credo fermamente che in epoca non molto lontana la fisiologia potrà realmente diventare una branca della fisico-chimica, e con essa altre scienze biologiche, così come preconizzava già il celebre LUDWIG.

Limitandomi pertanto al fatto, ormai non dubbio, che le soluzioni dei metalli colloidali e dei sali metallici agiscono chimicamente come vere ossidasi artificiali, era importante di vedere se anche nel campo biologico sussista la stessa analogia.

Ed anzitutto occorre accertare se anche per i metalli colloidali e per le soluzioni dei sali metallici, di cui si è verificato il comportamento *in vitro* analogo a quello delle ossidasi, si determinano nell'organismo ossidazioni così attive quali si hanno sotto l'influenza delle ossidasi naturali.

Per i sali di ferro, sebbene da punti di vista assai diversi, si conosce qualche cosa in proposito. Io mi proponevo di occuparmi metodicamente di questo argomento, ed avevo iniziato alcuni studi che, per tante ragioni, non ho potuto proseguire. Se ne sarà il caso, mi riservo di fare studiare il problema nel mio laboratorio, appena disporrò di mezzi più larghi.

Occupandomi nello scorso anno del potere ematogeno del fluoruro d'argento, ebbi occasione di constatare il fatto, accennato già da *Paternò* e *Cingolani*, che cioè sotto l'influenza di questo farmaco, somministrato a piccole dosi per un certo tempo, cresce molto il peso degli animali, in proporzione assai più notevole di quel che non succeda in animali di controllo, tenuti in condizioni perfettamente uguali. Notai allora che sarebbe stato di grande interesse lo studio del ricambio materiale in animali tachiolizzati.

Sebbene non abbia in proposito larga messe di fatti, pure i risultati di qualche ricerca preliminare mi autorizzano a ritenere che il tachiolo attivi in modo sorprendente le ossidazioni organiche. Così negli animali tachiolizzati aumenta in misura elevata la produzione di urea e di acido urico.

Ho preso perciò il tachiolo a tipo di queste mie ricerche, delle quali, io spero, non resterà sconosciuto l'interesse biologico. Mi sono limitato a studiare l'azione preventiva del tachiolo nell'avvelenamento da stricnina;

in quello da fenato sodico ho preso anche in considerazione l'azione curativa.

Riferisco i protocolli di talune esperienze.

#### ESPERIENZE CON LA STRICNINA.

##### **Esperienza XX.**

Coniglietto fulvo di gr. 960.

Per cinque giorni consecutivi riceve ogni giorno, alle 15, gr. 0,01 di tachiolo in soluzione al millesimo per via ipodermica.

La mattina del 6° giorno, alle 10.41, si pratica una iniezione ipodermica di gr. 0.0006 di nitrato di stricnina in soluzione al millesimo (dose corrispondente ad un po' più della minima letale).

Nessun fatto di avvelenamento.

##### **Esperienza XXI.**

Coniglietto fulvo di gr. 780.

Per cinque giorni di seguito riceve ogni giorno alle 15, gr. 0,01 di fluoruro di argento in soluzione al millesimo, per via ipodermica. La mattina del 6° giorno, alle ore 10.56, si pratica una iniezione ipodermica di gr. 0,0005 di nitrato di stricnina (soluzione al millesimo). [La dose del sale alcaloideo risulta di gr. 0,00075 per kgr. del peso, cioè rappresenta la dose intermedia fra la letale minima e quella una volta e mezzo letale.]

Nessun segno di avvelenamento, tranne che una leggerissima rigidità degli arti nel camminare, del resto assai fugace.

##### **Esperienza XXII.**

Coniglio albino di gr. 1265.

Trattato per cinque giorni come i 2 precedenti. La mattina del 6° giorno si somministrano, per via ipodermica, gr. 0,0013 di nitrato di stricnina in soluzione all'1 0/100. (La dose risulta pertanto di gr. 0,0009 per kgr. del peso, cioè una volta e mezzo la letale.)

L'iniezione del sale alcaloideo venne praticata alle 11.5. L'animale si mantenne sempre vispo, come di consueto, fino alle 11.32: in questo momento, nello spiccare un salto, resta con gli arti irrigiditi e presenta qualche scossa, ma subito si rimette, e torna a saltellare per la stanza. Offertogli il cibo vi accorre con avidità. Alle 11.47 presenta d'improvviso un forte accesso tetanico, seguito da altri più o meno intensi. Lo stato convulsivo si mantiene per circa 6 minuti, poi le convulsioni si dileguano, ed il coniglio resta per circa 4 minuti immobile, sdraiato sul ventre, con gli arti posteriori distesi, con respirazione ansante. Di lì a poco si rimette sugli arti ed alle 12.7 è già capace di muoversi, ma con movimenti piuttosto rigidi. Alle 12.20 saltella e mangia, come un coniglio del tutto normale, né mostra in seguito altro fenomeno degno di nota.

Con la dose doppia della letale di nitrato stricnico ebbi risultati incostanti, essendo alcuni animali riusciti a superare l'avvelenamento, mentre in altri si determinò la morte.

## ESPERIENZE COL FENATO DI SODIO.

*Azione preventiva.*

Cinque conigli vennero iniettati giornalmente ciascuno con gr. 0,01 di tachiolo in soluzione al millesimo per 5 giorni consecutivi. La mattina del 6° giorno vennero posti in esperienza col fenato sodico, a dosi variabili, come dai seguenti protocolli.

**Esperienza XXIII.**

Coniglio albino di gr. 1022.

Iniezioni preventive di tachiolo nel modo sopra indicato. La mattina del 6° giorno, alle 10, si iniettano per via ipodermica gr. 0,60 di fenato di sodio in soluzione al 10 0/0. (Dose minima letale.)

Nessun fatto di avvelenamento, anche nei giorni seguenti.

**Esperienza XXIV.**

Coniglio fulvo di gr. 1249.

Iniezioni preventive di tachiolo per 5 giorni come sopra. La mattina del 6° giorno si inietta, per via ipodermica, gr. 1 di fenato sodico in soluzione al 10 0/0. L'animale si agita fortemente durante l'iniezione. (La dose di fenato sodico risulta di gr. 0,80 per kgr.).

Nessun accenno di avvelenamento fenolico anche nei giorni consecutivi.

**Esperienza XXV.**

Coniglio albino di gr. 1240.

Iniezioni preventive di tachiolo per 5 giorni, come sopra. La mattina del 6° giorno si iniettano, per via ipodermica, gr. 1,24 di fenato di sodio in soluzione al 10 0/0, pari a gr. 1 per kgr. del peso. Segni vivissimi di sofferenza durante la iniezione. Del resto nessun fatto di avvelenamento anche nei giorni successivi.

**Esperienza XXVI.**

Coniglio fulvo di gr. 955.

Trattato per 5 giorni con tachiolo, come i precedenti.

La mattina del 6° giorno riceve, per iniezione ipodermica, gr. 1,43 di fenato di sodio in soluzione al 10 0/0, pari a gr. 1,50 per kgr. del peso. Sofferenza viva al momento dell'iniezione; appena cessata questa il coniglio si getta su di un fianco e fa con gli arti ripetuti movimenti di natazione. Pochi istanti dopo si calma, e comincia a saltellare come un coniglio normale: e tale si mostra poi sempre nel giorno dell'esperienza e nei successivi.

**Esperienza XXVII.**

Coniglio albino di gr. 1355.

Trattato con tachiolo per 5 giorni consecutivi, come i precedenti. La mattina del 6° giorno riceve, per via ipodermica, gr. 2,44 di fenato sodico in soluzione al 10 0/0, pari a gr. 1,80 per kgr. del peso, cioè una dose triplice della minima letale.

Tranne i soliti segni di sofferenza al momento dell'iniezione, il coniglio non presentò la menoma deviazione dal normale anche nei giorni successivi.



I risultati delle esperienze sull'azione preventiva del tachiolo nell'avvelenamento da stricnina ed in quello da fenato sodico sono addirittura maravigliosi; io mi propongo di spingere ancora oltre le dosi di fenato sodico per stabilire il limite di tolleranza per questo veleno negli animali tachiolizzati.

*Azione curativa.*

Quanto all'azione curativa del tachiolo nell'avvelenamento da fenolo, io non ho fatto che poche esperienze di saggio, somministrando cioè il tachiolo per iniezione ipodermica, alla dose di gr. 0,01, nei conigli contemporaneamente, o poco prima, iniettati con soluzione al 10 % di fenato sodico (alla dose di gr. 0,60—0,80—1 di fenato per kgr.). In queste condizioni non rilevai alcun segno di avvelenamento negli animali.

Sarebbe interessante anche qui di accertare il limite di tolleranza, e di vedere poi se, somministrando il tachiolo quando già si siano manifestati i segni dell'avvelenamento fenolico nei suoi diversi stadi, si possa col tachiolo esercitare un'azione curativa più o meno efficace.

Ma a tali quesiti daranno risposta le esperienze cui attendo, nel mio laboratorio, lo studente MEI-GENTILUCCI.

Io chiudo pertanto l'esposizione di queste mie nuove ricerche affermando, con sicurezza sempre maggiore, che l'ossigeno attivo deve considerarsi come energico antidoto e controveleno fisiologico delle sostanze tossiche ossidabili, e che ossidandosi danno luogo a composti meno attivi od innocui. E le risultanze di queste nuove ricerche mi danno sempre maggiore ardimento a sperare che forse potranno i miei studi ricevere utile applicazione nella pratica. A titolo di saggio intanto io mi preparo ad iniziare una serie di esperienze sul decorso e sull'esito di talune infezioni negli animali in cui si siano determinati, col tachiolo od altri ossidanti (e qui all'infuori dei sieri ematici, per ragioni troppo ovvie), processi ossidativi più energici.

*Camerino, Maggio 1905.*



## Ueber Jodipin-Resorption

VON

HELMUTH PETERS.

Jodipin ist eins der neueren Jodpräparate; es wurde 1897 von WINTERNITZ dargestellt und in die Therapie eingeführt. Jodipin ist ein Additionsprodukt von Jod an Sesamöl. Hergestellt wird es durch Einwirkung von Jodmonochlorid auf dieses Fett. Es hat sich von allen Fetten gerade das Sesamöl als das beste erwiesen, da es neben leichter Verdaulichkeit geruch- und geschmacklos ist.

VON MERK in Darmstadt wird das Jodipin in zwei Konzentrationen in den Handel gebracht: als 10 % und als 25 % Präparat. Ersteres ist eine ölige hellgelbe Flüssigkeit, die sich von Sesamöl nicht unterscheidet. Das 25 % Jodipin ist etwas dunkler, zäher, dickflüssiger, in der Kälte von honigähnlicher Konsistenz. Beide Präparate sind in Wasser und Alkohol unlöslich, in Aether und Chloroform leicht löslich. Die Gegenwart von Jod macht sich in beiden Präparate äusserlich in keiner Weise bemerkbar. In gut verschlossenen Gefässen ist Jodipin sehr lange haltbar. Die dunklere Färbung des hochprozentigen Präparates rührt nach Hesse von der Anwesenheit eines harzigen Körpers oder alkohollöslichen Oels her. Ursprünglich wurde Jodipin innerlich gegeben. Doch erwiesen weitere Versuche, dass es auch, namentlich eingespritzt, sehr gut verwendbar sei.

Bei innerer Darreichung wird es im Darm gespalten, und ein geringer Teil des Jodes wird hier bereits als Jodalkali gebunden, der grössere Teil wird als jodirte Fettsäure aufgenommen und im Organismus oxydiert,

Das Jod erscheint alsdann im Harn als Jodalkali, oder auch an Harnstoff oder Harnsäure gebunden (FEIBES). Die Ausscheidung durch die Nieren dauert bei der Verabreichung per os etwa 8 bis 10 Tage, ungefähr die doppelte Zeit wie bei Jodkalium. (WINTERNITZ, KLINGMÜLLER.)

Sehr viel weniger sind wir über die Schicksale eingespritzten Jodipins unterrichtet. KLINGMÜLLER fand, dass an den Stellen, wo Jodipin eingespritzt sei, sich geringe Mengen von Jodalkali nachweisen lassen. Nach einer Reihe von Tagen sei stets das Jodipin an Ort und Stelle verschwunden, während im Harn noch Jodausscheidung bestehe.

WINTERNITZ erwähnt bereits « Lokalwirkungen » des eingespritzten Jodipins, und zwar gestützt auf folgenden Versuch: Er injizierte einem stark abgemagerten Hunde von 6 kgr. 16,06 gr. 10 % Jodipins unter die Rückenhaut. Während der ersten 10 Tage nach der Injektion wurden im Harn, durch Veraschen bestimmt, 1,1008 gr. Jod ausgeschieden, wobei neun Tage hindurch, durch « direkt » keine Jodreaktion erhältlich war. Am siebenten. Tage gab der Harn direkt keine Jodreaktion, enthielt aber 0,014 gr. Jod. In den nächsten 6 Tagen wurde Jod direkt nachgewiesen. Am 26 Tage nach der Injektion wurde der Hund getötet. An der Stelle der Injektion wird eingeschnitten, die Umgebung dieser Stelle wird mit Aether aus einer Spritzflasche abgespritzt. In dem Rückstand, der nach dem Verdunsten des Aethers bleibt, ist direkt kein Jod nachweisbar, wohl aber nach der Verseifung. Das Fettgewebe selbst, das herauspräpariert wurde, enthielt reichlich Jodipin. Ebenso war Jodipin mit « voller Schärfe » nachweisbar in Leber, Knochenmark, Bauchfett, wenn auch in geringer Menge.

Weitere Versuche in dieser Hinsicht wurden nicht vorgenommen. Damit ist das, was wir über die Lokalwirkungen des Jodipins wissen, erschöpft. Und doch wäre es sehr wünschenswert, den Schicksalen des eingespritzten Jodipins genauer nachzugehen. Denn diese Einspritzungen erfreuen sich jetzt bereits weitgehender, praktischer Anwendung. Ueberall da, wo bisher Jodkalium Verwendung fand, wird jetzt vielfach Jodipin in Gebrauch genommen.

Die ausgedehnteste Anwendung und die eklatantesten Heilerfolge haben Jodipineinspritzungen in der Syphilistherapie zu verzeichnen, namentlich in der tertiären Periode und bei syphilitischen Erkrankungen des Nervensystems.

Bei Bronchitis, Asthma, Emphysem, Psoriasis und Skrophulose ist Jodipin ebenfalls mit gutem Erfolg injiziert worden. Hervorragende Lokalwirkung äusserte Jodipin bei Ischias und anderen neuralgischen Schmerzen.

Die vollständige Heilung von Hautaktinomykose beim Menschen durch Jodipinjektionen führte dazu, dieses Mittel auch bei Aktinomykose der Rinder in gleicher Weise zu gebrauchen. Und hier wirkt Jodipin geradezu als Spezifikum, ganz einerlei, in welcher Form die Aktinomykose auftritt.

Gleiche spezifische Wirkung ist mit Jodipin bei der Leberzirrhose der Pferde, eine Krankheit, die bisher als unheilbar galt, zu verzeichnen.

In wie weit Jodipin den Zerstörungsprozess des Tuberkelbazillus im Organismus bei Menschen und Tiere zu bekämpfen vermag, darüber sind beiderseits Versuche noch im Gange. Die Zeit der Anwendung ist hier noch zu kurz, und die Zahl der Fälle noch zu gering, als dass ein endgültiges Urteil, wie bei den ebengenannten Krankheitsformen, gebildet werden könne.

Unter diesen Umständen übernahm ich auf Veranlassung von Herrn Prof. GEPPERT die Untersuchung über die Schicksale des eingespritzten Jodipins am Orte der Einspritzung. Der Plan der Untersuchung war einfach. Zunächst musste konstatiert werden, wieviel Jodipin in den Tagen nach der Einspritzung an Ort und Stelle nachweisbar war, und ferner musste konstatiert werden, ob an Ort und Stelle eine Zersetzung erfolge und wie stark sie sei.

In erster Linie kam es, wie ohne Weiteres ersichtlich, darauf an, an Ort und Stelle die Quantität des liegenbleibenden Jodipins zu bestimmen. Zu diesem Zweck mussten die betreffenden Organen extrahiert, und die Quantität des extrahierten Jodipins festgestellt werden. Es entstand daher zunächst die Frage, mit welcher Genauigkeit sich Jodipin aus tierischen Geweben wieder darstellen lässt. Zur Entscheidung dieser Frage wurde fein gehacktes Fleisch mit einer abgemessenen Quantität Jodipins gemischt, dieses dann wieder extrahiert und bestimmt.

Was zunächst die Methode der quantitativen Jodipinbestimmung anlangt, so baut sie sich darauf auf, dass das Jodipin durch Aether extrahierbar und dann durch Verseifung, Veraschung und Jodbestimmung quantitativ nachweisbar ist.

Die Methode der Jodbestimmung im Jodipin ist nach den Prinzip ausgeführt wie sie E. SCHMIDT in seinem « Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie, I. Teil, p. 265 » zur Bestimmung des Jodes im Lebertran angiebt. Die Ausführung in unserem Falle gestaltet sich folgendermassen:

5 gr. 10 % Jodipins beziehungsweise 2 gr. 25 % Jodipins werden in einer grossen Porzellanschale mit 5 gr. Natriumhydroxyd gelöst, in 10 c.c. destillierten Wasser und 50 c.c. absoluten Alkohol in einem Oelbade verseift. Nachdem die Seife in der Schale

vollständig getrocknet ist, wird sie in einem kleinen Porzellantiegel auf dem Asbestteller verkohlt. Dabei entsteht unter starker Rauchentwicklung aus der gelbweissen Seife eine dünnflüssige, braune Masse die bei weiterem Erhitzen schwarz, dickflüssig und schmierig wird. Schliesslich hört die Rauchentwicklung auf, und in dem Tiegel bleibt eine grobkörnige, schwarze, trockene Masse. Letztere wird jetzt über der freien Flamme scharf geglüht, bis die Farbe weissgrau geworden ist. Während der Verseifung und Verkohlung ist beständiges Umrühren notwendig, damit ein Anbacken nicht eintritt. Die Asche wird in einem Mörser fein pulverisiert, mit Wasser aufgenommen, in ein 200 Bezw. 100 c.c. fassendes Kölbchen gespült, bis zur Marke aufgefüllt und einige Minuten kräftig geschüttelt. Von diesen 200 c.c. kommen 50 c.c. zur Untersuchung auf Jod, und zwar geschieht dies in folgender Weise:

Ein Kolben ist mit einem doppelt durchbohrten Korkstopfen verschlossen. Durch die eine Oeffnung des Stopfens reicht eine Glasröhre von der Dicke eines gewöhnlichen Bleistiftes in den Kolben senkrecht bis dicht über den Boden. Das andere Ende der Glasröhre trägt einen kleinen Trichter. Durch die zweite Oeffnung des Korkstopfens geht eine U-förmig gebogene Glasröhre von der Weite wie die vorige. Das eine Ende reicht etwa 5 c.c. in den Kolben hinein, während das andere Ende, etwa 30 cm. lang, in ein kleines Glaskölbchen mit starker Jodkalilösung taucht. Letzteres Kölbchen ist in einem grossen Glasgefässe von kaltem Wasser umgeben.

Bei der Jodbestimmung werden zunächst die genannten 50 c.c. Flüssigkeit in den Kolben gebracht, alsdann 20 c.c. verdünnte Salzsäure hinzugefügt, und nun wird der Kolben in einem Oelbade erhitzt, bis die Flüssigkeit siedet. Dann giesst man durch den Trichter langsam und in kleinen Quantitäten Eisenchloridlösung hinzu. Die Jodentwicklung beginnt sofort, und das Jod destilliert mit dem Wasserdampf in das Jodkalium über. Nachdem jede sichtliche Jodentwicklung zu Ende ist, wird das Kölbchen mit Jodkalium, indem sich das Gelöste übergegangene Jod befindet, weggenommen, und in ein Bechergläse eine weitere Lösung von Jodkali als Kontrollösung untergestellt. Das übergegangene, in Jodkalium gelöste Jod wird mittels 1/10 normaler Natriumthiosulfatlösung bestimmt.

Znächst konnte ich mit dieser Methode feststellen, dass das verwandte Jodipin in der Tat den indizierten Jodgehalt besass. Die Daten sind folgende: 2 gr. 25 % Jodipins (= 0,5 gr. Jod) wurden nach der angegebenen Methode verascht, und der vierte Teil entsprach 20,2 c.c. Natriumthiosulfatlösung, also das ganze 0,5 gr. Jod.

5 gr. 10 % Jodipins (= 0,5 gr. Jod) ergaben 4 mal, 0,125 gr. Jod (9,88 c.c. Natriumthiosulfatlösung) = 0,5 gr. Jod.

Schwieriger gestaltete sich die quantitative Darstellung des Jodipins aus dem tierischen Gewebe. Hier wurden mehrere Methoden probiert 1) direkte Verseifung und Veraschung des mit Jodipins versetzten Gewebes, 2) Aetherextraktionen im Soxlethapparat. Letztere wurden wiederum in verschiedener Weise vorgenommen. Da das Gewebe getrocknet werden musste, ehe es in den Soxleth gelangt, so wurde getrocknet (a) durch

Erhitzung auf dem Wasserbade mit und ohne Hülfe von Luftdurchleitung; (b) im absoluten Vakuum über Schwefelsäure.

Dabei wurde jedesmal Hackfleisch innig mit einer abgemessenen, bezw. abgewogenen Menge Jodipins versetzt. Nachdem dann getrocknet, extrahiert, verseift, verkohlt, verascht war, wurde mindestens ein Viertel des wässerigen Extraktes auf Jod untersucht. Im einzelnen gestalten sich die Versuche folgendermassen :

#### Versuch 1.

2 gr. 10 % Jodipins wurden mit 60 gr. Hackfleisch innig vermengt. Nach Zusatz von 2 gr. Natriumhydroxyd gelöst in 4 c.c. Wasser und 20 c.c. absoluten Alkohol, wird im Oelbade verseift. Bei dem Verseifungsprozess, entsteht aus dem Fleisch eine höchst übelriechende, dünnbreiige, schmierige, rotbraune Masse, die durch weiteres Erhitzen verkohlt und schliesslich verascht wurde. Die gepulverte Asche wird mit Wasser zu 200 c.c. aufgefüllt. 100 c.c. dieser Flüssigkeit werden aufgekocht. Darin sind enthalten 0.0508 gr. Jod : also, im Ganzen 0.1016 gr.

Es sollten sein : 0.2 gr. Jod. Es fehlt mithin 49.2 %.

#### Versuch 2.

In ein Stück Fleisch von 60 gr, werden 1.590 gr. 10 % Jodipins eingespritzt. Nach der Injektion wird das Fleisch mit der Schere fein zerschnitten und in einem Wasserbade getrocknet. Das Trocknen wird in einem heissen Luftstrom ca. 1 1/2 Stunden lang fortgesetzt. Die fast knochenharte Masse wird so fein wie möglich pulverisiert und in einem Soxlethapparat 6 Stunde lang mit Aether ausgezogen. Nachdem der Aether verdunstet ist, wird der bräunliche Rückstand mit 1.5 gr. Natriumhydroxyd gelöst und in 3 c.c. Wasser und 15 c.c. Alkohol verseift, verkohlt, verascht. Die pulverisierte Asche wird mit 50 c.c. Wasser aufgenommen.

25 c.c. ergeben 0.04699 gr. Jod.

Die restlichen 25 c.c. enthalten 0.0508 gr. Jod.

Die untersuchten 50 c.c. liefern mithin 0.096 gr. Jod.

Es sollten sein 0.159 gr. Jod.

Es fehlen 39.62 %.

#### Versuch 3.

60 gr. Hackfleisch werden mit 1.0765 gr. 10 % Jodipins vermischt und in einem Glaszylinder in einem Wasserbade 5 bis 6 Stunden lang bei einer Temperatur von etwa 40° erwärmt. Das Fleisch wird dann in möglichst dünner Lage fein verteilt auf einer Platte aufgetragen und 24 Stunden lang im absoluten Vakuum trocken gelassen. Innerhalb dieser 24 Stunden, etwa nach 12 Stunden, wird es einmal herausgenommen und umgedreht. Aus dem Vakuum heraus, kommt das Fleisch in den Soxlethapparat und wird dort 6 Stunden lang durch Aether extrahiert. Der Aether wird verdampft, und der Rückstand mit 1 gr. Natriumhydroxyd und 2 c.c. Wasser und 10 c.c. Alkohol verseift, verkohlt, verascht. Die Asche wird mit Wasser zu 50 c.c. aufgenommen und untersucht. Die gefundene Menge Jod beträgt 0.07 gr. Es sollten sein 0.107 gr. Jod.

Es fehlen 34.58 %.

**Versuch 4.**

60 gr. nicht mehr ganz frisches Hackfleisch werden nach dem Zusatz von 1.38 gr. 10 % Jodipin in möglichst dünner Lage auf eine Platte aufgetragen, in das absolute Vakuum gebracht und dort 24 Stunden lang trocknen gelassen.

Innerhalb dieser Zeit wird das Fleisch einmal umgewendet. Im Soxleth extrahiert Aether 6 Stunden lang. Der Aetherrückstand wird in einer Schale mit 1.5 gr. Natriumhydroxyd und 3 c.c. Wasser und 5 c.c. Alkohol verseift, verkohlt, verascht. Die Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgefüllt und kräftig geschüttelt. Aus den 100 c.c. wurden an Jod gewonnen 0.11557 gr. Dem Fleisch war ursprünglich zugezetzt 0.138 gr. Jod.

Es fehlen 16.6 %.

Das durch Aether ausgezogene Fleisch kam nochmals 4 Stunden lang in den Soxlethapparat. Der geringe Rückstand wurde genau wie vorher, verseift, verkohlt und verascht. Er enthielt kein Jod mehr.

**Versuch 5.**

100 gr. frisches Hackfleisch, die mit 5 gr. 10 % Jodipin gut vermengt sind, werden in dünner Lage auf eine Platte aufgetragen und 24 Stunden lang in das Vakuum gebracht. Nach 12 Stunden wird das Fleisch gewendet. Dann extrahiert der Aether 6 Stunden lang im Soxleth. Der Rückstand, nach dem Verdunsten des Aethers, wird mit 5 gr. Natriumhydroxyd in 10 c.c. Wasser und 50 c.c. Alkohol verseift. Nachdem verkohlt, verascht und pulverisiert ist, wird mit Wasser zu 200 c.c. Wasser aufgefüllt. Davon werden 25 c.c. wie üblich, auf Jod untersucht. Diese ergeben 0.0635 gr. Jod. In den 200 c.c. sind demnach 0.5 gr. Jod enthalten. Es ist mithin alles Jod, wie es in den dem Fleisch zugestzten 5 gr. 10 % Jodipin vorhanden war, in Freiheit getreten.

Die durch Aether ausgezogenen Fleischreste werden mit Wasser übergossen 24 Stunden lang stehen lassen. Das Wasser wird zur Hälfte eingedampft und abfiltriert. Das Filtrat, nach Ausscheidung des ausgefallenen Eiweisses, wird auf Jod untersucht. Es zeigen sich so minimale Spuren von Jod, dass sie nicht titriert werden können.

**Versuch 6.**

50 gr. Hackfleisch werden mit 2 gr. 25 % Jodipin gut vermischt, auf eine Platte dünn aufgetragen und 24 Stunden lang, wobei das Fleisch einmal umgedreht war, in das Vakuum gebracht. Dann wird das Fleisch im Soxleth 6 Stunden lang extrahiert. Der Rückstand des Aetherextraktes wird mit 5 gr. Natriumhydroxyd und 10 c.c. Wasser und 50 c.c. Alkohol verseift. Die fein gepulverte Asche wird mit Wasser zu 200 c.c. Wasser aufgenommen und tüchtig geschüttelt. Von dieser Auffüllung werden 25 c.c. auf Jod untersucht. Sie enthalten 0.06223 gr. Jod. Weitere 25 c.c. ergeben 0.0635 gr. Jod.

In den 200 c.c. sind demnach 0.5 gr. Jod. enthalten, genau dieselbe Menge so wie sie dem Fleisch hinzugesetzt war.

Das durch Aether extrahierte Fleisch wurde wie bei dem vorhergehenden Versuche nochmals durch Wasser 24 Stunden lang ausgezogen, der Auszug zur Hälfte eingedampft, nach Ausscheidung der koagulierten Eiweissmassen filtriert und das etwa noch vorhandene Jod durch Destillation nach Zufügung van Salzsäure und Eisenchlorid bestimmt. Aber die Jodkalilösung blieb vollständig wasserhell, nicht einmal Spuren von Jod traten mehr über.



Aus diesen Versuchung ging als einzig brauchbare Methode die der Experimente V und VI hervor. Das stark zerkleinerte Fleisch wird in dünner Schichte in das absolute Vakuum gebracht und bleibt dort 24 Stunden lang stehen. Innerhalb dieser Zeit, etwa nach 12 Stunden, wird es einmal umgedreht. Im Soxleth wird alsdann das Fleisch durch Aether extrahiert. Der Aether wird verdunstet, der Rückstand verseift und verascht. Dann erhält man in der Tat alles Jodipin heraus, das ins Fleisch hinein gebracht war. Wenn in Versuch IV. ein Defizit von 16,6 % vorhanden war, so erklärt es sich daraus, dass das Fleisch nicht mehr ganz frisch war, und bereits Zersetzungen in ihm sich abspielten.

Bei den Tierversuchen wurde nun in folgender Weise verfahren.

Bei der Injektion wurden nur Spritzen mit weiten Kanülen verwendet. Denn das zähflüssige 25 % Jodipin lässt sich durch enge Nadelrohre nur mit grossem Kraftaufwande oder auch gar nicht durchpressen. Bedeutend erleichtert wird die Injektion von Jodipin, wenn dasselbe vorher etwas angewärmt wird. Die Beweglichkeit der beiden Präparate wird dadurch wesentlich grösser. Das Aufsaugen des Flüssigkeit geschah direkt mit der Spritze mit Hinweglassung der Kanüle. Nachdem die Haare an der betreffenden Stelle abgeschoren waren, wurde die Nadel in die Muskulatur eingestochen und zwar in schräger Richtung. Um die Gefahr von Lungenembolien zu vermeiden, wurde nach dem Einstich etwas gewartet, ob sich nicht eine Blutung als Zeichen von Gefässverletzung einstellte. Jetzt wird die gefüllte Spritze durch die eingeführte Nadel langsam entleert. Ebenso langsam und vorsichtig muss die Nadel wieder herausgezogen werden, damit aus der Injektionsöffnung nicht wieder Jodipin zurückfliesst. Ein Verschluss der Wunde war nie nothwendig. Durch leichte und sanfte Massage wurde das Jodipin in dem Gewebe etwas verteilt. Die geringe Luftquantität, die bei der Injektion eingeführt wurde, schadet nie. Veränderungen des injizierten Gewebes, örtliche Reizung, Infiltration, Abszessbildung wurden nicht beobachtet. Schmerzäusserungen gaben die Tiere nur selten von sich.

Dann wurde nach einer bestimmten Zeit das Tier getötet, die injizierten Teile herauspräpariert und mit der Scheere möglichst fein zerschnitten. Zum Schluss wurden sie analysiert, wie oben (Versuch V. und VI.) beschrieben.

Die einzelnen Versuchen gestalteten sich folgendermassen :

#### **Versuch 7.**

Einem Kaninchen, mittelgrosses Tier, werden 5 gr. 25 % Jodipin in die Hinter-schenkelmuskulatur injiziert. 16 Stunden nach der Injektion wird das Tier durch

Halsschnitt getötet. Beim Ablösen der Haut von dem Schenkel ist Jodipin in ziemlicher Menge im Unterhautzellgewebe, auf der Muskulatur und zwischen den einzelnen Muskelgruppen sichtbar. Der betreffende Schenkel wird bis zur Beckensymphyse losgetrennt, und die einzelnen Muskelgruppen von den Knochen lospräpariert. Die Muskeln werden mit einer Scheere fein zerschnitten und mit der dem Schenkel zugehörigen Haut in einer Glasschale möglichst fein verteilt und in das absolute Vakuum gebracht. Nach 24 Stunden, während welcher Zeit die Muskulatur auch einmal umgedreht wurde, ist das Fleisch trocken genug, um im Soxleth ausgezogen werden zu können. Der Rückstand wird nach der beschriebenen Methode verseift, verkohlt, verascht. Die graue gepulverte Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgefüllt. In 25 c.c. dieser Auffüllung sind 0,22352 gr. Jod enthalten. In weiteren 25 c.c. sind 0,22098 gr. Jod enthalten. Die 100 c.c. ergeben demnach 0,88900 gr. Jod.

Dem Tiere waren 1,25 gr. Jod eingespritzt, es fehlen mithin 28,88 0/0. Die durch Aether extrahierte Muskulatur wird 24 Stunden lang durch Wasser ausgelaugt. Das Wasser wird bis zur Hälfte eingedampft, filtriert und auf Jod untersucht. Aus diesem Fleischwasser, 130 c.c., gehen noch 0,082 gr. Jod über. Es sind demnach 6,56 0/0 Jod in alkalische, wasserlösliche Verbindungen übergegangen.

Von dem Körper sind mithin nach 16 Stunden von den injizierten 1,25 gr. Jod 22,32 0/0 resorbiert worden.

Die durch Wasser ausgelaugten Fleischmassen werden nochmals mit stark alkalischem Wasser übergossen und 24 Stunden lang stehen gelassen. Das abgegossene Wasser wird eingedampft, filtriert und nochmals auf Jod untersucht. Es ist kein Jod mehr vorhanden.

#### Versuch 8.

Einem mittelstarken Kaninchen werden 5 gr. 25 0/0 Jodipins in die Hinterschenkelmuskulatur eingespritzt. Die Tötung und Untersuchung des Tieres findet nach 48 Stunden statt. Jodipin im Unterhautzellgewebe, auf und zwischen den Muskelgruppen in ziemlicher Menge kenntlich. Nach dem Lospräparieren der einzelnen Muskeln werden diese in einer Kältemischung von Schnee und Ammonium nitricum zum Gefrieren gebracht. In diesem Zustand lassen sich die Muskeln in fast mikroskopisch feine Schnitte zerlegen, die dann in dünner Lage in einer Glasschale ausgebreitet, im Vakuum trocknen. Nach 36 Stunden kommen die Schnitte zur Extraktion in den Soxlethapparat. Verseifen, Verkohlen, Veraschen nach der üblichen Methode. Die Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgefüllt. Davon enthalten 50 c.c. 0,46101 gr. Jod. In dem 100 c.c. sind demnach 0,922 gr. Jod vorhanden.

Es fehlen 26,24 0/0.

Aus dem wässrigen Auszuge werden 0,222 gr. Jod gefunden = 17,76 0/0.

Von dem Tiere wurden mithin in 48 Stunden 8,48 0/0 resorbiert.

#### Versuch 9.

Einem Kaninchen, kleines Tier, werden 2 gr. 25 0/0 Jodipin in den Hinterschenkel injiziert. Tötung und Untersuchung nach 8 Tagen. Die Gefriermethode ist in diesem Versuche wie auch in den folgenden nicht mehr zur Anwendung gekommen. Die Untersuchung auf Jod wird wie üblich vorgenommen, Die Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgefüllt.

25 c.c. dieser Auffüllung weisen 0,14 gr. Jod auf. Aus weiteren 25 c.c. ist dieselbe

Menge Jod erhältlich. In den 100 c.c. sind demnach 0,5 gr. Jod vorhanden Dies Tier hat in 8 Tagen kein Jod resorbiert. Der wässerige Auszug der Muskulatur ging durch einen Unfall verloren.

#### Versuch 10.

Einem kleinen Kaninchen werden 5 gr. 10 % Jodipin in den Hinterschenkel eingespritzt. Das Tier wird nach 16 Stunden getötet. Das Jodipin hat einen verhältnismässig grossen Verbreitungsbezirk angenommen. Bis in das Unterhautzellgewebe des Rückens und des Bauches war Jodipin zu verfolgen. Soweit alle Gewebsteile vom Jodipin durchtränkt erschienen, wurden sie zur Untersuchung herangezogen. Auf den Knochen sogar war Jodipin kenntlich. Daher wurden auch diese, in kleine Teile zerquetscht, mit den anderen fein zerschnittenen Gewebsteilen in das Vakuum gebracht. Die Untersuchung geht den beschriebenen Gang. Beim Verseifen des Aetherrückstandes bildete sich beim Zugiessen der konzentrierten Natronlauge unter starker Temperatursteigerung, die Schale war fast nicht anzufassen, eine braune, schäumende, zischende Masse, ein Vorkommnis, das ich sonst nie gesehen habe. Die Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgenommen.

25 c.c. enthalten 0,09271 gr. Jod. In den 100 c.c. sind demnach 0,37084 gr. Jod vorhanden.

Es fehlen 26 %.

In dem wässerigen Auszuge sind 0,00508 gr. Jod = 1 %.

Das Tier hat in 16 Stunde 25 % Jod resorbiert.

#### Versuch 11.

Einem Kaninchen, mittelgrosses Tier werden 5 gr. 10 % Jodipin in den Hinterschenkel injiziert. Tötung und Untersuchung nach 48 Stunden.

Der Verbreitungsbezirk des Jodipins ist wie bei den vorigen Tieren ein sehr grosser. Soweit möglich, wird alles vom Jodipin durchtränkte Gewebe untersucht. Ein Teil des Jodipins, der beim Loslösen des Schenkels in die Bauchhöhle floss, ging für die Untersuchung verloren. Untersuchungsmethode wie oben. Die Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgefüllt.

Aus 25 c.c. sind 0,11938 gr. Jod erhältlich. Demnach sind in den 100 c.c. 0,477 gr. Jod.

Es fehlen mithin 4,6 %.

Bei der Untersuchung des wässerigen Auszuges, treten nur Spuren von Jod auf, die so minimal sind, dass sie nicht titriert werden können. Das Tier hat in 48 Stunden, 4,6 % Jod resorbiert.

#### Versuch 12.

Einem grossen Kaninchen werden 5 gr. 10 % Jodipins in den Hinterschenkel injiziert. Tötung und Untersuchung nach 8 Tagen. Methode der Untersuchung wie vorher. Die Asche wird mit Wasser zu 200 c.c. aufgenommen.

In 25 c.c. sind 0,04699 gr. Jod vorhanden. Aus weiteren 25 c.c. werden 0,04826 gr. Jod frei.

In den 100 c.c. sind, im Mittel berechnet, 0,37592 gr. Jod.

Es fehlen 23,82 %.

Aus dem wässerigen Auszuge wurde 1 % Jod frei. Das Tier hat in 8 Tagen 22,82 % Jod resorbiert.

**Versuch 13.**

Einem Kaninchen, grosses Tier, werden 2 gr. 25 % Jodipin in den Hinterschenkel eingespritzt. Tötung und Untersuchung nach 8 Tagen. In den letzten Tagen litt das Tier an heftigem Durchfall. Die Muskulatur erscheint blass und trocken. Untersuchungsmethode wie vorher. Die Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgefüllt.

25 c.c. ergeben 0,1016 gr. Jod.

Weitere 25 c.c. enthalten 0,100 gr. Jod.

In den 100 c.c. sind demnach 0,40 gr. Jod vorhanden.

Es fehlen 2 %.

In dem wässerigen Auszuge wird 1 % Jod gefunden.

Das Tier hat trotz heftigen Durchfalles nur 1 % in 8 Tagen resorbiert.

**Versuch 14.**

Kaninchen, grosses und starkes Tier, erhält 2 gr. 25 % Jodipin in den Hinterschenkel eingespritzt. Die Muskulatur ist fest, straff, mehr rot gefärbt, als bei den anderen Tieren. Während die anderen Kaninchen in einem Käfig untergebracht waren, erhielt dieses Tier mehr Freiheit und Bewegung. Tötung und Untersuchung nach 8 Tagen. Jodipin ist fast gar nicht mehr sichtbar, nur zwischen den Muskelgruppen tritt es in geringer Menge zu Tage.

Die Muskulatur und Haut werden, wie üblich, zur Jodbestimmung durch Destillation vorbereitet. Die Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgefüllt.

25 c.c. weisen 0,02159 gr. Jod auf.

In weiteren 25 c.c. sind 0,02032 gr. Jod.

In den 100 c.c. sind demnach 0,08382 gr. Jod vorhanden.

Es fehlen 83,24 %.

In dem wässerigen Auszuge wurden nur Spuren von Jod gefunden, die so gering waren, dass sie unberücksichtigt bleiben konnten.

**Versuch 15.**

Um zu erfahren, in welchen Verhältnis die Resorption des Jodkaliums zu der des Jodipins stehe, wurden einem mittelstarken Kaninchen, 5,6 c.c. Jodkaliumlösung in den Hinterschenkel injiziert. Diese Menge entsprach 1,25 gr. Jod, welches Quantum in 5 gr. 25 % Jodipin enthalten ist. Der Jodgehalt der Lösung war in der beschriebenen Weise aus einem genau abgemessenen Quantum durch Destillation des Jodes nach Zufügen von Salsäure und Eisenchlorid bestimmt worden.

Die Tötung und Untersuchung wurde nach 48 Stunden vorgenommen. Die Muskeln werden lospräpariert und mit dem vierfachen Quantum Wasser, etwa 300 c.c., übergossen. Es wird zur Hälfte eingekocht und filtriert.

Das Fleisch wird nochmals mit demselben Quantum Wasser übergossen, wiederum bis zur Hälfte eingekocht und filtriert.

Beide Abkochungen werden auf Jod untersucht. Weder in der ersten, noch in der zweiten Abkochung wird Jod gefunden.

Die 150 c.c. der ersten Abkochung werden bis zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird in einem Porzellantiegel bis zur grauen Masse verascht.

Die Asche wird mit Wasser zu 100 c.c. aufgefüllt.

In diesen 100 c.c. ist kein Jod zu finden.

Innerhalb 48 Stunden ist die wässrige Jodkaliumlösung mit 1,25 gr. Jod vollständig resorbiert worden.

#### Versuch 16.

Einem mittelstarken, gut genährten Hunde werden 5 gr. 25 % Jodipin in den Hinterschenkel eingespritzt. Nach 48 Stunden wird der Hund, nachdem er vorher chloroformiert war durch Halsschnitt getötet. Das Tier, das vor der Injektion munter und rauf lustig war, war nach der Injektion still und ging nicht mehr aus seinem Käfig heraus. In dem Unterhautzellgewebe und zwischen den Muskelgruppen wird Jodipin in reichlicher Menge angetroffen. Wegen der Menge, der zu untersuchenden Muskulatur und des Fettes wird die Untersuchung in zwei Partien vorgenommen. Untersuchung wie üblich. In der ersten Partie werden an Jod gefunden 0,24 gr.

Die zweite Partie enthielt 0,97536 gr. Jod.

In dem gesammten untersuchten Gewebe sind demnach 1,215 gr. Jod vorhanden.

Es fehlen 2,8 %.

Der wässrige Auszug der Muskulatur der ersten Partie ergab kein Jod mehr, in dem Auszug der Muskulatur der zweiten Partie wurde 1 % Jod gefunden.

Der Hund hat in 48 Stunden 1,8 % Jod resorbiert.

#### Versuch 17.

Einem kleinen Hunde werden 5 gr. 10 % Jodipin in den Hinterschenkel injiziert. Tötung und Untersuchung nach 4 Tagen. Der Hund war ein sehr munteres Tierchen, das auch nach der Injektion seine Munterkeit beibehielt. Das Tier hatte sehr viel Bewegung und Freiheit. Der Gang der Untersuchung wie vorgeschrieben. Die Asche wird mit Wasser zu 200 c.c. aufgenommen.

25 c.c. ergeben 0,01905 gr. Jod.

In den 200 c.c. sind mithin 0,15240 gr. Jod vorhanden.

Es fehlen 69,52 %.

Der wässrige Auszug enthielt nur geringe Spuren von Jod. Der Hund hat mithin in 4 Tagen 69,52 % Jod resorbiert.

Eine Zusammenstellung der Resultate über die Resorptionsverhältnisse des injizierten Jodipins ergibt:

Tierart	Nach welcher Zeit wurde die Untersuchung vorgenommen	Menge des injiziert. Jodes (und Jodipins)	Menge des wiedergefundenen Jodes in Jodipin in gr.	Menge des Jodes als Jodalkali	Joddefizit = resorbiert. Jodmenge in %.	Bemerkungen
VII. Kaninchen	16 Std.	1,25 gr. (5 gr.—25 o/o)	0,88900	6,56 o/o 0,082 gr.	22,32	
VIII. Kaninchen	48 Std.	1,25 gr. (5 gr.—25 o/o)	0,922	17,76 o/o 0,222 gr.	8,48	
IX. Kaninchen	8 Tage	0,5 gr. (2 gr.—25 o/o)	0,5	0,0 o/o	0,0	Schwächliches Tier, keine Bewegungen.
X. Kaninchen	16 Std.	0,5 gr. (5 gr.—10 o/o)	0,37084	1 o/o 0,00508 gr.	25	Verbreitungsbezirk des Jodipins sehr gross.
XI. Kaninchen	48 Std.	0,5 gr. (5 gr.—10 o/o)	0,477	Spuren	4,6	Verbreitungsbezirk des Jodipins sehr gross.
XII. Kaninchen	8 Tage	0,5 gr. (5 gr.—10 o/o)	0,37592	1 o/o 0,00508 gr.	23,82	
XIII. Kaninchen	8 Tage	0,5 gr. (2 gr.—25 o/o)	0,40	1 o/o 0,00508 gr.	1	Abgemagertes, krankes Tier.
XIV. Kaninchen	8 Tage	0,5 gr. (2 gr.—25 o/o)	0,08382	Spuren	83,24	Kräftiges Tier. Viel Bewegung.
XVI. Hund	48 Std.	1,25 gr. (5 gr.—25 o/o)	1,215	1 o/o 0,00508 gr.	1,8	Keine Bewegung.
XVII. Hund	4 Tage	0,5 gr. (5 gr.—10 o/o)	0,15240	Spuren	69,52	Lebhaftes Tier. Viel Bewegung.

An Stelle von Jodipin wurde *Jodkalium* injiziert.

XV. Kaninchen	48 Std.	1,25 gr. 5,6 c.c.-Lös.	0,0 gr.	0,0 gr.	100	Vollständige Resorption
---------------	---------	---------------------------	---------	---------	-----	-------------------------

Zunächst mag darauf hingewiesen werden, dass auch bei diesen Versuchen drei Mal alles eingespritzte Jod als Jodipin an Ort und Stelle wiedergefunden wurde. (Versuch N<sup>o</sup> IX-XIII-XVI.) Demnach arbeitet diese Methode auch für die Verhältnisse im Tierkörper zuverlässig.

Findet Resorption statt, so zeigt die Tabelle, dass sie ausserordentlich langsam vor sich geht. Während die wässrige Jodkaliumlösung von gleichem Jodgehalt nach 48 Stunden verschwunden war, stellte sich bei Jodipin das Resultat so, dass noch nach 8 Tagen nach der Injektion eine mehr oder minder grosse Menge von Jodipin an Ort und Stelle nachzuweisen war, in einem Falle sogar alles Jodipin. (Versuch IX)

Nach 16—48 Stunden waren höchstens 25 o/o resorbiert.

Weiterhin fällt eine ausserordentliche Unregelmässigkeit in der

Resorption auf. Das eine Mal wurde 83,24 % resorbiert, das andere Mal in derselben Zeit nur 1 %. Der Grund dieser Unregelmässigkeit ist offenbar die Verschiedenheit der Muskelaktion bei den verschiedenen Tieren. Bei lebhaften Tieren (Versuch X-XIV-XVII) wird das Jodipin vom Orte der Einspritzung weggedrückt und dadurch ein grosser Verbreitungsbezirk herbeigeführt. (Siehe Untersuchungsprotokoll.)

Ferner ergibt sich, dass in den meisten Fällen Jodalkali an Ort und Stelle vorhanden war; (wie schon KLINGMÜLLER angegeben hat.) Demnach zersetzt sich das Jodipin in Berührung mit den Körpergeweben, und ein Teil geht als Jodalkali in den Körper über. Der Körper wird unter diesen Umständen unter einen schwachen, aber konstanten Jodstrom gesetzt; allerdings kann dieser Effekt fehlen, wenn das Jodipin an Ort und Stelle unzersetzt liegen bleibt.

Im Ganzen ergibt sich, dass das Jodipin dadurch, dass es bei Einspritzungen an Ort und Stelle so stark und lange haftet, ein Mittel ist, um bestimmte Bezirke des Körpers unter dauernde Jodwirkung zu setzen.

Trotz des langen Verweilens von Jodipin am Orte der Injektion waren keinerlei Veränderungen oder Zerstörungen der Gewebe nachzuweisen.

Giftige Wirkung äusserte das Jodipin in keinem Fall. Die Tiere zeigten keine Störung im Allgemeinbefinden, der Appetit blieb immer gut.

Als Resultat ergibt sich :

Das Jodipin haftet stark am Ort der Einspritzung und durchdringt dabei die umgebenden Gewebe. Es verfällt dort einer langsamen Zersetzung und Resorption; und es erscheint darnach wohl geeignet, bei Einspritzungen an Ort u. Stelle langdauernde Lokalwirkung hervorzurufen.

Zum Schlusse gestatte ich mir Herrn Prof. GEPPERT für die Stellung des Themas und für die Unterstützung bei der Bearbeitung desselben meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

**Literatur.**

1. E. SCHMIDT : Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie, I. Teil.
2. Dr. H. WINTERNITZ : *Ueber die physiologischen Grundlagen der Jodipintherapie.*
3. Dr. V. KLINGMÜLLER : *Ueber Jodipin.*
4. Dr. E. FEIBES : *Betrachtungen über das Jodipin.*
5. Dr. KINDLER : *Jodipin und seine therapeutischen Verwendbarkeit.*
6. Dr. I. SELLEI : *Beiträge zur Frage der Wirkung der Jodalkalien und des Jodipins bei Syphilis.*
7. Dr. GROUVEN : *Das Jodipin in der Syphilistherapie.*
8. H. SESSOUS : *Ueber die therapeutische Verwendung des Jodipins.* Inaug.-Dissert.
9. Dr. R. FISCHER : *Klinische Betrachtungen über den Heilwert des Jodipins.*



Contribution à l'étude de la digestion des albumoses dans l'estomac et dans  
l'intestin grêle

PAR

EDGAR ZUNZ.

**I. Introduction.**

NOLF et HONORÉ<sup>(1)</sup> ont récemment constaté que si l'on isole sur le chien vivant l'intestin grêle in situ entre 2 ligatures et qu'on y introduit une solution à 10 % de peptone de WITTE, on ne trouve plus au bout d'une heure dans cet intestin que le 1/3 ou le 1/4 du volume de liquide introduit, tandis que 42,66 à 62,17 % (50,71 % en moyenne) de l'azote administré ont été absorbés. Si l'on fait la même expérience en introduisant dans l'intestin grêle lié à ses deux extrémités un liquide d'autodigestion pancréatique ne donnant plus la réaction du biuret, on observe une notable augmentation du volume de liquide contenu dans l'intestin, tandis que 30,63 à 39,20 % (34,05 % en moyenne) de l'azote administré ont été seulement absorbés. De ces intéressantes expériences, les auteurs concluent qu'à égalité de teneur azotée, les solutions de propeptone sont absorbées plus rapidement dans une anse intestinale isolée que les liquides d'autodigestion pancréatique. Ils y voient, en outre, la preuve de l'absorption directe de la propeptone par la paroi de l'intestin.

Il y a 3 ans<sup>(2)</sup>, j'ai fait quelques recherches dans le but de comparer

---

(1) P. NOLF et CH. HONORÉ : *Influence des conditions de l'absorption intestinale de l'azote alimentaire sur l'élimination azotée urinaire*. Arch. intern. de Physiol., 1905, II, 85-115.

(2) E. ZUNZ : *Ueber die Verdauung und Resorption der Eiweisskörper im Magen und im Anfangstheil des Dünndarmes*. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 1902, III, 339-364.

chez le même chien, dans l'estomac et dans l'intestin grêle isolés in situ, la résorption d'un mélange de produits de la digestion pepsique in vitro de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée. J'ai observé dans ces conditions dans l'intestin grêle une notable diminution du volume de liquide ainsi qu'une forte résorption d'azote. Ces résultats se rapprochent beaucoup de ceux obtenus par NOLF et HONORÉ avec la peptone de WITTE, qui est un mélange des produits de la digestion pepsique de la fibrine.

Je n'ai malheureusement pas déterminé dans ces expériences la teneur en albumoses des solutions des produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée. NOLF et HONORÉ n'indiquent pas non plus la teneur en albumoses de la peptone de WITTE qu'ils ont utilisée. En outre, ces auteurs ne se sont pas occupés de la résorption de la peptone de WITTE dans l'estomac.

Aussi m'a t'il paru utile de reprendre cette question. Dans une première série d'expériences, j'ai déterminé le volume de liquide, la teneur en azote et la teneur en albumoses du contenu stomacal et du contenu intestinal une heure après l'introduction d'une solution aqueuse de peptone de WITTE à teneurs azotée et propeptonique connues dans l'estomac et dans l'intestin grêle isolés in situ du même chien. Dans une deuxième série d'expériences, je me suis servi de l'albumose B<sup>III</sup> de PICK isolée et purifiée d'après les indications de cet auteur (1).

## II. Technique.

La technique a été la même que dans les recherches faites avec les produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée. Toutefois, afin de débarrasser entièrement l'intestin grêle de son contenu, j'ai introduit, de même que NOLF et HONORÉ, la veille de l'expérience dans l'estomac par une sonde œsophagienne 5 gr. de sel de Carlsbad dissous dans 200 gr. d'eau.

Le chien étant depuis 24 heures à jeun, on procède à une narcose légère au moyen d'un mélange à parties égales d'alcool, d'éther et de chloroforme.

On lie le cardia et l'intestin grêle près du cœcum, on pratique une boutonnière au duodénum, puis on introduit successivement dans l'estomac et dans l'intestin grêle, 180 à 300 centimètres cubes de la solution employée, dont on a déterminé au préalable la teneur en azote par le procédé de

(1) E. P. PICK: *Zur Kenntnis der peptischen Spaltungsprodukte des Fibrins*. II Teil: *Die sogenannten Deuteroalbumosen*. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 1902, II, 481-513.

KJELDAHL. Pour introduire cette solution, on se sert d'une sonde en caoutchouc munie d'un entonnoir à son extrémité externe et traversant près de son extrémité interne un bouchon en caoutchouc qu'on peut fixer aisément soit contre le pylore, la sonde pénétrant dans ce cas dans l'estomac, soit dans le duodénum un peu en dessous de la boutonnière pratiquée dans la paroi duodénale, la sonde étant alors introduite dans l'intestin grêle. On lie ensuite le pylore et l'extrémité duodénale de l'intestin en même temps qu'on retire la sonde, de manière à isoler ainsi séparément l'estomac et l'intestin grêle in situ. On referme la paroi abdominale et on cesse la narcose. Ces diverses manipulations s'effectuent rapidement sans perte aucune du liquide introduit dans les cavités stomacale et intestinale.

On recueille le contenu stomacal et le contenu intestinal au bout de 1, 1 1/2 ou 2 heures et on les mesure exactement. On lave l'estomac et l'intestin avec de l'eau distillée. On ajoute les eaux de lavage au contenu stomacal et au contenu intestinal. On acidifie légèrement ce dernier. On chauffe, puis on filtre ces liquides afin de les débarrasser de la très faible quantité de substances albuminoïdes coagulables provenant des sécrétions gastrique ou intestinale qu'ils renferment. Dans les filtrats, on détermine par la méthode de KJELDAHL la teneur en azote dissous. L'azote résorbé par la muqueuse stomacale ou par la muqueuse intestinale s'obtient en soustrayant la quantité d'azote retrouvée dans le contenu stomacal ou intestinal de celle qu'on y avait introduite.

### III. Résultats.

Pour faciliter la comparaison entre les résultats obtenus dans les expériences faites avec la peptone de WITTE (chiens A et B) ou l'albumose B<sup>III</sup> de PICK (chiens C, D et E) et dans celles faites avec les produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée (chien LL) ou de l'ovalbumine cristallisée (chiens MM et NN), j'ai réuni dans le tableau I les données relatives au volume de liquide et à la teneur en azote du contenu stomacal et du contenu intestinal dans ces diverses séries d'expériences. L'azote absorbé a été calculé en % de l'azote introduit. La différence entre le volume de liquide introduit et celui retrouvé a été déterminée en % du volume de liquide introduit.

Quant aux variations de la teneur en azote propeptonique du contenu stomacal et du contenu intestinal après administration de peptone de WITTE ou d'albumose B<sup>III</sup>, elles sont relatées dans les tableaux II et III.

TABLEAU I.

SUBSTANCE INTRODUITE dans l'estomac et dans l'intestin grêle	POIDS du chien en gr.	CHIEN	Temps au bout duquel on interromp la digestion en expérience	ORGANE EXAMINÉ	LIQUIDE INTRODUIT			LIQUIDE RETROUVÉ			QUANTITÉ D'AZOTE ABSORBÉE			DIFFÉRENCE entre le volume de liquide introduit et celui retrouvé	
					Quantité d'azote		Quantité d'azote		Total		en o/o		par kgr.-heure		en o/o du volume de liquide introduit
					contenue dans ro.c.c. en gr.	totale en gr.	contenue dans ro.c.c. en gr.	totale en gr.	en gr.	en o/o de l'azote introduit	en c.c.				
Séroalbumine cristallisée ayant subi pendant 12 jours la digestion peptique	12100	LL	I	estomac intestin	300	0,03475	1,04250	370	0,02744	1,01528	0,02722	2,61	0,00225	+ 70	+ 23,33
					300	0,03475	1,04250	140	0,01778	0,24892	0,79358	76,12	0,06559	- 160	- 53,33
	11300	MM	1 1/2	estomac intestin	200	0,02152	0,43040	275	0,00800	0,22000	0,21040	48,88	0,00964	+ 75	+ 37,50
					200	0,02152	0,43040	40	0,00642	0,25568	0,40472	94,03	0,03581	- 160	- 80,00
	11200	NN	2	estomac intestin	200	0,02152	0,43040	220	0,00975	0,21450	0,21500	50,16	0,00964	+ 20	+ 10,00
					200	0,02152	0,43040	25	0,00646	0,01614	0,41426	96,25	0,01849	- 175	- 87,50
Peptone de Wirte	5550	A	I	estomac intestin	200	0,14110	2,82200	210	0,11808	2,36160	0,46040	16,31	0,08295	+ 10	+ 5,00
					200	0,14110	2,82200	65	0,20393	1,32554	1,49646	53,03	0,26962	- 135	- 67,50
	6300	B	I	estomac intestin	200	0,14110	2,82200	235	0,11421	2,68393	0,13807	4,89	0,02192	+ 35	+ 17,50
					200	0,14110	2,82200	50	0,31169	1,55845	1,26355	44,77	0,20056	- 150	- 75,00
	4400	C	I	estomac intestin	180	0,14437	2,59866	230	0,09612	2,21076	0,38790	14,93	0,08816	+ 50	+ 27,77
					180	0,14437	2,59866	150	0,07134	1,07010	1,52856	58,82	0,34740	- 30	- 16,66
4400	D	I	estomac intestin	200	0,14437	2,88740	260	0,08845	2,39970	0,48770	16,89	0,10377	+ 60	+ 30,00	
				200	0,14437	2,88740	280	0,06732	1,88496	1,00244	34,72	0,21328	+ 80	+ 40,00	
5750	E	I	estomac intestin	200	0,15514	3,10280	250	0,10502	2,62550	0,47730	15,38	0,08301	+ 50	+ 25,00	
				200	0,15514	3,10280	310	0,05644	1,74964	1,35316	43,61	0,23533	+ 110	+ 55,00	

De l'examen du tableau I, il ressort tout d'abord que les résultats que j'ai obtenus avec la peptone de WITTE introduite dans l'intestin grêle isolé in situ, viennent entièrement confirmer ceux de NOLF et HONORÉ.

Si nous comparons les expériences faites avec les produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée avec celles faites avec la peptone de WITTE, nous voyons que la résorption azotée dans l'intestin grêle a été plus forte dans les premières que dans les dernières, bien que la teneur en albumoses des solutions administrées aux chiens LL, MM et NN fût certes moindre que celle de la peptone de WITTE, qui correspond à 58,64 % de l'azote total dans les expériences faites avec les chiens A et B.

En se basant sur ce qu'on constate au cours de la digestion pepsique in vitro de ces substances albuminoïdes cristallisées<sup>(1)</sup> ainsi que sur les analyses de la peptone de WITTE<sup>(2)</sup>, on peut évaluer approximativement la teneur en albumoses de la solution des produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée d'une durée de 12 jours à 10 ou 20 % de l'azote total, celle de la solution des produits de la digestion pepsique de l'ovalbumine cristallisée d'une durée de 9 jours à 20 à 30 % de l'azote total et celle de la peptone de WITTE à 50 ou 70 % de l'azote total.

Il ne semble donc pas qu'on puisse attribuer les différences observées entre la résorption intestinale des produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée chez les chiens LL, MM et NN et celle de la peptone de WITTE tant chez les chiens A et B que chez ceux employés par NOLF et HONORÉ à la teneur en albumoses des solutions introduites dans l'intestin grêle isolé in situ. Ces expériences ne sont, d'ailleurs, pas strictement comparables, car la teneur en azote des liquides administrés aux chiens LL, MM et NN était 4 et 7 fois moindre environ que celle des solutions de peptone de WITTE. La durée du séjour dans l'organisme du liquide examiné a été, en outre, de 1 1/2 et de 2 heures respectivement chez MM et NN, alors qu'elle n'était que d'une heure dans toutes les autres expériences. Ces facteurs expliquent sans doute la forte résorption d'azote tant dans l'intestin grêle que dans l'estomac chez MM et NN et dans l'intestin grêle chez LL.

L'absorption moyenne de l'azote dans l'intestin grêle a été notablement

(1) E. ZUNZ, *Weitere Untersuchungen über den Verlauf der peptischen Eiweisspaltung*. Beitr. z. chem. Phys. u. Path. 1902, II, 435-480.

(2) E. ZUNZ, *Ueber den quantitativen Verlauf der peptischen Eiweisspaltung*. Zeitschr. f. physiol. Chem., 1899, XXVIII, 132-173.

plus faible chez le chien NN sacrifié au bout de 2 heures que chez MM dont le contenu intestinal a été recueilli au bout d'une heure et demie. Ceci paraît venir à l'appui de l'opinion de NOLF et HONORÉ qui croient que l'absorption azotée va en diminuant dans l'intestin grêle du début à la fin d'une même digestion.

La résorption de l'eau dans l'intestin grêle, tout en étant fort considérable chez les chiens MM et NN chez qui elle semble être quelque peu en rapport avec la durée du processus digestif, a cependant toujours été moindre après administration des produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée que la résorption de l'azote dans la même expérience. Par contre, lorsqu'on introduit de la peptone de WITTE dans l'intestin grêle, la résorption d'eau a toujours été plus forte (67,50 à 75,00 % du volume de liquide introduit dans mes expériences, 68,25 à 72,50 % dans celles de NOLF et HONORÉ, soit en moyenne 71,15 %) que celle de l'azote (44,77 à 53,03 % de l'azote administré dans mes expériences, 42,66 à 62,17 % dans celles de NOLF et HONORÉ, soit en moyenne 50,01 %). Il n'existe pas de parallélisme entre la résorption de l'azote et celle de l'eau après introduction de peptone de WITTE dans l'intestin grêle.

La teneur en azote de la solution retrouvée dans l'intestin est plus considérable que celle du liquide administré dans les expériences faites avec la peptone de WITTE, moins forte au contraire dans celles faites avec les produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée. Elle est à peu près la même chez les chiens MM et NN, malgré la plus longue durée du processus digestif chez ce dernier. Ceci tend à faire admettre que la teneur en azote de la solution des produits de la digestion pepsique de l'ovalbumine cristallisée introduite dans l'intestin grêle isolé in situ a diminué notablement au début de la digestion, mais n'a plus guère varié ensuite.

Dans l'estomac, on constate une très faible résorption azotée chez le chien LL qui a reçu les produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée, tandis que la moitié de l'azote introduit a été résorbé après l'administration des produits de la digestion pepsique de l'ovalbumine cristallisée. L'absorption moyenne de l'azote dans l'estomac a été beaucoup plus faible chez NN que chez MM, ainsi que nous l'avons aussi observé dans l'intestin grêle. L'absorption de l'azote paraît donc diminuer dans l'estomac au cours d'une même digestion. Des deux chiens auxquels on a donné de la peptone de WITTE, A a résorbé 1/6 environ de l'azote introduit dans l'estomac et B 1/20 seulement. On ne peut établir de relations

entre la plus ou moins grande résorption de l'azote dans l'estomac et la teneur en albumoses ou en azote du liquide introduit ou la durée du processus digestif.

Le volume de liquide retrouvé dans l'estomac a toujours été plus considérable que celui introduit. Si l'on tient compte de la durée du processus digestif, cette augmentation paraît moindre à la suite de l'administration de peptone de WITTE qu'à la suite de l'introduction des produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée.

La teneur en azote du contenu stomacal a été moins considérable que celle du liquide administré tant dans les expériences faites avec la peptone de WITTE que dans celles faites avec les produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée. Elle est un peu plus forte chez NN que chez MM, et ne paraît donc pas diminuer dans l'estomac isolé in situ du début à la fin d'une même digestion, mais bien plutôt rester constante à partir d'un moment donné du processus digestif.

Le coefficient d'absorption azotée, c'est-à-dire la quantité d'azote absorbée par kilogramme-heure, est, tant dans l'estomac que dans l'intestin grêle, plus élevé dans les expériences faites avec la peptone de WITTE que dans celles faites avec les produits de la digestion pepsique de la séroalbumine cristallisée ou de l'ovalbumine cristallisée. Chez le même chien, ce coefficient est toujours plus fort dans l'intestin que dans l'estomac.

Avant de passer à l'examen des résultats obtenus dans les expériences faites avec l'albumose B<sup>III</sup> rapportés dans le tableau I, il convient de s'occuper des variations de la teneur en azote propeptonique du contenu stomacal et du contenu intestinal après administration de peptone de WITTE indiquées dans le tableau II ci-dessous.

TABLEAU II.

Chien en expérience	Organe examiné	QUANTITÉ D'AZOTE SOUS FORME D'ALBUMOSES					Différence entre la quantité totale d'azote absorbée et la quantité d'azote propeptonique disparue en gr.
		introduite en grammes	introduite en % de l'azote total introduit	retrouvée en gr.	retrouvée en % de l'azote total retrouvé	disparue (absorbée ou transformée) en gr.	
A	estomac	1.65482	58.64	1.24834	52.86	0.40648	— 0.05392
	intestin	1.65482	58.64	0.43358	32.71	1.22124	— 0.27522
B	estomac	1.65482	58.64	1.17395	43.74	0.48087	+ 0.34280
	intestin	1.65482	58.64	0.21896	14.05	1.43586	+ 0.17231

Le tableau II montre qu'une heure après l'administration de la peptone de WITTE, la quantité d'azote sous forme d'albumoses et la teneur en azote propeptonique ont subi une notable diminution dans l'estomac et dans l'intestin grêle. Cette diminution est plus considérable chez le chien B que chez A tant dans le contenu stomacal que dans le contenu intestinal, bien que la quantité totale d'azote absorbée par la muqueuse stomacale de B soit plus faible que celle résorbée par la paroi gastrique de A.

Si l'on compare les quantités d'azote propeptonique introduites et retrouvées dans l'estomac et dans l'intestin de A et de B relatives au tableau II aux quantités totales d'azote absorbées données dans le tableau I, on voit, ainsi que l'indique la dernière colonne du tableau II, que, tant dans l'estomac que dans l'intestin grêle de B, plus d'azote propeptonique a disparu que la quantité totale d'azote résorbée, tandis que, chez A, la quantité totale d'azote absorbée est plus considérable dans l'intestin grêle et un peu plus élevée dans l'estomac que la quantité d'azote propeptonique qui a disparu.

Ces résultats quelque peu divergents se comprennent fort bien si l'on tient compte de ce qu'il s'est certes produit, sous l'influence des sucs digestifs, une transformation partielle des albumoses en produits protéolytiques plus avancés. Cette transformation paraît avoir été plus considérable dans l'intestin grêle que dans l'estomac, malgré l'absence de suc pancréatique dans l'anse intestinale isolée in situ. Il est, d'ailleurs, établi<sup>(1)</sup> que l'érepsine et les autres ferments protéolytiques de l'intestin grêle peuvent remplacer plus ou moins complètement dans la première portion de l'intestin grêle l'action de la trypsine quand celle-ci ne peut s'y exercer, comme, par exemple, après la ligature des canaux excréteurs du pancréas chez le chien.

J'ai été amené dans des recherches antérieures<sup>(2)</sup> à admettre que les albumoses considérées dans leur ensemble sont résorbées moins rapidement par l'estomac que les autres produits de la protéolyse ou tout au moins

---

(1) E. ZUNZ et L. MAYER : *Recherches sur la digestion de la viande chez le chien après ligature des canaux pancréatiques*. Mém. couronn. et autres mém. publ. par l'Acad. royale de médéc. de Belgique, t. XVIII, fasc. 7, 1904. — Au cours de recherches qui seront prochainement publiées, nous avons constaté la persistance de l'érepsine, de l'entérokinase et de la sécrétine dans l'intestin grêle de chiens dont les canaux pancréatiques avaient été liés 12 à 444 jours avant leur sacrifice. — L. WEEKERS : *Contribution à l'étude de l'érepsine*. Arch. intern. de Physiol., 1904, II, 49-53, a également pu décèler l'érepsine dans l'intestin grêle après la ligature des conduits pancréatiques chez le chien.

(2) Loc. cit. HOFMEISTER'S Beitr., III, 339.



qu'une partie de ceux-ci. Les constatations faites chez les chiens A et B ne me paraissent aucunement venir à l'encontre de cette manière de voir. Remarquons, en effet, que la quantité d'azote propeptonique qui a disparu, est à peu près la même chez les deux animaux, alors que la quantité d'azote résorbée dans l'estomac est notablement moindre chez B que chez A. En outre, les  $\frac{3}{4}$  au moins de l'azote propeptonique non retrouvé dans l'estomac de B n'ont pas été résorbés, mais transformés en produits protéolytiques plus avancés. Tel est sans doute aussi le cas chez A. Si l'on se base sur les transformations subies par la protalbumose et par l'hétéroalbumose dans l'estomac<sup>(1)</sup>, on en arrive de même à considérer comme très probable que la résorption directe des albumoses dans l'estomac isolé in situ n'est guère considérable et que la plus grande partie de l'azote propeptonique non retrouvé a été transformé en produits d'une protéolyse plus avancée.

Quoi qu'il en soit, la peptone de WITTE renfermant le  $\frac{1}{4}$  à la  $\frac{1}{2}$  de l'azote total sous forme d'autres substances que les albumoses et celles-ci se transformant dans l'intestin grêle en produits protéolytiques plus avancés, des expériences faites avec de la peptone de WITTE ne me paraissent pas permettre de reconnaître si les albumoses sont résorbées dans l'estomac et dans l'intestin grêle plus rapidement que les produits d'une protéolyse plus avancée ou si tel n'est pas le cas. On ne peut pas, en effet, déterminer combien d'azote propeptonique a disparu par résorption directe et combien a été transformé en produits protéolytiques plus avancés.

J'ai pensé qu'il y aurait moyen de se rapprocher de la solution de la question de la rapidité d'absorption des albumoses dans l'organisme en donnant à des chiens des albumoses isolées et en comparant les résultats ainsi constatés à ceux obtenus dans les expériences faites avec la peptone de WITTE et avec une solution des produits de l'autodigestion du pancréas.

Ne disposant malheureusement pas d'une quantité suffisante d'une albumose primaire pure (protalbumose, hétéroalbumose, synalbumose), je me suis servi à cet effet de l'albumose B<sup>III</sup> de PICK. Cet auteur a établi que la composition de ce produit varie selon la peptone de WITTE dont on l'a isolé. Ceci tient, en partie tout au moins, à la présence dans certains cas de peptomélanine entraînée avec l'albumose B<sup>III</sup> lors de sa précipitation

---

(1) E. ZUNZ : *Recherches sur la digestion pépique et gastrique des albumoses primaires*. Ann. de la Soc. roy. des Sc. méd. et nat. de Bruxelles, t. XIII, fasc. 3, 1904.

par le sulfate d'ammoniaque. Il se peut aussi qu'on soit en présence d'un mélange de plusieurs albumoses secondaires à propriétés réactionnelles identiques, mais à composition chimique quelque peu différente. La substance que j'ai employée dans les trois expériences relatées dans le tableau I, donnait, ainsi que PICK l'indique, les réactions du biuret, de Millon et xanthoprotéique, tandis que la réaction de Molisch était négative et qu'on ne pouvait déceler de soufre labile. Cette albumose B<sup>III</sup> contenait 14,67 % d'azote, alors que la teneur en azote des produits analysés par PICK a été respectivement de 14,25 et de 15,36 %.

Dans les trois expériences faites avec l'albumose B<sup>III</sup>, le volume du contenu stomacal a augmenté du 1/4 au moins (25 à 30 % du volume de liquide introduit, soit en moyenne 27,59 %) et le 1/6 environ de l'azote introduit dans l'estomac a été résorbé (14,93 à 16,89 %, soit en moyenne 15,73 %).

Dans l'intestin grêle, le volume de liquide a diminué du 1/6 chez le chien C et a subi par contre une augmentation notable chez D et E. 34,72 à 58,82 (45,38 en moyenne) % de l'azote introduit ont été résorbés.

Il n'y a pas de rapport bien net entre les quantités d'azote résorbées dans l'estomac et dans l'intestin ni entre la résorption azotée dans l'intestin et le volume de liquide retrouvé dans l'anse intestinale isolée in situ.

Le coefficient d'absorption azotée est plus élevé dans l'intestin que dans l'estomac.

La teneur en azote du contenu stomacal et surtout celle du contenu intestinal sont notablement moindres que celle du liquide administré. Dans l'estomac, elle correspond aux 2/5 ou même aux 3/4 environ de la teneur en azote de la solution d'albumose B<sup>III</sup> dont on est parti, tandis qu'elle n'atteint jamais dans l'intestin grêle la moitié de la teneur en azote du liquide initial. La teneur en azote du contenu intestinal est d'autant moins élevée que le volume de liquide retrouvé est plus considérable.

On trouvera dans le tableau III les moyennes relatives 1° aux volumes de liquide retrouvés dans l'estomac et dans l'intestin grêle une heure après l'introduction d'albumose B<sup>III</sup>, de peptone de WITTE ou des produits d'autodigestion pancréatique dans ces organes isolés in situ; 2° aux quantités totales d'azote absorbées et aux coefficients d'absorption azotée dans l'estomac et dans l'intestin grêle; 3° à la teneur en azote du contenu intestinal. Ces moyennes ont été calculées en se basant sur les résultats indiqués dans le tableau I et sur ceux publiés par NOLF et HONORÉ.

TABLEAU III.

SUBSTANCE EMPLOYÉE	ESTOMAC				INTESTIN GRÊLE			
	Volume de liquide retrouvé, en $\frac{1}{100}$ , du volume de liquide introduit	Proportion d'azote absorbée, en $\frac{1}{100}$ , de l'azote introduit	Coefficient d'absorption azotée (quantité d'azote absorbée par kgr.-heure), en gr.	Teneur en azote du liquide retrouvé (quantité d'azote contenue dans 10 c.c.), en $\frac{1}{100}$ , de la teneur en azote de la solution introduite	Volume de liquide retrouvé, en $\frac{1}{100}$ , du volume de liquide introduit	Proportion d'azote absorbée, en $\frac{1}{100}$ , de l'azote introduit	Coefficient d'absorption azotée (quantité d'azote absorbée par kgr.-heure), en gr.	Teneur en azote du liquide retrouvé (quantité d'azote contenue dans 10 c.c.), en $\frac{1}{100}$ , de la teneur en azote de la solution introduite
Albumose B <sup>III</sup> . . . . .	127.59	15.73	0.09165	65.18	126.11	45.38	0.26534	44.16
Peptone de WITTE . . . . .	111.25	10.60	0.05243	82.31	28.85	50.01	0.20616	175.07
Produits d'autodigestion pancréatique . . . . .	—	—	—	—	155.01	34.05	0.13480	40.44

Il résulte du tableau III que, tant dans l'estomac que dans l'intestin grêle, le coefficient moyen d'absorption azotée est plus élevée après l'introduction d'albumose B<sup>III</sup> qu'après celle de peptone de WITTE. Observons toutefois que la quantité d'azote absorbée par kilogramme-heure dans l'estomac du chien A qui a reçu de la peptone de WITTE, n'est guère inférieure à celle absorbée dans l'estomac du chien E, auquel on a administré l'albumose B<sup>III</sup>. En outre, le coefficient d'absorption azotée intestinale est plus grand chez B que chez D et chez E. De même, un des chiens auxquels NOLF et HONORÉ ont donné de la peptone de WITTE, présente un coefficient d'absorption azotée intestinale supérieur à celui de D.

Ainsi que NOLF et HONORÉ l'ont établi, le coefficient moyen d'absorption azotée de la peptone de WITTE dans l'intestin grêle dépasse celui trouvé par ces auteurs pour les produits d'autodigestion pancréatique.

La proportion moyenne d'azote absorbée dans l'estomac est un peu plus considérable après l'administration d'albumose B<sup>III</sup> qu'après l'administration de peptone de WITTE. Mais cette légère différence n'a guère d'importance si l'on tient compte d'une part que la résorption d'azote a été plus de 3 fois plus forte dans l'estomac du chien A que dans celui de B, bien que ces deux animaux aient reçu la même solution de peptone de WITTE, et d'autre part que la proportion d'azote absorbée dans l'estomac après l'administration d'albumose B<sup>III</sup> a été dans les 3 cas fort analogue à celle résorbée dans l'estomac du chien A. Celle-ci est même légèrement supérieure aux chiffres obtenus chez C et E et à la proportion moyenne d'azote résorbée dans l'estomac après l'introduction d'albumose B<sup>III</sup>.

La proportion moyenne d'azote absorbée dans l'intestin grêle est plus forte après l'administration de peptone de WITTE qu'après l'administration d'albumose B<sup>III</sup> et surtout qu'après l'introduction des produits d'auto-

digestion pancréatique. Mais, si l'on examine séparément les résultats observés dans les 3 expériences faites avec l'albumose B<sup>III</sup>, on voit que la proportion d'azote absorbée dans l'intestin se rapproche beaucoup dans 2 cas (chiens C et E) des chiffres obtenus dans les expériences faites avec la peptone de WITTE, tandis que dans le troisième cas (chien D) par contre elle est tout à fait analogue à ce que NOLF et HONORÉ ont constaté une heure après l'introduction des produits d'autodigestion pancréatique dans l'anse intestinale isolée in situ. En tout cas, la proportion d'azote résorbée dans l'intestin grêle après l'administration d'albumose B<sup>III</sup> n'est pas supérieure à celle absorbée après l'administration de peptone de WITTE, bien que le coefficient moyen d'absorption azotée soit plus élevé dans le premier cas que dans le deuxième.

La teneur moyenne en azote du contenu stomacal est moindre après l'administration d'albumose B<sup>III</sup> qu'après l'introduction de peptone de WITTE.

La teneur moyenne en azote du contenu intestinal est un peu plus forte après l'administration d'albumose B<sup>III</sup> qu'après l'introduction des produits d'autodigestion pancréatique, mais beaucoup plus faible qu'après l'administration de peptone de WITTE. Toutefois la teneur en azote du contenu intestinal du chien E est plus faible que celle constatée chez les trois chiens auxquels NOLF et HONORÉ ont administré les produits d'autodigestion pancréatique. L'augmentation considérable de la teneur en azote du contenu intestinal après administration de peptone de WITTE et la notable diminution après introduction d'albumose B<sup>III</sup> ou des produits d'autodigestion pancréatique paraît dépendre en partie des variations du volume de liquide retrouvé dans l'intestin.

Le volume de liquide retrouvé dans l'estomac une heure après l'administration de peptone de WITTE ou d'albumose B<sup>III</sup> est plus élevé que celui administré. Cette augmentation est plus forte lorsque l'animal a reçu l'albumose B<sup>III</sup> que lorsqu'on lui a donné de la peptone de WITTE.

Le volume de liquide retrouvé dans l'intestin une heure après l'introduction de peptone de WITTE est beaucoup moindre que celui administré. Il subit, au contraire, une augmentation considérable lorsque l'animal a reçu la solution des produits d'autodigestion pancréatique. Dans les expériences avec l'albumose B<sup>III</sup>, il a augmenté en moyenne. Si l'on examine les résultats séparément, on voit que dans un cas (chien C) le volume de liquide a diminué, mais en beaucoup moins forte proportion que dans les expériences avec la peptone de WITTE. Dans les deux autres cas, il a subi une notable augmentation, qui atteint même chez le chien E

un aussi fort degré que celle constatée par NOIR et HONORÉ dans leurs expériences avec la solution des produits d'autodigestion pancréatique.

Les moyennes données dans le tableau III pour le coefficient d'absorption azotée après administration d'albumose B<sup>III</sup>, de peptone de WITTE ou des produits d'autodigestion pancréatique dans l'estomac et dans l'intestin grêle paraissent certes plaider en faveur de l'opinion d'après laquelle la propeptone serait absorbée, tant dans le contenu stomacal que dans le contenu intestinal, plus vite que les produits d'une protéolyse plus avancée. Toutefois, je crois qu'on doit attacher plus d'importance au rapport entre l'azote absorbé et l'azote administré, c'est à dire à la proportion d'azote absorbée, qu'au coefficient d'absorption azotée, c'est à dire à la quantité d'azote absorbée par kilogramme-heure. Si l'on se base sur la proportion d'azote absorbée et si l'on tient compte des considérations que j'ai présentées plus haut, on n'est en aucune façon, me semble-t-il, autorisé à conclure que les albumoses sont résorbées, soit dans l'estomac, soit dans l'intestin grêle, plus rapidement que les produits protéolytiques plus avancés.

Nous avons, en outre, constaté dans les expériences faites avec la peptone de WITTE que les albumoses subissent, dans l'estomac et dans l'intestin grêle isolés in situ, une transformation plus ou moins forte en produits protéolytiques plus avancés et qu'il n'y a pas moyen de déterminer combien d'azote propeptonique a été résorbé et combien a disparu par transformation des albumoses en autres substances. Il devait probablement en être de même après l'administration d'albumose B<sup>III</sup>.

Aussi ai je déterminé la quantité d'azote propeptonique du contenu stomacal et du contenu intestinal dans ces cas. J'ai, de plus, recherché si une partie de l'albumose B<sup>III</sup> avait été transformée en autres propeptones. Dans ce but, j'ai dosé successivement l'azote restant après 1<sup>o</sup> précipitation par saturation aux 2/3 en sulfate de zinc en milieu acide des substances dont les limites de précipitation sont analogues à celles de l'hétéroalbumose, de la protalbumose et des albumoses du groupe A de PICK; 2<sup>o</sup> précipitation par saturation aux 6/7 en sulfate de zinc en milieu acide des albumoses du groupe B de PICK; 3<sup>o</sup> précipitation par saturation complète en sulfate de zinc en milieu acide des albumoses du groupe C de PICK. Les différences entre les teneurs en azote de ces divers filtrats et du contenu stomacal ou intestinal initial indiquent la répartition de l'azote entre les divers groupes d'albumoses ou de substances précipitables par le sulfate de zinc que nous venons de distinguer, et les autres produits protéolytiques. Au moyen de la réaction du biuret, j'ai recherché la présence de

peptone vraie de KÜHNE dans le filtrat privé d'albumoses. Les résultats ainsi obtenus sont résumés dans le tableau IV.

TABLEAU IV.

CHIEN en expérience	ORGANE EXAMINÉ	POUR-CENT N-CONTENU DANS LES					autres produits	RÉACTION du biuret dans le filtrat privé d'albumoses (peptone vraie de Kühne)
		albumoses ou autres produits précipitables par le sulfate de zinc						
		précipitables par saturation aux 2/3 en sulfate de zinc en milieu acide	précipitables par saturation aux 6/7 en sulfate de zinc en milieu acide	précipitables par saturation complète en sulfate de zinc en milieu acide	total			
C	estomac	5,33	47,19	12,81	65,33	34,67	positive	
	intestin	2,39	17,54	4,65	24,58	75,42	positive	
D	estomac	4,12	66,31	16,64	87,07	12,93	positive	
	intestin	0,97	38,15	10,72	49,84	50,16	positive	
E	estomac	8,69	60,28	11,25	80,22	19,78	positive	
	intestin	4,91	49,86	7,59	62,36	37,64	positive	
Moyenne	estomac	6,04	57,93	13,57	77,54	22,46		
	intestin	2,76	35,18	7,65	45,59	54,41		

Pour permettre de mieux se rendre compte de la répartition de l'azote propeptonique entre les divers groupes d'albumoses, j'ai calculé dans le tableau V en % de l'azote propeptonique total la proportion d'azote renfermée dans chacun des trois groupes d'albumoses précipités séparément par le sulfate de zinc

TABLEAU V.

CHIEN en expérience	ORGANE EXAMINÉ	POUR-CENT de l'azote total sous forme d'albumoses ou d'autres substan- ces précipitables par le sulfate de zinc	POUR-CENT DE L'AZOTE PROPEPTONIQUE PRÉCIPITABLES		
			par saturation aux 2/3 en sulfate de zinc en milieu acide	par saturation aux 6/7 en sulfate de zinc en milieu acide	par saturation complète par le sulfate de zinc en milieu acide
			C	estomac	65,33
intestin	24,58	9,72		71,36	18,92
D	estomac	87,07	4,73	76,16	19,11
	intestin	49,84	1,95	76,54	21,51
E	estomac	80,22	10,83	75,14	14,03
	intestin	62,36	7,87	79,96	12,17
Moyenne	estomac	77,54	7,91	74,51	17,58
	intestin	45,59	6,51	75,96	17,53

Des tableaux IV et V, il résulte qu'une heure après l'introduction d'albumose B<sup>III</sup> dans l'estomac et dans l'intestin grêle isolés in situ, on ne trouve plus dans le contenu stomacal que 1/2 aux 2/3 environ (58,93 % en moyenne) de l'azote total sous forme d'albumose B<sup>III</sup> et dans le contenu intestinal 1/5 à 1/2 seulement (35,18 % en moyenne). Il existe, tant dans l'estomac que dans l'intestin grêle, une faible quantité de substances précipitées par saturation aux 2/3 en sulfate de zinc en milieu acide et des quantités plus considérables d'albumose C de P<sub>ICK</sub> et de produits protéolytiques plus avancés. Chez le même chien, la proportion d'azote peptonique total ainsi que les proportions d'azote renfermées dans chacun des trois groupes d'albumoses sont plus fortes dans l'estomac que dans l'intestin grêle, tandis que par contre l'intestin contient plus d'azote non précipité par le sulfate de zinc que l'estomac. La teneur totale en propeptone et la teneur en albumose B<sup>III</sup> du contenu intestinal sont d'autant plus élevées que son volume est plus considérable, ce qui ne s'observe pas pour l'estomac. Il ne paraît pas non plus exister de relation nette entre la teneur en azote propeptonique ou la teneur en albumose B<sup>III</sup> dans l'estomac et dans l'intestin du même chien. La répartition de l'azote propeptonique entre l'albumose B<sup>III</sup> et les deux autres groupes de substances précipitables par le sulfate de zinc varie relativement peu d'un chien à l'autre et est à fort peu près la même dans l'estomac et dans l'intestin du même chien. 75 % de l'azote propeptonique sont représentés en moyenne par l'albumose B<sup>III</sup>, 17,5 % par l'albumose C et 7,5 % par les autres substances précipitées par le sulfate de zinc.

Si l'on redissout dans l'eau séparément les trois précipités obtenus grâce à la précipitation fractionnée au moyen du sulfate de zinc dans les divers contenus stomacaux et intestinaux, on constate qu'ils ne coagulent pas et qu'ils donnent la réaction du biuret et la réaction xanthoprotéique, mais pas celle de Molisch. Le précipité obtenu par saturation aux 2/3 en sulfate de zinc paraît contenir une faible quantité de soufre labile, les deux autres pas. Les précipités obtenus par saturation aux 2/3 et aux 6/7 en sulfate de zinc présentent la réaction de Millon, l'autre pas. Une partie du précipité obtenu par saturation aux 6/7 en sulfate de zinc dans les contenus stomacaux des trois chiens C, D et E ainsi que dans le contenu intestinal de E ne s'est pas dissoute dans l'eau, tandis que le précipité obtenu dans les contenus intestinaux de C et de D s'est entièrement dissous. La partie insoluble dans l'eau du groupe d'albumoses précipité par saturation aux 6/7 en sulfate de zinc a présenté les mêmes réactions que la partie dissoute.

J'ai fractionné au moyen du sulfate d'ammoniaque selon la méthode de PICK<sup>(1)</sup> une portion des contenus stomacaux des chiens C, D et E ainsi que des contenus intestinaux de D et de E. J'ai obtenu, dans ces divers liquides, des précipités floconneux peu abondants répondant au groupe des « albumosés primaires » de KÜHNE et à la fraction C de PICK. Les contenus gastriques des chiens C et E ont présenté un léger trouble correspondant à la fraction A de PICK, tandis que le contenu stomacal de D et les deux contenus intestinaux examinés sont restés parfaitement clairs dans ces conditions. Je n'ai jamais obtenu de précipité de neutralisation, de sorte que l'acidalbumine semble faire défaut. Les précipités provenant de la demi-saturation au moyen du sulfate d'ammoniaque des contenus stomacaux des chiens C et E ont donné, après redissolution dans l'eau, de très légers précipités par addition de deux volumes d'alcool à 95°. Ces deux précipités, réunis et redissous dans l'eau, donnèrent nettement la réaction du biuret, tandis que la réaction de Millon ne put être décelée. L'addition de deux volumes d'alcool à 95° n'a amené de précipitation ni dans les solutions aqueuses des précipités provenant de la demi saturation en sulfate d'ammoniaque du contenu stomacal de D et des deux contenus intestinaux examinés ni dans les solutions aqueuses des précipités correspondant aux fractions B et C de PICK.

Ainsi que le tableau IV le montre, les contenus stomacaux et intestinaux des chiens C, D et E renferment de la peptone vraie de KÜHNE. Après précipitation complète des albumoses, on obtient toujours un précipité très net par addition d'acide phosphotungstique. Les quantités de liquide dont je disposais, ne m'ont malheureusement pas permis de rechercher s'il s'est formé, comme c'est très probable, en dehors de la peptone vraie, des peptoïdes et des produits cristallins (acides amidés, bases hexoniques).

Il s'est donc produit, dans l'estomac et surtout dans l'intestin grêle isolés in situ, sous l'influence des suc digestifs, une transformation relativement considérable de l'albumose B<sup>III</sup> en produits protéolytiques plus avancés: albumose C, peptone, etc. D'autre part, il s'est aussi formé, dans l'intestin et plus particulièrement dans l'estomac, une certaine quantité d'une substance qui se rapproche beaucoup par ses propriétés de la protalbumose. On rencontre, en outre, dans certains cas dans l'estomac des faibles quantités de substances dont les réactions ressemblent soit à

---

(1) E. P. PICK: *Ein neues Verfahren zur Trennung von Albumosen und Peptonen*. Zeitschr. für physiol. Chem. 1897, XXIV, 246-275.



celles de l'hétéroalbumose soit à celles de l'albumose A de PICK. Ni le contenu stomacal ni le contenu intestinal n'ont jamais renfermé de thioalbumose, de synalbumose ou d'albumose B<sup>1</sup> de PICK. On peut admettre, par conséquent, que tout l'azote contenu dans la fraction précipitée par saturation aux 6/7 en sulfate de zinc représente de l'albumose B<sup>III</sup> non transformée en autres substances.

Si l'albumose C est assurément un produit protéolytique plus avancé que l'albumose secondaire B<sup>III</sup> dont elle provient, il n'est guère probable qu'il en soit de même du corps à réactions analogues à celles de la protalbumose, qui se forme pendant la digestion de l'albumose B<sup>III</sup> dans l'intestin grêle et surtout dans l'estomac isolés in situ. Ce corps est sans doute plus proche des substances albuminoïdes que l'albumose secondaire B<sup>III</sup> et paraît plutôt provenir d'une véritable synthèse chimique que d'un dédoublement de l'albumose B<sup>III</sup>.

OKUNEW(1) a déjà signalé que le suc gastrique et le suc pancréatique sont capables de transformer des formes hydratées d'albuminoïdes (peptones) en formes anhydres (albumoses) plus compliquées. Il admet que ce processus a fréquemment lieu dans l'appareil gastro-intestinal. SAWJALOW(2) a appelé *plastéines* ces anhydrides albuminoïdes et a attribué leur formation au ferment labique. KURAJEFF(3), NÜRNBERG(4), BAYER(5), GROSSMANN(6), TEDESCHI(7) se sont attachés à étudier ces *plastéines*.

(1) W. N. OKUNEW: Dissert. inaug. St-Petersbourg 1895. Cité par W. N. BOLDIREFF. *Le travail périodique de l'appareil digestif en dehors de la digestion*. Arch. des sciences biolog. 1905, XI, 1-165.

(2) W. W. SAWJALOW: Dissert. inaug. Dorpat. 1899, in Maly's Jahresber. über die Fortschr. d. Thier-Chemie 1900, XXIX, 58. — *Zur Theorie der Eiweissverdauung*. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. 1901, LXXXV, 171-225. — *Ueber die lösliche Modifikation des Plastéins*. Centrallbl. f. Physiol. 1903, XVI, 625-627.

(3) D. KURAJEFF: *Zur Kenntnis der durch Papayotin und Lab erzeugten Albumoseniederschläge (Koagulosen und Plastéine)*. Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. 1902, II, 411-424. — *Ueber das Plastéin aus kristallisiertem Ovalbumin und über das Verhalten der Plastéinalbumosen zur Magen- und Dünndarmschleimhaut des Hundes*. Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. 1904, IV, 476-485.

(4) A. NÜRNBERG: *Ueber die koagulierende Wirkung autolytischer Organextrakte auf Albumosenlösungen und Milch*. Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. 1904, IV, 543-553.

(5) H. BAYER: *Ueber die plastéinogene Substanz*. Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. 1904, IV, 554-562.

(6) J. GROSSMANN: *Ueber das Verhalten von peptischen Verdauungsprodukten der Plastéine zur Magen- und Dünndarmschleimhaut des Hundes*. Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. 1905, VI, 191-205.

(7) E. TEDESCHI: *Ricerche sulla formazione di « plastéine » nella stomaco dell'uomo allo stato normale e patologico*. Il polieclinico, 1905, XI, 441.

MARIA LAWROW et SALASKIN<sup>(1)</sup> ont fait agir du suc gastrique, du suc pancréatique et du suc intestinal sur des solutions concentrées de peptone de WITTE et ont observé dans ces conditions des faits analogues à ceux constatés par OKUNEW. Ils les interprètent toutefois tout autrement que SAWJALOW. LAWROW et SALASKIN admettent, en effet, avec NENCKI et SIEBER<sup>(2)</sup>, PEKELHARING<sup>(3)</sup>, PAWLOW et PARASTSCHUK<sup>(4)</sup> qu'il n'existe dans le suc gastrique qu'un seul ferment ayant plusieurs modes d'action : pepsique et labique. Aussi LAWROW et SALASKIN pensent ils qu'il se produit, d'ordinaire, dans l'estomac des albumoses pepsiques par dédoublement des substances albuminoïdes, tandis qu'il s'y forme par contre dans certaines conditions défavorables au scindage des matières protéiques des albumoses labiques par synthèse chimique.

Les récents travaux de BANG<sup>(5)</sup> et de SCHRUMPF<sup>(6)</sup> tendent à démontrer, contrairement à l'opinion de PAWLOW et de PARASTSCHUK, que le lab et la pepsine sont bien deux ferments différents et non pas deux modes d'action, d'un seul et même enzyme.

D'après HERZOG<sup>(7)</sup>, la formation des plastéines n'est pas due à l'action du lab. Cet auteur croit que, sous l'influence de l'action réversible de la pepsine, il se forme des produits de condensation ou des isomères aux dépens des albumoses. Il semble bien, d'ailleurs, que la loi de réversibilité qui, comme le dit BOLDIREFF<sup>(8)</sup>, est théoriquement commune à tous les

(1) MARIA LAWROW und S. SALASKIN: *Ueber die Niederschlagsbildung in Albumoselösungen durch Labwirkung des Magenfermentes*. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1902, XXXVI, 276-291.

(2) M. NENCKI und N. SIEBER: *Beiträge zur Kenntniss des Magensaftes und der chemischen Zusammensetzung der Enzyme*. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1901, XXXII, 291-319.

(3) C. A. PEKELHARING: *Mittheilungen über Pepsin*. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1902, XXXV, 8-30.

(4) J. P. PAWLOW und S. W. PARASTSCHUK: *Ueber die ein und demselben Eiweissfermente zukommende proteolytische und milchkoagulierende Wirkung verschiedener Verdauungssäfte*. Zeitschr. für physiol. Chem. 1904, XLII, 415-452.

(5) I. BANG: *Sind die proteolytische und milchkoagulierende Fermentwirkungen verschiedene Eigenschaften eines und desselben Fermentes*. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904, XLIII, 358-360.

(6) P. SCHRUMPF: *Darstellung des Pepsinfermentes aus Magenpresssaft*. Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. 1905, VI, 396-397.

(7) R. O. HERZOG: *Ueber proteolytische Enzyme*. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1903, XXXIX, 305-312.

(8) BOLDIREFF (loc. cit. p. 104) cite une série d'actions réversibles dues à divers ferments.

enzymes, doit s'appliquer aux divers ferments qui agissent sur les substances albuminoïdes<sup>(1)</sup>.

En se basant sur les différents travaux que je viens de rappeler brièvement, il me paraît qu'on doit admettre qu'il s'est formé, dans l'estomac et dans l'intestin grêle isolés in situ, au cours de la digestion de l'albumose secondaire B<sup>III</sup>, sous l'action réversible des ferments protéolytiques contenus dans le suc gastrique et dans le suc intestinal, une ou plusieurs propeptones plus rapprochées des substances albuminoïdes proprement dites que l'albumose administrée.

En présence de la si grande complexité des phénomènes (résorption, formation de produits protéolytiques plus avancés, action réversible des ferments protéolytiques), qui se déroulent simultanément tant dans l'estomac que dans l'intestin grêle isolés in situ chez le chien, il ne me semble guère possible de déterminer, même en partant d'albumoses seulement et non du mélange complexe que représente la peptone de WITTE, la rapidité d'absorption de la propeptone par rapport à celle des produits protéolytiques plus avancés.

### Résumé.

I. Une heure après l'administration de peptone de WITTE dans l'estomac et dans l'intestin grêle isolés in situ chez le chien, la quantité totale d'azote et la teneur en azote propeptonique ont diminué dans le contenu stomacal et surtout dans le contenu intestinal. Tandis que le volume de liquide a augmenté quelque peu dans l'estomac, il a par contre notablement diminué dans l'intestin. La teneur en azote a diminué dans l'estomac et augmenté dans l'intestin grêle. Il s'est produit une transformation d'albumoses en produits protéolytiques plus avancés.

II. Une heure après l'introduction d'albumose B<sup>III</sup> dans l'estomac et dans l'intestin grêle isolés in situ chez le chien, la quantité totale d'azote et la teneur en azote ont diminué dans l'estomac et surtout dans l'intestin grêle. Le volume de liquide a augmenté dans l'estomac, tandis qu'il a subi dans un cas une légère diminution et dans les deux autres une notable augmentation dans l'intestin.

Une grande partie de l'albumose B<sup>III</sup> a été transformée, dans l'estomac et surtout dans l'intestin grêle, en produits protéolytiques plus avancés : albumose C, peptone, etc.

---

(1) J. P. PAWLOW et S. W. PARASTSCHUK : Gazette des Hôpitaux de Botkine, 1902, deuxième note. Cité par BOLDIREFF.

D'autre part, l'action réversible des ferments protéolytiques a donné naissance, dans l'intestin et plus particulièrement dans l'estomac, à de faibles quantités d'une ou de plusieurs propeptones plus rapprochées des substances albuminoïdes proprement dites que l'albumose B<sup>III</sup> administrée.

III. La complexité des phénomènes (résorption, formation de produits protéolytiques plus avancés, action réversible des ferments protéolytiques) qui ont lieu au cours du processus digestif tant dans l'estomac que dans l'intestin, ne permet pas de déterminer si les albumoses sont résorbées plus rapidement ou non que les autres produits de la digestion des substances albuminoïdes.

## Ueber die Wirkungen von Akridin

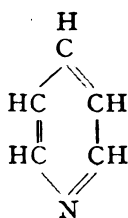
VON

A. JODLBAUER UND H. SALVENDI.

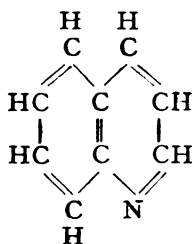
Gelegentlich der systematischen Untersuchung v. TAPPEINER's über die Wirkung verschiedener Spaltungsprodukte des Chinins auf Infusorien (*Paramaecium caudatum*) ergab sich, dass die starke Giftigkeit des Chinins auf Protozoen gebunden ist an den Chinolinkern im Chinin und verstärkt wird durch bestimmte Seitenketten (Methoxy- sowie Methylradikale).

Diese starke Wirkung des Chinins hat BINZ gelegentlich einer Untersuchung über die Wirkung antiseptischer Stoffe gefunden. Infusorien und Amöben verlieren durch das Chinin selbst in grosser Verdünnung ihre Bewegung und zerfallen. BINZ gründete aus diesem Verhalten eine bestimmte Ansicht über die Einwirkung des Chinins auf Malaria. Diese wurde durch LAVERAN, dem Entdecker der Malariaparasiten, glänzend bestätigt, da Chinin verschiedene Formen des Parasiten im Blute lähmt und zum Zerfalle bringt. Somit war die Analogie der Wirkung des Chinins auf Protozoen und auf den Malariaparasit bewiesen.

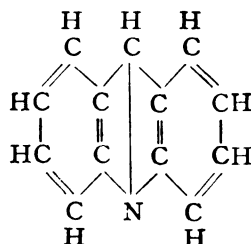
Da das Pyridin fast unwirksam auf die Infusorien, das Chinolin, eine Kondensation eines Pyridin- mit einem Benzolkerne, stark wirksam ist, wurde versucht, ob nicht diese Wirkung noch gesteigert ist, wenn ein weiterer Benzolkern sich anlagert, wie es beim Akridin der Fall ist.



Pyridin.



Chinolin.



Akridin.

Ein von G. GRETE (3) untersuchtes Akridinderivat, das  $\gamma$ -Phenylakridin, dessen Amidverbindungen als intensiv gelbe Farbstoffe im Handel unter dem Namen Phosphine vorkommen, zeigte in der Tat intensivste Wirkung. Verdünnungen von 1 Phosphin : 2,000,000 Wasser töteten Paramaccien nach einigen Stunden sicher.

Das Akridin selbst wurde in Form des salzsauren Salzes von O. RAAB (4) auf Paramaccien geprüft. Lösungen von 1 : 1000 töteten die Tiere sofort, während nach GRETE Chinolin das erst in 25 Minuten vermag.

Bei der Bestimmung der Giftigkeit grösserer Verdünnungen stellte sich eine Unregelmässigkeit der Wirkung heraus, deren Ursache, wie O. RAAB in Verfolgung dieser merkwürdigen Erscheinung fand, das Licht ist : *Während Akridinlösungen von 1 : 20,000 im Dunkeln ungiftig sind für Paramaccien, sterben diese Tiere im zerstreuten Tageslichte in Lösungen der gleichen Konzentration in 60 Minuten, in der Sonne in 6 Minuten.*

Ähnlich wie die Infusorien werden auch die *Zellen höherer Organismen* von Akridin geschädigt und zwar wiederum im Lichte mehr als im Dunkeln. *Flimmerepithel des Frosches* stirbt in Lösungen von 1 : 5000 im Dunkeln in 1 1/2 Stunden ab, im Hellen in 45 Minuten; in Lösungen 1 : 10,000 im Dunkeln nach 20 Stunden im Hellen nach 4–5 Stunden [JAKOBSON] (5).

Diese stärkere Wirkung des Akridins im Lichte bezog O. RAAB auf eine optische Eigenschaft dieses Körpers, nämlich seine Fluoreszenz, das ist die Fähigkeit, einen Teil der absorbierten Strahlen als Licht wiederum auszugeben. In der Tat kommt den meisten fluoreszierenden Stoffen dieselbe Lichtwirkung zu : so der Gruppe des Fluoreszeins nebst seinen Chlor-, Brom- und Jodsubstitutionsprodukten, der Gruppe des Xanthon, Anthrazens und Akridins, dem Phenazin und seinen Derivaten, der Gruppe des Phenoxazins und des Thiodiphenylamins, den Chinolinfarbstoffen, der Naphtalingruppe, den fluoreszierenden Alkaloiden [Phenylchinaldin, Chinin, Hydrastinin, Harmalin] (6).

Nicht fluoreszierenden, aber ähnlich absorbierenden Körpern fehlt dieses Verhalten.

v. TAPPEINER bezeichnete all die Stoffe, welche diese Erscheinung zeigen, als photodynamische [lichtwirkende] (7).

Da in diesem Archiv noch nie über Photodynamie referiert war, möchte ich kurz das Wichtigste hierüber mitteilen.

Ebenso wie auf die Flimmerepithelien des Frosches wirken die photodynamischen Stoffe auch auf *Bakterien*. Doch sind diese im Vergleiche zu den Paramaccien viel widerstandsfähiger (9).

Gewaschene rote Blutkörperchen werden ebenfalls von den photodynamischen Stoffen angegriffen, und es tritt im Lichte Hämolyse ein, während im Dunkeln kein oder nur minimaler Austritt von Hämoglobin stattfindet. Diese von SACHAROFF und SACHS (8) angegebene Reaktion haben wir auch mit Akridin versucht und positives Ergebnis erhalten.

0,1—0,05 %-Lösungen mit 0,85 % Kochsalz zu gleichen Teilen mit gewaschenen Blutkörperchen (Verdünnung 1 : 10) zusammengebracht dissoziieren, und es fällt die freie Base aus. Nach 3 Stunden war in der belichteten (zerstreutes, helles Tageslicht) wie in der dunkeln Probe Hämolyse eingetreten, in der belichteten allerdings viel reichlicher.

Ausserdem fand in der Lichtprobe Methämoglobinbildung statt, in der Dunkelkontrolle nicht. Diese Bildung rührt wohl von der bei der Dissoziation freigewordenen Salzsäure her. Dass sie aber nur in der Lichtprobe eintrat, zeigt, dass die Photodynamie zur Verstärkung der Säurewirkung geführt hat.

In 0,01 %-Lösungen, in der gleichen Weise mit Blutkörperchen gemengt, trat keine Ausfällung freien Akridins ein. Nach 3 Stunden war im Lichte reichliche Hämolyse eingetreten, im Dunkeln keine; ebenso fehlte sie in einer Kontrolle im Lichte ohne Akridin. Selbst 0,001 % bewirkt im Lichte noch Hämolyse.

Ausser auf Zellen wirken die fluoreszierenden Stoffe auch schädigend auf die in den Zellen vorhandenen und ihre Lebenserscheinungen beherrschenden Enzyme. Experimentell erwiesen ist dieser Einfluss auf Diastase (10), Invertin (11), Papain (12), Trypsin und Chymosin (13). Doch nehmen hiebei eine Anzahl von auf Paramaecien gut wirkenden Körpern eine Ausnahmestellung ein. Auch Akridin schien anfänglich nicht auf Enzyme einzuwirken. Das kam daher, dass salzsaures Akridin, der Invertin- oder Diastaselösung zugesetzt, sich dissoziiert und die schwer lösliche Base ausfällt.

Setzt man aber den Lösungen einige Tropfen stark verdünnter Salzsäure zu, so wird das Ausfallen verhindert und es zeigt sich deutlich die photodynamische Wirkung; allerdings ist eine längere Belichtungszeit nötig als bei sehr vielen anderen fluoreszierenden Körpern.

So wurde eine Lösung von 0,12 % Invertin + 0,02 % salzsaurem Akridin unter Zugabe einiger Tropfen Toluol 4 Tage lang teils im Dunkeln belassen, teils in offenen Schalen dem zerstreuten Tageslicht ausgesetzt. Das verdunstende Wasser, sowie Toluol, wurden fleissigst erneuert. Nach dieser Zeit wurde der Lösung ana 10 % Rohrzuckerlösung zugesetzt und das Gemisch 14 Stunden ins Dunkelzimmer gestellt zum Ablauf des Invertierungsprozesses. Die nach dieser Zeit bestimmte Menge des gebildeten Invertzuckers betrug in der unbelichteten Probe 3,9 gr. = 92 % der grösstmöglichen Menge, in der belichteten 1,4 gr. = 33 %.

Wie die Enzyme werden auch die *Toxine* von den fluoreszierenden

Stoffen so auch vom Akridin beeinflusst (14). 0,5 % Rizin mit 0,05 % Dimethylphosphin (dem zweifach methylierten Diamidophenylakridin) versetzt und im zerstreuten Tageslicht belichtet, verliert nach 3 Tagen die Fähigkeit rote Blutkörperchen zu agglutinieren sowie auch seine Toxizität für Meerschweinchen.

Nicht nur pflanzliche, sondern auch tierische Toxine (15) werden schädigend beeinflusst. Mit fluoreszierenden Stoffen belichtetes Diphtherie- und Tetanustoxin kann in vielfach letaler Dosis Meerschweinchen injiziert werden, ohne die Tiere krank zu machen.

In wieweit die *Komplemente des Serums* (16), sowie die *spezifisch-präzipitierenden Substanzen präzipitierender Sera* (17), die durch Eosin im Lichte unwirksam werden, auch durch Akridin beeinflussbar sind, ist noch nicht bekannt.

All diese Lichtwirkungen fluoreszierender Stoffe auf Zellen, Toxine, Enzyme u. z. w. legten den Gedanken nahe, diese Stoffe therapeutisch zu verwenden, insbesondere bei Erkrankungen der Haut. v. TAPPEINER hat in Verbindung mit A. Jesionek eine Reihe von karzinomatösen, tuberkulösen und luetischen Affektionen mit Eosin-Licht behandelt und zum Teil recht günstige Erfolge gesehen (18). Bei der Frage eventuell verwendbarer anderer Substanzen kam auch das stark photodynamisch wirkende Akridin in Betracht. Es war aber nötig, vor einem Versuche am Krankenbette die pharmakodynamische Wirkung dieses Körpers, über den andere Versuche unseres Wissens nicht vorliegen, kennen zu lernen.

## I. Oertliche Wirkungen.

Schon bei der ersten Darstellung dieses Körpers fiel den Chemikern seine stark *reizende Wirkung auf Epidermis und Schleimhäute* auf, welche die Veranlassung zu seiner Benennung war.

Dass die kleinsten Mengen von Akridin genügen stark zu reizen, beweist der Umstand, dass auch bei vorsichtigem Abwägen der Substanz die in der Nähe beschäftigten Personen heftig zu niessen beginnen. Es ist sehr überraschend, dass der Reiz ohne sichtbare anatomische Veränderungen verläuft. Wir haben kleine Mengen in unser Auge gebracht; es trat heftiges Brennen und Tränenfluss ein, doch war, wenn Reiben vermieden wurde, eine folgende Entzündung nicht wahrzunehmen. Auch bei Kaninchen, deren Augen mehrere Stunden lang mit 0,01—0,1 %-Lösungen von salzsaurem Akridin berieselt wurden, traten keine sichtbaren Veränderungen ein.



Wir benutzten hiezu die von SCHLÖSSER zu therapeutischen Zwecken angegebenen, mit Zu- und Ablauf versehenen gewölbten Glaskapseln, die mit ihrer offenen elipsoiden Basis leicht unter die Lider zu schieben sind und so die Conjunctiva corneae einer ständigen Beobachtung zugänglich machen. Denn werden solche Kapseln nicht verwendet, so kneipen die Tiere bei der Einbringung der Lösung die Augen zu, werden unruhig und beginnen mit den Vorderpfoten am Auge zu wischen, wobei Gefässerweiterungen mechanisch entstehen können.

Auch die *Schleimhaut des Magens* wird nicht, oder wenigstens nur unbedeutend, bei Darreichung salzsauren Akridins per os geschädigt. Wir gaben einem 3 1/2 kilogr. schwerem jungen Hunde mit der Schlundsonde 2 1/2 gr. salzsaures Akridin in 2,5 %-Lösung ein. Nach einer weiteren Stunde wurde die Darreichung wiederholt. Eine halbe Stunde darnach trat Erbrechen ein, das Tier machte einen trägen Eindruck und war apatisch. Einige diarrhöische Stühle gingen ab. Die 9 Stunden nach der Eingabe ausgeführte Sektion ergab zu unserer Ueberraschung fast keine Veränderung der Magen und Darmschleimhaut. Nur an einer umschriebenen Stelle des Magens entsprechend der kleinen Kurvatur war eine Spur von Rötung zu sehen.

Bei den *subkutanen Injektionen* mit 0,1—1,0 % salzsaurem Akridin an Meerschweinchen und Kaninchen trat ebenfalls mit Ausnahme eines Falles nie eine Entzündung ein. Bei dem Ausnahmefalle entstand ein trockener Abszess, wie er bei diesen Tieren im Anschlusse an exsudative Entzündungen stets auftritt, und es war in der käsigen Abszessmasse Akridin durch seine Fluorescenz nachweisbar. Es hatte sich das salzsaure Salz offenbar dissoziiert und die in Wasser nur schwer lösliche freie Base war im subkutanen Gewebe unresorbiert liegen geblieben. Wir liessen auch nicht unversucht, ob sich nicht etwa mikroskopisch Veränderungen lokaler Art bei Aufträufeln von salzsauren Akridinlösungen oder Aufstreuen der freien Base auf Schleimhäute feststellen liessen.

Wir benutzten hiezu die Mesenterialschleimhaut des Frosches und befestigten sie auf dem von THOMA zu diesen Zwecken angegebenen Objektivtische. Bei der Versuchsanordnung machten wir uns die von SCHUHMACHER angegebenen Winke zu Nutzen und möchten nur besonders hervorheben, dass wir wie SCHUHMACHER niemals Tiere benutzten, die bei der Operation mehr als höchstens 2 Tropfen Blut verloren hatten.

Aber auch hierbei war eine sichtbare Einwirkung nicht zu konstatieren. Bei einigen Präparaten erfolgte bei der Aufträufelung der Akridinlösung eine geringe Erweiterung der Gefässe, die aber nicht konstant war und sehr bald wieder verschwand. Eine Randstellung und ein vermehrtes Durchkriechen von Leukozyten oder eine Diapedese trat nie ein.

Auffallend war uns, dass je länger wir mit dem Akridin arbeiteten, um so weniger uns der Reiz belästigte und wir gewannen den Eindruck einer Gewöhnung.

Aehnliches beobachteten wir auch an Reflexfröschen. Tauchten wir eine Pfote in Akridinlösung oder trugen wir die Substanz mit dem Pinsel auf, erfolgte rasch der Reflex. Bei öfterer Wiederholung erfolgte aber die Reaktion langsamer und viel weniger heftig.

Ist dieser Reiz durch Akridin therapeutisch ausnutzbar in der Richtung, in welcher wir die Hautreizmittel verwenden? Würde eine Wirkung eintreten, so könnte sie, da der Reiz ohne gleichzeitiges Auftreten von Hyperämie verläuft, nur auf reflektorischem Wege zustande kommen. Es wäre dann auch ein Beweis dafür erbracht, dass bei den Hautreizmitteln der reflektorische Reiz von wesentlicher Bedeutung bei ihrer Wirkung ist.

Es wurde Akridin in Salbenform (1 gr. : 50 gr. Schweineschmalz) in die Haut eingerieben; es zeigte sich aber nur an den Stellen, die leichter Mazeration unterworfen sind (z. B. Achselhöhle) ein brennendes Gefühl, während an der Haut des Vorderarmes nicht die mindeste Wirkung zu erzielen war.

Andere Applikationen (z. B. Pulverform) waren wegen der leichten Zerstäubbarkeit nicht möglich.

Wir wenden uns nun zu den resorptiven Wirkungen :

## II. Resorptive Wirkungen.

Wir begannen unsere Versuche mit **Kaltblütern** und zwar mit *Fröschen*. Bei dem Versuche, die niederste toxische Dosis festzustellen, stiessen wir auf Schwierigkeiten. Während wir bei den meisten Versuchstieren bei subkutaner Injektion von 0,4 gr. pro Kilo Tier die charakteristischen Vergiftungserscheinungen bekamen, blieben sie bei anderen Tieren ganz aus. Es war dann durch eine erneute gleichgrosse Injektion ebenfalls nichts zu erreichen. Das hatte, wie sich bei gelegentlichen Sektionen herausstellte, darin seinen Grund, dass das salzsaure Akridin, insbesondere wenn die Resorption eine langsame ist, sich zerlegte und freies Akridin zur Ausscheidung im Lymphsacke kam und unresorbiert liegen blieb.

Das Vergiftungsbild ist folgendes : 10 Minuten nach der subkutanen Injektion in den Rückenlymphsack werden die Bewegungen träge; die Atmung wird verlangsamt und oberflächlich; das Herz schlägt langsamer; in die Rückenlage gebracht erhebt sich das Tier nicht mehr. Nach weiteren 10 Minuten erlischt die Reflexerregbarkeit an den unteren

Extremitäten, doch zucken in sehr vielen Fällen bei Kneipen der oberen Extremitäten die unteren mit; die Atmung ist sehr langsam und zeitweise aussetzend; das Herz schlägt langsam, aber voll weiter. Auch die oberen Extremitäten sind reflexlos, ebenso das Auge. Die Atmung erlischt. Legt man nach dem vollständigen Erlöschen der Reflexe den N. ischiadicus frei und reizt mit dem elektrischen Strom, so erfolgt bei Rollenabstand des Du Bois-REYMOND'schen Schlittenapparates von 25 cm. prompte Zuckung. Dieselbe bleibt aber bei Wiederholung des Reizes, selbst wenn viel stärkere Ströme verwendet werden, aus. Erst nach einiger Zeit der Erholung kann von Neuem eine Zuckung wiederum bei Rollenabstand von 25 cm. ausgelöst werden. Einige Stunden nach der Injektion erfolgt erst der Herzstillstand.

Analysieren wir diese Erscheinungen, so sehen wir, dass vom Akridin in erster Linie die *Zentren des Grosshirns lähmend beeinflusst* werden, wodurch die willkürlichen Bewegungen aufhören, zu einer Zeit, wo reflektorisch dieselben noch prompt auszulösen sind. Die Verlangsamung der Atmung darf wohl auf die beginnende *Lähmung der Zentren in der Medulla oblongata* bezogen werden. Dafür spricht die gleichzeitige Herabsetzung der Erregbarkeit der Gefässnervenzentren. Denn sehr bald nach der Injektion bildet sich eine Gefässerweiterung aus, die an dem Mesenterialgefässen mikroskopisch zu verfolgen ist. Dieselbe kann nur zentralen Ursprunges sein, da sie bei direkter Reizung des Splanchnikus zurückgeht und da sie sonst wohl bei lokaler Applikation des Akridins auf die Mesenterialgefässe ebenfalls eingetreten wäre.

Die sich anschliessende *Lähmung der Reflexzentren des Rückenmarks* ist aufsteigend. Aus dem Umstande, dass bei voller Reflexlosigkeit der hinteren Extremitäten bei Kneipen der vorderen auch an den hinteren eine Reaktion erfolgt, ist zu schliessen, dass im Rückenmark die Querleitungen früher unterbrochen werden als die Längsleitungen.

Vollständig wird die Lähmung zuerst an den Zentren des Gehirns, dann folgen Rückenmark und Medulla oblongata.

In diesem Stadium vollständiger Lähmung zeigen die *motorischen Nerven* noch erhaltene Reizbarkeit, jedochein Stadium *leichter Erschöpfbarkeit*. Man könnte geneigt sein, dieses Verhalten nur auf Veränderungen im Muskel zu beziehen. Doch hat BÖHM (19) bei seinen « Beobachtungen über die Nervenwirkung des Curarins » gezeigt, dass für die nervösen Apparate im Muskel genau die gleiche Eigenschaft der Ermüdbarkeit und Erholungsfähigkeit besteht wie sie dem Muskel eigentümlich ist, ferner dass der Verlauf der Nervenermüdung der gleiche ist wie der der Muskelermüdung.

Eine solche auf Nerveneudwirkung beruhende Erschöpfbarkeit hat SANTESSON (20) für die beiden dem Akridin nahestehenden Körper, Methylpyridin und Methylchinolin nachgewiesen. Allerdings hängt bei diesen Stoffen die Nerveneudwirkung jedenfalls zum grossen Teil von der vorhandenen Methylgruppe ab, wie die Untersuchungen über Dimethylsulfat des Dichinolins (HOPPE SEYLER), über methyliertes Strychnin, Thebain, Bruzin (BUCHHEIM und LOOS, VALENTIN, LOEBISCH und SCHOOP, FAURE, MUTERT), über Methylmorphin (STOCKMANN, HARTWICH, TILLIE) bewiesen haben.

Doch müssen wir uns vollauf der von TILLIE (21) vertretenen Ansicht anschliessen, dass durch die Alkylierung zu den dynamischen Grundeigenschaften der betreffenden Körper nichts Neues hinzugefügt wird; es tritt nur eine Verschiebung der Intensität der verschiedenen Wirkungen hervor.

Es ist somit aus der Arbeit von SANTESSON zu schliessen, dass Pyridin und Chinolin Nervenendwirkung besitzen. Die Nervenendwirkung des Pyridins haben überdies E. HARNACK und H. MEYER an Fröschen nachgewiesen (22). An diese Stoffe schliesst sich in der Wirkung das Akridin an.

Dass das richtig ist, beweist der Umstand, dass der Muskel, nachdem vom Nerven aus auch durch die starken Ströme keine Reaktion mehr zu erreichen war, auf direkten Reiz, wenn auch schwach, noch zuckte.

Doch ist die *Muskelsubstanz* als solche durch das Akridin wohl auch in Mitleidenschaft gezogen. Wenn man nämlich einen herauspräparierten Muskel (*M. gastrocnemius*) in eine Akridinlösung einlegt, so verändert er sehr rasch seine Gestalt und geht aus der länglichen Form in die Kugelform über. In diesem Zustande ist er bei direkter elektrischer Reizung unerregbar. Die niederste Akridinkonzentration, in der diese Erscheinung noch auftritt, ist 0,005 % in physiologischer Kochsalzlösung.

Wir müssen also annehmen, dass die periphere Schädigung in einer Wirkung auf die Nervenendigungen wie auf die Muskelsubstanz beruht.

Es erübrigt uns nur mehr die *Erscheinungen am Herzen* zu besprechen. Die Pulszahl sinkt während der Vergiftung konstant ab. Bei einem Frosche, der vor der Vergiftung in der Minute 70 Pulsschläge zeigte, betrug sie nach subkutaner Injektion von 0,4 gr. pro Kilo nach 1/2 Stunde 22. Durchschneidung des Vagus, sowie Injektion von Atropin. sulfuric. änderte nichts. Es muss also diese Verlangsamung auf Schädigung der motorischen Apparate, wohl in Zusammenhang mit der zentralen Gefässlähmung, bezogen werden.

Wir gehen nun über auf die Besprechung unserer *Versuche an Fischen*. An ihnen lässt sich die hypnotische Wirkung sehr rein demonstrieren.

Zugleich dienten uns diese Versuchstiere (es wurden Bitterlinge, *Rhodeus amarus*, verwendet) dazu den hypnotischen Wirkungsgrad des Akridins zu dem des Pyridins und Chinolins festzustellen. Es wurden zwei grosse Versuchsreihen angestellt: in der einen wurden die Fische in physiologische Kochsalzlösung, die mit salzsaurer Akridinlösung versetzt war, gebracht; bei der zweiten in mit der gleichen Lösung versetztes Brunnenwasser. Diese doppelte Anordnung war deshalb nötig, weil die Akridinlösung mit Brunnenwasser verdünnt ihre Fluoreszenzfarbe änderte und von grün in blau überging. Der Grund hiefür liegt darin, dass das Brunnenwasser durch seinen Gehalt an kohlensauren Salzen eine Dissoziation des salzsauren Akridins hervorruft, und in dem Brunnenwasser freies Akridin gelöst ist.

Hervorheben möchten wir auch, dass durch Kochsalzzugabe die Fluoreszenz des Akridins wesentlich an Stärke verliert, was schon in der physiologischen Kochsalzlösung zu erkennen ist.

Die Unterschiede in den beiden Versuchsreihen waren nur qualitativ. Die hypnotische Wirkung bei den Fischen in der physiolog. Kochsalzlösung setzte langsamer ein und blieb bei starken Verdünnungen unvollständig.

Die Versuche ergaben folgendes :

In Lösung von 0,02 gr. salzs. Akridin in 500 c.c. Brunnenwasser sind die Fische erregt und suchen aus der Lösung zu springen. Nach 30 Sekunden werden die willkürlichen Bewegungen aufgehoben. Die Tiere nehmen Seitenlage ein. Erst nach 30 Minuten erlöschen die Reflexe. Nach weiteren 2 Minuten die Atmung. Bringt man die Fische nach eingetretener Reflexlosigkeit in frisches Wasser, so kommen nach 20 Minuten die Reflexe wieder, nach weiteren 40 Minuten die willkürliche Bewegungen, und vollständige Erholung ist eingetreten. Selbst Fische, bei denen die Atmung eben stille stand, erholten sich in frischem Wasser wieder; sie machten nach 3 Stunden wiederum willkürliche Bewegungen.

In Lösungen von 0,01 gr. Akridin in 500 c.c. Brunnenwasser beginnt die Aufhebung willkürlicher Bewegungen nach 50 Sekunden, die der Reflexe nach 1 3/4 Stunden. Die Atmung ist sehr verlangsamt, alle Minuten 1—2 Atemzüge. Im frischen Wasser kehren die Reflexe nach 20 Minuten wieder, die willkürlichen Bewegungen nach weiteren 40.

In Lösungen von 0,005 gr. Akridin in 500 c.c. Brunnenwasser nehmen die Fische nach 1 Minute Seitenlage an. Nach 4 Stunden erlöschen die Reflexe.

In Lösungen von 0,0025 gr. Akridin in Brunnenwasser hören nach

2 Minuten die Vorwärtsbewegungen auf. Nach 1 Stunde tritt Seitenlage ein. Selbst nach 14 Stunden Seitenlage sind die Reflexe noch vorhanden. Die Kiemenbewegungen sind sehr verlangsamt.

Dass auch Pyridin und Chinolin hypnotisch wirken zeigte OVERTON in seinen « Studien über die Narkose » (23). Er experimentierte mit Kaulquappen. Wir benutzten nun Fische, um das Verhältnis der hypnotischen Kraft von Pyridin, Chinolin und Akridin festzustellen. Es zeigte sich dass die hypnotische Wirkung bei Pyridin bei einer Konzentration von 1 : 1000 beginnt, bei Chinolin bei 1 : 12000, bei Akridin bei 1 : 200,000.

#### Protokolle :

*Pyridin* 1 : 500. Nach 30 Sek. Seitenlage, nach 20 Min. Reflexlosigkeit, der bald Atemstillstand folgt. Bei eben beginnender Reflexlosigkeit in reines Wasser gebracht, sehr rasches Einsetzen der Erholung. Schon nach 2 Minuten wieder willkürliche Bewegung.

1 : 750. Nach anfänglich sehr lebhaften Schwimmbewegungen nach 5 Minuten Seitenlage. Nach 1/2 Stunde Reflexlosigkeit. Nach 6 Stunden Atemstillstand.

1 : 1000. Nach 25 Minuten unvollkommene Seitenlage. Kein Verschwinden der Reflexe.

Die Salze, insbesondere das schwefels. Salz verhalten sich insofern anders, als die Säurewirkung hierbei eine Rolle spielt. Selbst in Lösungen von 1 : 2000 sieht man nach 4 Stunden deutliche Trübung der Epithelien der Kiemen, sowie auch der Schuppen. Die Tiere gehen, wenn man sie nach dieser Zeit in frisches Wasser setzt, zu Grunde. Lösungen von 1 : 4000 sind ohne sichtbare Wirkung.

*Chinolin* 1 : 8000. Nach einigen Sekunden Seitenlage. Nach 2—3 Minuten Erlöschen der Reflexe. Nach 1/2 Stunde Sistierung der Atmung. Selbst wenn dieselbe einige Minuten stille stand, erholten sich die Tiere, in frisches Wasser gebracht, sehr rasch. Nach 2 Minuten wieder Reflexempfindlichkeit, nach 4 Min. willkürliche Bewegungen.

Chinolin in Form des schwefelsauren Salzes verhält sich ebenso.

1 : 12000. Nach 5 Minuten steht der Fisch stille. Nach weiteren 10 Minuten nimmt er Seitenlage an. 1 : 14000. Ohne sichtbaren Einfluss.

Wir wenden uns nun den Versuchen an **Warmblütern** zu :

Injiziert man *Mäusen* die für Frösche toxische Dosis (0,4 gr. pro Kilo Körpergewicht) subkutan, so stellt sich bald ein Zustand erhöhter Reflexerregbarkeit ein :

Schon durch blosse Berührung des Tieres zittert der ganze Körper. Der Schwanz wird steif gehalten. Die Atmung verlangsamt sich (Sinken der Athemzüge von 112 in der Minute auf 74) und sehr bald wird die Seitenlage angenommen.

Es folgt geringer Trismus und vermehrter Speichelfluss. Die Reflexe jedoch sind erhalten. Erst nach ungefähr 20 Minuten erlöschen auch sie

und zwar wiederum die der vorderen Extremitäten später als die der hinteren. Elektrische Reizung des N. ischiadicus löst prompt Reaktion aus. Die Atmung wird noch verlangsamer (60) und ist sehr oberflächlich. Doch erholen sich die Tiere öfters wieder und am nächsten Tage ist ausser einer gewissen Trägheit nichts Abnormes mehr wahrzunehmen.

Subkutan vergiftete *Meerschweinchen* und *Kaninchen* zeigen das gleiche Vergiftungsbild.

*Intravenöse Injektionen* rufen die geschilderten Erscheinungen durch viel kleinere Substanzmengen hervor.

Ein Kaninchen von 1700 gr. erhält 0,07 gr. pro Kilo Körpergewicht; sehr bald hören die willkürlichen Bewegungen auf; die Atmung ist flach und langsam; doch sind Reflexe, wenn auch abgeschwächt, noch vorhanden. Bei erneuter Injektion von 0,03 gr. erlischt allmählich die reflektorische Erregbarkeit der hinteren, dann der vorderen Extremitäten, die Atmung ist verlangsamt und angestrengt; zuweilen tritt das CHEYNE-STOKES'sche Phänomen auf. Zn einem eigentümlichen Zittern an Nase und Mund (eine Art Trismus) gesellen sich Speichelfluss und Tränensekretion. In beiden Sekreten findet sich Akridin, zuweilen auch Spuren von Blut. Unter Zurückgehen dieser Vergiftungssymptome erholt sich das Tier und erscheint am nächsten Tage normal. Doch ist eine bestimmte Schädigung zurückgeblieben; denn eine intravenöse Injektion von 5 c.c. einer 10 %-Lösung (= 0,03 pro kilo Tier) ruft sofortigen Tod durch Atemstillstand hervor. Die für Kaninchen tödliche Dosis liegt bei einmaliger intravenöser Injektion bei 0,09 gr.

Bei *intravenöser Injektion sehr kleiner Mengen* Akridins sieht man, wenn Atmung und Blutdruck graphisch aufgezeichnet werden, eine anfängliche, rasch vorübergehende *Erregung der Atmung*, wobei Frequenz wie Intensität gesteigert sind, und eine ebenfalls rasch vorübergehende *Steigerung des Blutdruckes*.

Kaninchen, 2500 gr. schwer, erhält intravenös 1 %-Lösung salzsauren Akridins. Trachea war mit Schreibkapsel und Luftvorlage, Carotis mit Quecksilbermanometer verbunden.

Zeit	Blutdruck in mm. Hg	Puls	Respiration	Respirationshöhe	Bemerkungen
2 h. 10'	84	234	60	9,5	Injektion von 2 c.c.
2 h. 15'	110	222	162	16,5	
2 h. 19'	87	210	78	9,5	»
2 h. 20'	110	222	144	15,0	
2 h. 22'	100	186	79	9,6	

Bei *intravenöser Injektion grösserer Mengen* fällt insbesondere die Intensität der Atmung rasch ab und es tritt der *Atemstillstand* zu einer Zeit ein, wo an den Zirculationsorganen noch keine wesentliche Beeinflussung wahrzunehmen ist. Wird die Atmung ungenügend, so treten in Folge der Kohlensäureanhäufung Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung (Vaguspulse) ein. Bei künstlicher Respiration verschwinden beide. Eine sehr auffallende Erscheinung ist es, dass, wenn die reflektorische Erregbarkeit der Extremitäten und der Cornea erloschen ist, von der Haut aus noch reflektorisch eine Blutdrucksteigerung hervorgerufen werden kann. Bei noch fortgesetzter Akridininjektion sinkt allmählich der Blutdruck immer weiter. Da er durch Kompression der Aorta über die Norm zu heben ist, wird dieses Absinken grösstenteils auf Gefässdilatation beruhen.

Kaninchen 3,400 gr. schwer erhält intravenös 1 % salzsaure Akridinlösung. Versuchsanordnung wie vorher.

Zeit	Blutdruck in mm. Hg	Puls	Respiration	Respirationshöhe	Bemerkungen
2 h. 25'	82	240	96	8,5	
2 h. 26'					Intravenöse Injektion von 11 c.c.
2 h. 40'	80	210	82	6,5	
2 h. 41'					» » » 10 c.c.
2 h. 50'	97	208	80	6,0	Bereits ungenügende Atmung.
2 h. 51'	108	168	72	3,0	
3 h. 00'	124	141			Künstliche Atmung. Augenreflexe erloschen. Hautreflexe vorhanden.
3 h. 19'	56	192			
3 h. 20'					Injektion von 5 c.c.
3 h. 22'	24	210			Bei Kompression der Aorta steigt der Blutdruck auf 88 mm. Hg. — Versuch wurde abgebrochen.

Es erübrigt uns noch, auf die bei einigen Tieren nach Aufhören der willkürlichen Bewegungen zugleich mit dem *Speichel und Thränenfluss* einsetzende *Häufigkeit der Harnentleerung* einzugehen.

Letztere könnte ihre Ursache in Einwirkung auf die Blase selbst haben oder in einer stark einsetzenden Diurese bestehen. Um diese Frage entscheiden zu können, wurden diuretische Versuche in der Weise angestellt, dass in einigen Versuchen in die freigelegte Harnblase eine mit Ausbuchtung versehene Glaskanüle eingebunden wurde, in die der aus den Ureteren kommende Harn direkt einfluss, in anderen in die Ureteren selbst die Kanülen eingeführt wurden.



Kaninchen, 1700 gr. schwer, erhält subkutan eine 2 0/0-Lösung salz. Akridins. In den Ureteren liegen Kanülen. Alle 5 Minuten wird Harnmenge und Reaktion des Harnes bestimmt.

Zeit	Menge	Reaktion	Bemerkungen
3 h. 15'	0,3	alkal.	
3 h. 30'	0,2	»	2 c.c. werden injiziert.
3 h. 45'	0,3	»	5 » » »
4 h. 00'	0,2	»	2,5 » » »
4 h. 15'	0,2	neutral	
4 h. 30'	0,1	schwach sauer	Urin fluoresziert blau, Ist sehr dunkel.
4 h. 45'	1,1	sauer	» » sehr intensiv bei Verdünnung.
5 h. 00'	10,1	»	
5 h. 15'	10,0	»	
5 h. 30'	3,8	»	
5 h. 45'	3,0	»	
6 h. 00'	1,0	»	

Es zeigte sich, dass in der Tat eine *Diurese* eintritt. Hierbei verändert der *Harn* auch seine Reaktion und *wird sauer*.

Doch scheint die Diurese nicht in dem Masse einzutreten, dass aus ihr allein die häufige Harnentleerung mit Akridin injizierter Kaninchen sich erklären lässt.

Bei intravenösen Injektionen von 0,06—0,07 pro Kilo Körpergewicht ist der Harn eiweissfrei. Werden aber höhere Dosen (über 0,08) eingeführt, so erscheint Eiweiss. Die Tiere gehen dann, obwohl anscheinend Erholung von der Injektion eingetreten ist, am 3. oder 4. Tag häufig an Nephritis zu Grunde.

Werden die injizierten Tiere einige Stunden nach subkutaner Injektion getötet, so ist die Fluoreszenz im Serum sehr gering; sie ist blau und rührt wohl von der freien Base her. Ebenso zeigen alle Organe, insbesondere aber Leber und Milz, in Wasser gelegt blaue Fluoreszenz. Sehr intensiv ist die Fluoreszenz der Galle. Es scheint somit die Leber an der *Ausscheidung des Akridins* neben der Niere wesentlich beteiligt zu sein.

Die Ausscheidung durch die Niere erfolgt in Form einer fluoreszierenden Substanz. Doch ist dieselbe nach den Untersuchungen von FÜHNER (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 51, p. 391) nicht unverändertes Akridin, sondern ein Oxydationsprodukt gepaart mit Schwefelsäure. Die Frage, ob Akridin analog dem Pyridin im Organismus nicht doch eine vorübergehende Methylierung erleidet, bleibt offen. Die Methylierung des Pyridins hat HIS (24) gefunden. Die Ausscheidung im Harn erfolgt als

Methylpyridinammoniumhydroxyd. Diese eigenartige Synthese scheint aber selbst in der Pyridingruppe isoliert dazustehen. Sie fehlt bei Hydropyridin (Piperidin) und Methylpyridin (Picolin) [Versuche von R. COHN (25)]. Im Gegensatz zu Pyridin sind die Chinolinderivate sehr leicht zerstörbar. R. COHN (26) fand nach Fütterung von Chinaldin ( $\alpha$ -Methylchinolin), *o*-Methylchinolin und *p*-Methylchinoldin nur Spuren von Chinolin im Harne wieder.

Alle bisher geschilderten Versuche an Warm- und Kaltblütern sind im zerstreuten Tageslichte angestellt worden; es drängt sich daher die Frage auf, ob nicht ein Teil der Vergiftungserscheinungen als photodynamische Wirkung aufgefasst werden muss.

In engem Zusammenhange mit dieser Frage steht auch die, ob durch subkutane oder intravenöse Injektionen ein Organismus als ganzer durch Licht im Sinne der Photodynamie beeinflusst werden kann. Schon RAAB trat dieser Frage in seiner 2. Abhandlung (27) über photodynamische Erscheinungen näher. Er fand, dass bei subkutanen Injektionen verschiedener fluoreszierender Körper an Mäusen die Vergiftungserscheinungen sowie auch die letale Dosis die gleichen waren, ob die Versuche im Dunkeln angestellt wurden oder im Lichte. Nur an den Ohren der mit 0,2–0,4 c.c. einer 2 %-Lösung von Eosin injizierten Mäuse traten im Sonnenlichte unter Vorschaltung von 7 % Eisensulfat zur Ausschaltung der Wärmestrahlen umschriebene Nekrosen auf, die im Dunkeln fehlten und als photodynamische Wirkung aufzufassen sind. Schon aus RAAB's Beobachtungen konnten wir schliessen, dass die im zerstreuten Tageslichte angestellten Versuche dieselben Resultate lieferten als wären sie in der Dunkelkammer gemacht. Zahlreiche im Dunkeln gemachte Versuche an Mäusen und Meerschweinchen bestätigten diese Annahme.

Nur an Fischen liess sich ein Unterschied wahrnehmen. Derselbe war nur quantitativer Natur. Der Tod erfolgte im Lichte stets rascher als im Dunkeln.

In Lösung von 0,004 gr. salzsaurem Akridin in 500 c.c. Brunnenwasser nahmen die Fische (*Rhodeus amarus*) in sehr hellem, zerstreuten Licht nach 15 Minuten Seitenlage an. Nach 3 1/2 Stunden waren sie reflexlos. Kiemenbewegungen sind sehr selten, alle 2–3 Minuten eine Atmung. In frisches Wasser gebracht bessert sich die Atmung. Die Reflexe kehren wieder; doch geht das Tier nach weiteren 5 Stunden zu Grunde. An den Flossen hängen zahlreiche abgestossene Epithelien.

Im Dunkeln trat nach 3/4 Stunden die Seitenlagerung ein. Zum Aufhören der Reflexe kommt es selbst nach 10 Stunden nicht.

In Lösungen von 0,003 gr. in 500 c.c. Brunnenwasser kam im Lichte die Seitenlage nach 2 Stunden, im Dunkeln erst nach 3 1/2 Stunden.

In höheren Konzentrationen als die hier angegebenen treten die Unterschiede weniger deutlich hervor.

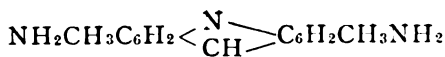
Es ist somit nur bei Fischen eine photodynamische Beeinflussung höherer Organismen im ganzen wahrzunehmen.

Zum Schlusse möchten wir noch über Versuche referieren, die P. DANIELSOHN (28) auf Veranlassung v. TAPPEINERS im hiesigen Institute gemacht hat. Er hat eine Reihe von *Akridinderivaten auf Paramaecien im Lichte* untersucht; seine Ergebnisse sind folgende :

In Lösungen von 1 : 1000 tötet Paramaecien :

	bei hellem Lichte nach Minuten	bei trübem Lichte nach Minuten
Chininum sulf. . . . .	120	135
Akridinum hydrochl. . . . .	18	40
Phosphin . . . . .	4—5	10
γ-Phenylakridin . . . . .	20	50
γ-Methylakridin . . . . .	5	21
Benzoflavin . . . . .	3	5
Akridinorange . . . . .	10	40
Rheonin . . . . .	11	35
Akridingelb . . . . .	2	3

Es wirkt somit Akridin viel stärker als Chinin. Von den Akridinderivaten wirkten am intensivsten die Methylverbindungen. Es könnte den Anschein erwecken, als wäre die Wirkung dann am meisten gesteigert, wenn die Methylierung an den beiden Seitenringen stattfindet, so beim Akridingelb



und beim Benzoflavin



dagegen geringer ist, wenn das Methyl am Pyridinkerne sitzt, so beim Methylakridin



Doch wird die stärkere Wirkung bei Akridingelb und Benzoflavin vielmehr mit den Amidogruppen zusammenhängen. Denn auch das Phosphin (Amido-phenyl-amidoakridin)



wirkt viel intensiver als das Akridin. Dies muss mit den NH<sub>2</sub>-Gruppen in

Zusammenhang gebracht werden, da die Einführung der Phenylgruppen, bei anderen Akridinderivaten ohne Belang ist. So wirkt das schon besprochene Benzoflavin ähnlich dem Akridingelb, das  $\gamma$ -Phenylakridin



ähnlich dem Akridin.

Für die steigende Wirkung durch Methylierung sprechen auch die von v. TAPPEINER gemachten Versuche mit Phosphin und den ein- und zweifach methylierten Phosphinen (29). Sie waren der Ausgangspunkt zu den Arbeiten von GRETE und DANIELSOHN. Paramaecien starben in Lösungen von Phosphin



1 : 1000 nach 5 Minuten im Lichte, in Lösungen von Methylphosphin



und Dimethylphosphin



gleicher Konzentration in 1 Minute im Lichte.

Die Einführung der zweiten Methylgruppe ist als für die Stärke der Wirkung ohne Belang.

Aus diesen angestellten Schlüssen über Zusammenhang von Konstitution und Wirkung (auf Paramaecien) dürfen Verallgemeinerungen nicht gezogen werden. Sie beziehen sich nur auf Akridinderivate und sollen als Hypothesen gelten.

Die im Anfange gestellte Frage über die Verwendbarkeit von Akridin zur therapeutischen Ausnutzung der photodynamischen Wirkungen wollen wir dahin beantworten, dass der äusserlichen Verwendung der starke Reiz im Wege steht. Subkutan kann salzsaures Akridin in 1 %o-Lösungen unbeanstandet verabreicht werden. Es ist aber zu betonen, dass der Körper immerhin giftig ist und dass seine toxische Dosis sehr nahe der letalen liegt.

#### Literatur.

- (1) v. TAPPEINER : *Ueber die Wirkung von Chininderivaten und Phosphin auf niedere Organismen*. Münchener med. Wochenschr., No 1, 1896.
- (2) C. BINZ : *Centralblatt f. d. Med. Wissenschaften und Arch. f. mikroskop. Anatomie*, 1867.

- (3) G. GRETE : *Ueber die Wirkung verschiedener Chininderivate auf Infusorien*.  
Deutsch. Archiv f. klin. Medizin, Bd. LVI, p. 189. (Aus dem  
Münchener pharmakolog. Inst.)
- (4) O. RAAB : *Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Paramaecien*. Zeitschr.  
für Biologie, Bd. 39, N. F<sup>o</sup> 91, p. 524. (Aus dem Münchener  
pharmakolog. Inst.)
- (5) R. JACOBSON : *Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Flimmerepithel*.  
Inaug.-Dissert. München. (Aus dem Münch. pharmakolog. Inst.)
- (6) H. v. TAPPEINER u. A. JODLBAUER : *Ueber die Wirkung der photodyna-  
mischen Stoffe auf Protozoen und Encyme*. Deutsche Archiv f. klin.  
Med., Bd. 80, 1904, p. 427. Weiter :
- v. TAPPEINER : *Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Infusorien*.  
Münchener med. Wochenschr., 1900, N<sup>o</sup> 1.
- LEDoux-LEBARD : *Action de la lumière sur la toxicité de l'éosine*. Annales  
de l'Institut Pasteur, p. 593.
- (7) H. v. TAPPEINER : *Zur Kenntnis der lichtwirkenden Stoffe*. Deutsch. med.  
Wochenschr., N<sup>o</sup> 16, 1904.
- (8) SACHAROFF und SACHS : *Ueber die hämolytische Wirkung der photodyna-  
mischen Stoffe*. Münchener med. Wochenschr., 1905, N<sup>o</sup> 7. Ferner :
- H. PFEIFFER : *Ueber die Wirkung des Lichtes auf Eosin-Blutgemische*.  
Wiener klin. Wochenschr. N<sup>o</sup> 9, 1905.
- H. PFEIFFER : *Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf normales Serum  
und rote Blutkörperchen*. Wiener klin. Wochenschr., N<sup>o</sup> 13, 1905.
- (9) A. JODLBAUER u. H. v. TAPPEINER : *Ueber die Wirkung photodynamischer  
Stoffe auf Bakterien*.
- (10) E. STARK : *Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Diastase*. Inaug.-  
Dissertation. München, 1903. Ferner :
- F. LIEBL : *Weitere Untersuchungen über die Wirkung photodynamischer  
Stoffe auf Diastase*. Inaug.-Dissertation. München, 1905.
- (11) O. TILLMETZ : *Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf den Inver-  
tierungsprozess*. Inaug.-Dissertation. München, 1903.
- (12) F. REHM : *Ueber die Einwirkung fluorescierender Stoffe auf Papain*.  
Inaug.-Dissertation. München, 1903.
- (13) H. RIEGNER : *Ueber die Wirkung photodynamischer Substanzen auf Lab-  
ferment*. Inaug.-Dissert., München, 1904. Ferner :
- W. QUIRING : *Weitere Untersuchungen etc*. Inaug.-Dissert. München, 1905.
- (14) H. v. TAPPEINER : *Ueber die Wirkung fluorescierender Stoffe auf Fermente  
und Toxine*. Berichte d. deutsch. chem. Gesellsch., 1903, p. 3035.
- (15) H. v. TAPPEINER und A. JODLBAUER : *Ueber die Wirkung fluorescierender*  
Arch. internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. XV.

- Stoffe auf Diphtherietoxin und Tetanustoxin.* Münch. med. Wochenschr., 1904, N<sup>o</sup> 17.
- (16) L. LICHTWITZ : *Ueber die Wirkung fluorescirender Stoffe (des Eosins) auf normale und hämolytische Sera.* Münchener med. Wochenschrift, 1904, N<sup>o</sup> 36.
- (17) P. FLEISCHMANN : *Die bei der Präcipitation beteiligten Substanzen in ihrem Verhalten gegenüber photodynamischer Stoffen.*
- (18) H. VON TAPPEINER : *Ueber die Wirkung der photodynamischen Substanzen.* Verhandlungen des XXI Kongresses der innere Medizin. Weiter :  
 A. JESIONEK u. H. v. TAPPEINER : *Zur Behandlung der Hautcarcinome mit fluorescierenden Stoffen.* Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 82, p. 232.  
 A. JESIONEK : *Lichttherapie nach Prof. v. TAPPEINER.* Münch. med. Wochenschr., 1904, p. 825, 965, 1012.
- (19) R. BÖHM : *Einige Beobachtungen über die Nervenendwirkung des Curarins.* Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. 35, p. 16.
- (20) C. G. SANTESSON : *Versuche über die Nervenendwirkung methylierter Pyridin-, Chinolin-, Isochinolin- und Thallinverbindungen.* Archiv f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. 35, p. 23.
- (21) J. TILLIE : *Ueber die Wirkungen des Curare und seiner Alkaloide.* Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., Bd. 27, p. 1.
- (22) E. HARNACK u. H. MEYER : *Untersuchungen über die Wirkungen der Jaborandi-Alkaloide.* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 12, p. 394.
- (23) E. OVERTON : *Studien über die Narkose zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie.* Jena, 1901.
- (24) W. HIS : *Ueber das Stoffwechselprodukt des Pyridins.* Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 22, p. 253.
- (25) R. COHN : *Ueber das Verhalten einiger Pyridin- und Naphtalinderivate im tierischen Stoffwechsel.* Zeitschr. f. physiolog. Chem., 18, p. 112
- (26) R. COHN : *Ueber das Verhalten einiger Chinolinderivate im tierischen Organismus.* Zeitschr. f. physiol. Chem., 20, p. 219.
- (27) Ó. RAAB : *Weitere Untersuchungen über die Wirkung fluorescirender Stoffe.* Zeitschr. f. Biologie, 44, p. 16.
- (28) P. DANIELSOHN : *Ueber die Einwirkung verschiedener Akridinderivate auf Infusorien.* Inaug.-Dissert., München, 1899.
- (29) H. VON TAPPEINER : *Ueber die Wirkung der Phenylchinoline und Phosphine auf niedere Organismen.* Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 57, p. 370.

AUS DEM INSTITUTE FÜR ALLGEMEINE UND EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE  
IN WIEN. (VORSTAND PROF. DR. RICH. PALTAUF.)

**Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Butter- u. der Essigsäure  
mit Rücksicht auf ihre Bedeutung für die menschliche Zirrhose**

VON

**Dr. GEORG JOANNOVICS,**  
Privatdozent u. Assistent am Institute.

Einen wesentlichen Fortschritt in der Erforschung der Pathogenese und der Aetiologie der menschlichen Leberzirrhose schienen die Untersuchungen und Beobachtungen von Boix zu bedeuten, welcher die in der französischen Schule vorbereitete Auffassung über das Zustandekommen und das Wesen dieser Krankheit durch neue Momente zu stützen suchte. Die immer festere Wurzeln fassende Anschauung, dass die Zirrhose des Menschen mit der Resorption enterogener Gifte in Folge Störungen der Verdauung in engstem Zusammenhange stehe, glaubte Boix auch durch den Tierversuch erweisen zu können. Auf Grund klinischer Erfahrung gelang es ihm bei einer grossen Zahl menschlicher Zirrhosen eine Läsion des Magens nachzuweisen, welche in einer Dilatation desselben mit veränderter Sekretion besteht. Infolge dieser Schädigung, welche nach Boix als die primäre aufzufassen ist, kommt es zur Bildung von abnormen Zersetzungsprodukten in dem stagnierenden Mageninhalt, welche resorbiert ihre schädigende Wirkung auf die Leber ausüben und so zur Entwicklung zirrhotischer Veränderungen in der Leber Veranlassung geben. Diese primäre Magenerkrankung ist nach Boix teils Folge der wiederholten Ueberfüllung des Magens bei übermässigem Alkoholgenuß, teils ist sie durch eine ererbte Disposition vorbereitet, welche mit der uratischen

Diathese in mannigfacher Beziehung steht. Durch diese Annahme gelang es denn Boix, einerseits den Zusammenhang zwischen übermässigem Alkoholgenuss und Zirrhose aufrecht zu erhalten und die negativen Resultate, experimentell durch Einverleibung von Alkohol per os beim Tiere zirrhotische Leberveränderungen zu erzeugen, auch erklären zu können, und andererseits auch alle die zahlreichen Fälle lange getragener Magenerkrankungen mit Dilatation und Dyspepsie ohne Läsionen der Leber zu verstehen.

Durch Untersuchung des Mageninhaltes zirrhotischer Individuen konnte Boix das Vorhandensein einer ganzen Reihe chemischer Verbindungen feststellen, welche normaler Weise nicht vorkommen, und, indem er die Wirkung dieser Substanzen durch Verabreichung mit der Nahrung an Tieren verfolgte, versuchte er, ihre Bedeutung für das Zustandekommen der Zirrhose nachzuweisen. So bilden sich namentlich unter der Mitwirkung von Bakterien verschiedene organische Säuren im stagnierenden Mageninhalte des Zirrhotikers. Unter diesen ist wieder die Buttersäure diejenige, welche nach seinen experimentellen Untersuchungen die schwersten Veränderungen in der Leber des Kaninchens zu setzen vermag. Sie entsprechen am besten der atrophischen Form der menschlichen Zirrhose. Weniger wirksam sind Essigsäure, dann die Milch- und Valeriansäure.

Die Zirrhose, welche durch diese Säuren in verschiedenen Graden in der Tierleber hervorgerufen wird, fasst Boix gleichzeitig als eine venöse und eine biliäre auf. Den Mechanismus der erzeugten Leberveränderungen stellt er sich so vor, dass die durch die Vena portae zugeführten Säuren zunächst von den Leberzellen verarbeitet werden. Sind diese durch die Giftwirkung geschädigt, gelangen die Säuren als solche in die Gallenwege selbst und verursachen hier eine absteigende Angiocholitis. Die Abbildungen, welche Boix von seinen Experimenten mit Acidum butyricum gibt, zeigen eine ganz mächtige Entwicklung des interazinösen Bindegewebes, welches, an zahlreichen Stellen sklerosiert, gewucherte Gallengänge in sich schliesst.

Ausser den erwähnten Säuren untersuchte Boix noch die Wirkung von Azeton, Aldehyd und Oxalsäure bezüglich ihrer Wirkung auf die Tierleber. Nach Verabreichung von Azeton sah er eine mässige Degeneration der Parenchymzellen der Leber und eine Anhäufung von Rundzellen um die Pfortader auftreten. Auch der Aldehyd wirkt als ein Gift für die Leberzelle und verursacht eine geringe Vermehrung des periportaligen Bindegewebes. Die Oxalsäure führt zu einer intensiven Entzündung des Magendarmtraktes, an welche sich eine ascendierende Cholangitis schliesst. Gleich



dem Azeton ist sie auch ein Gift für das Epithel der Nieren, welches einer schweren parenchymatösen Degeneration anheimfällt.

Für die experimentelle Erzeugung zirrhotischer Veränderungen in der Tierleber kommen daher von diesen organischen Verbindungen nur die Butter-, Essig- und Milchsäure in Betracht. Bei seinen Versuchen brachte Boix dieselben Kaninchen dadurch bei, dass er ihr tägliches Futter mit bestimmten Quantitäten derselben bespritzte. Da sich die Tiere an die Säure zu gewöhnen schienen, musste er in einzelnen Fällen die tägliche Dosis steigern. Aus den veröffentlichten Protokollen geht hervor, dass Kaninchen auf diese Weise ganz enorme Mengen von Säure im Laufe mehrerer Monate zu sich nehmen könnten. So erhielt ein Kaninchen von 1855 gr. in 76 Tagen 52,5 c.c. Acidum butyricum und verlor dabei 36 % seines Gewichtes; ein zweites, 1960 gr. schwer, nimmt in 91 Tagen 102,5 c.c. dieser Säure zu sich; der Gewichtsverlust beträgt 39 %. Von Essigsäure, welche nach Boix weniger schädigend auf die Leber wirkt als die Buttersäure, konnte er auf gleiche Weise einem Kaninchen von 1380 gr. innerhalb 36 Tage 180 c.c. « acide acétique du laboratoire » in täglichen Dosen von 5 c.c. verabreichen. Das Tier, welches zu Anfang des Versuches sogar an Gewicht zunimmt, magert dann rasch ab und stirbt mit einem Gewichtsverlust von 32 %.

Kombiniert er die Säurevergiftung mit einer gleichzeitigen Alkoholvergiftung, so wirken die Säuren merkwürdiger Weise weniger giftig. Ein Kaninchen von 2045 gr. erhält in 344 Tagen 668,5 c.c. Acidum butyricum und die ganz ansehnliche Menge von 6750 c.c. 95 % Alkohol, ohne dabei in der Ernährung zu leiden. Als das Tier getötet wurde wog es 2750 gr. und die Leber zeigte einen gewissen Grad fettig-körniger Degeneration und eine kleinzellige Infiltration um die Portaläste. Der analoge Versuch mit Essigsäure währte nur 23 Tage, innerhalb welcher Zeit 115 c.c. « acide acétique du laboratoire » und 230 c.c. 95 % Alkohol verfüttert wurden. Dabei verlor das Tier von seinem ursprünglichen Gewichte von 1960 gr. 24 %. In der Leber fand sich eine Anhäufung von Rundzellen um die Verzweigungen der Pfortader und eine beginnende « dégénération granuleuse » der Leberzellen.

Bei der Durchsicht dieser Versuchsprotokolle fällt zunächst die enorme Menge von Alkohol auf, welche den Tieren verabreicht werden konnte. Dieser Umstand scheint darin seine Erklärung zu finden, dass bei der Art der Verabreichung reichlich Gelegenheit zum Verdunsten des Alkohols geboten war, so dass die tatsächlich eingeführte Menge weit hinter der zum Bespritzen des Futters verwendeten zurückblieb. Ferner

fehlt die Erklärung dafür, dass die gleichzeitige Verfütterung von Säure und Alkohol die Wirkung der Säure auf die Tierleber hemmt, während ja gerade bei der menschlichen Zirrhose der Alkohol für das Zustandekommen der Magenerkrankung neben der angeborenen Disposition eine wesentliche Rolle spielt. Endlich stehen diese Versuche im Widerspruche mit den im gleichen Jahre veröffentlichten Experimenten von MERTENS, dem es gelungen ist, durch Inhalation von Alkohol beim Tiere zirrhotische Leberveränderungen zu erzeugen.

Trotz der eminenten Bedeutung dieser Versuche von BOIX, welche als Stütze für seine so bestechende Theorie dienen, haben dieselben bisher nur eine Wiederholung erfahren. JOSSELINE DE JONG prüfte die Versuche mit Butter- und Essigsäure in gleicher Weise nach und bemüht sich aus den Ergebnissen derselben eine Bestätigung der Befunde von BOIX herauszulesen. Er kann aber doch nicht umhin zuzugestehen, dass die Vermehrung des interazinösen Bindegewebes eine nur spärliche ist. Den weniger eklatanten Ausfall seiner Versuche führt DE JONG darauf zurück, dass er die Dosen der Säure bei der Vergiftung nicht gesteigert hat; auch erstrecken sich seine Experimente nur auf die Dauer von 65—72 Tagen, nach welcher Zeit die Tiere, welche nicht erlegen waren, getötet wurden. Bei Einverleibung von Acidum butyricum konnte JOSSELINE DE JONG in 5 Versuchen einen Gewichtsverlust von 6,6 %—26,2 % feststellen, während in 3 Versuchen mit Essigsäurefütterung derselbe 6,6 %—17,7 % betrug. In einem vierten Versuche nahm das Tier sogar um 150 gr. zu. Die histologische Untersuchung der Leber der Kaninchen, deren Gewicht vor dem Versuche 1500—1800 gr. betrug, ergab eine wenig intensive Hyperplasie des perilobulären Bindegewebes ohne Wucherung der Gallengänge. Die Leberzellen waren zumeist atrophisch.

Die Läsionen der Kaninchenleber bei chronischer Vergiftung mit Essigsäure und Buttersäure konnten somit nach den Versuchen von JOSSELINE DE JONG nicht jenen gleichgesetzt werden, welche man bei der menschlichen Zirrhose zu sehen gewohnt ist. Es fehlt jener charakteristische Umbau des Lebergewebes, auf welchen KRETZ hingewiesen hat, und welcher mit Abbau von Leberparenchym an der Peripherie der Acini mit gleichzeitiger Hypertrophie erhaltenen Leberparenchyms, mit Regeneration von Lebergewebe von den gewucherten Gallengängen her und mit Vermehrung und Wucherung des interstitiellen Bindegewebes einhergeht.

Es handelte sich demnach zunächst festzustellen, ob die Dauer der Vergiftung, welcher JOSSELINE DE JONG seine Versuchstiere unterzog, eine

zu kurze war, und ob auf diese Weise die differenten Resultate der beiden Untersucher zu erklären wären.

Ich habe die Experimente mit den erwähnten beiden Säuren wieder aufgenommen und mich bei deren Einverleibung, um eine exaktere Dosierung zu erzielen, der Schlundsonde bedient, durch welche ich die mit Wasser verdünnte Säure Kaninchen in den Magen einbrachte.

## I. Versuche mit *Acidum butyricum purissimum*.

### Versuch I.

Kaninchen, 1630 gr., erhält eine Dosis von 0,5 gr. Buttersäure. Dieselbe Gabe wird ihm am 4., 7., 9., 14. und 19. Tage wiederholt. Das Tier nimmt dabei an Gewicht stetig ab und wiegt am 19. Tage 1330 gr. Als sich das Körpergewicht am 23. Tage auf 1480 gr. erhoben hatte, steigerte ich die einmalige Gabe auf 1,0 gr. Hierauf sank das Gewicht des Tieres und betrug am 27. Tage 1200 gr., so dass ich auf die ursprüngliche Dosis von 0,5 gr. wieder zurückgriff. Am 32. Tage hatte sich das Tier wieder erholt und ich konnte ihm an diesem und am 86. Tage je 1,0 gr. *Acidum butyricum* verabreichen. Das Körpergewicht betrug am 33. Tage 1300 gr. und 1250 gr. am 36. Tage. Am 37. Tage erliegt das Tier der Vergiftung, nachdem es in dieser Zeit 6,5 gr. *Acidum butyricum* erhalten und 23 o/o seines Körpergewichtes eingeüsst hatte.

Bei der *Obduktion* des abgemagerten Kadavers erscheint die Leber klein, von dunkelbraunrother Farbe, ihre Ränder sind zugescharft, die Zeichnung ziemlich gut erhalten. Die Milz ist klein und blass, die Nieren sind ebenfalls blass, ihre Zeichnung namentlich in der Rinde verwaschen.

Bei der *histologischen Untersuchung* der *Leber* präsentieren sich ganz schmale Balkchen zwischen den erweiterten und gut gefüllten Kapillaren. Dabei ist aber die radiäre Anordnung derselben um die *Vena centralis* in keiner Weise gestört. Die Leberzellen färben sich sowohl im Kern als auch im Protoplasma distinkt; letzteres erscheint dunkler als unter normalen Verhältnissen, ohne dass eine stärkere Pigmentierung in Karminpräparaten nachzuweisen wäre. Am interstitiellen Bindegewebe findet sich keine Vermehrung der fixen Elemente, keine Einlagerung von Rundzellen und keine Wucherung von Gallengängen. Dasselbe bleibt beschränkt auf die Umgebung grösserer Aeste der Pfortader und grösserer Gallengänge.

Die *Milz* zeigt keine nennenswerte Veränderungen. Die Follikel sind allenthalben deutlich erhalten und im Gewebe der Pulpa begegnet man um grössere Blutgefässe ein ziemlich grobkörniges, gelbbraunes, eisenhaltiges Pigment in spärlicher Menge.

Die schwerste Schädigung weisen die *Nieren* auf. In denselben sind die Epithelien fast durchwegs gequollen und verlegen nahezu alle Lumina der Harnkanälchen. Nicht selten lässt sich in dem zumeist stark körnigen Protoplasma die Einlagerung von feinsten Fetttropfchen nachweisen. Erst in den Sammelröhren, deren Epithelien gut erhalten sind, wird auch das Lumen der Kanälchen wieder sichtbar. Die Kapsel ist von den Schlingen der Glomeruli leicht abgehoben und schliesst einzelne Krümel ein.

Diese 37-tägige Vergiftung mit Buttersäure konnte in der Leber des Kaninchens nur einen leichten Grad von Atrophie des Parenchyms

hervorrufen, in der sonst unveränderten Milz eine geringe Anhäufung eisenhaltigen Pigmentes und endlich in der Niere eine Läsion des Epithels, bestehend in parenchymatöser und fettiger Degeneration.

### Versuch II.

Kaninchen, 3600 gr. schwer, erhält als erste Dosis 0,5 gr. Acidum butyricum purissimum. Dieselbe wird gut vertragen, so dass ich am 4. Tage die Gabe auf 1,0 gr. steigern konnte. Diese verabreichte ich dem Tiere nun weiterhin am 8., 19., 23. und 43. Tag. Hierbei zeigt das Körpergewicht eine stetige Abnahme und beträgt am 46. Tage, an welchem das Tier der Vergiftung erlag, 2600 gr. Innerhalb dieser Zeit erhielt denn das Kaninchen 5,5 gr. Acidum butyricum purissimum und verlor dabei 27,7 % seines Körpergewichtes.

Bei der *Obduktion* erscheint die Leber klein und atrophisch, von dunkel braunroter Farbe und mit zugeschärften Rändern. Die Milz ist klein und blass, die Nieren blass und undeutlich gezeichnet.

In den *mikroskopischen Schnitten* der Leber fällt die Verschmälerung der Leberzellbalken auf, deren zellige Elemente sich in Protoplasma und Kern deutlich färben. Das interstitielle Bindegewebe ist nicht vermehrt und erscheint nur stellenweise zellreicher durch Einlagerung von Lymphozyten. Im Inhalte der Pfortaderäste sowohl als auch in deren Umgebung begegnet man grösseren mononukleären Zellen, welche in ihrem Zelleib ein ziemlich grobkörniges, eisenhaltiges Pigment führen. In den Acinis selbst sieht man sie auch, doch haben sie hier zumeist eine verzweigte sternförmige Gestalt und liegen zwischen den Leberzellbalken. An den Gallengängen lässt sich keine Veränderung nachweisen.

Das in der Leber gesehene Pigment findet sich in reichlicherer Menge in der sonst unveränderten *Milz* wieder. Auch hier ist es zum grossen Teil in grossen einkernigen Zellen eingeschlossen, welche teils im Gewebe der Pulpa in der Umgebung grösserer Blutgefässe gelegen sind, teils in den Blutgefässen selbst neben weissen und roten Blutkörperchen sich vorfinden.

In der *Niere* sind die degenerativen Veränderungen des Epithels hervorzuheben, durch welche zum grossen Teile das Lumen der Harnkanälchen verschlossen wird. Sie sind teils parenchymatöser und teils fettiger Art.

Dieser Versuch unterscheidet sich nicht wesentlich von dem vorhergehenden, denn in beiden finden sich nach Abmagerung der Tiere unter der Giftwirkung dieselben Veränderungen an den inneren Organen. In diesem zweiten Versuche ist nur der Gehalt an eisenhaltigem Pigment etwas grösser und gestattet den Schluss, dass es in der Milz gebildet wird, und von hier aus durch grosse einkernige Zellen der Leber zugeführt werde.

### Versuch III.

Kaninchen, 1980 gr. schwer, erhält am 1., 2. und 4. Tage je 0,5 gr. Acidum butyricum purissimum. Dabei sinkt sein Gewicht auf 1690 gr. Es werden ihm weitere 1/2-grammige Dosen am 5. und 8. Tage verabreicht, worauf das Körpergewicht bis auf 1620 gr. abnimmt. Ich setzte nun die Einführung der Säure durch einen Monat aus, doch

wollte sich das Tier nicht mehr vollständig erholen, denn es wog am 39. Tage noch immer nur 1700 gr. Ich setzte nun die Vergiftung mit der einmaligen Gabe von 0,5 gr. Buttersäure trotzdem fort. Am 42. Tage wog das Tier nur mehr 1590 gr. An diesem Tage erhielt es noch 0,5 gr. der Säure, am 44. Tage 1,0 gr., welche erhöhte Dosis dem Tiere ferner am 49., 52., 55., 58, 60. und 62. Tag verabreicht wurde. Das Tier magerte zusehends ab, und die täglich vorgenommenen Wägungen ergeben ein konstantes Sinken seines Körpergewichtes bis auf 1250 gr. am 65. Tage, dem Tage des Todes des Tieres.

Zur tödlichen Vergiftung bedurfte ich in diesem Versuche 10,5 gr. Acidum butyricum purissimum in einer Zeit von 65 Tagen; der Gewichtsverlust im Verlaufe der Vergiftung betrug 36,8 %.

Die *Obduktion* des hochgradig abgemagerten und anämischen Kadavers zeigt eine kleine, dunkel braunrote, atrophische Leber, eine kleine Milz und blasse Nieren.

Die *histologische Untersuchung* der *Leber* lässt eine auffallende Verschmälerung der Leberzellbalken erkennen. Dieselbe erreicht ihre höchsten Grade im Zentrum der Acini. Die Leberzellen selbst zeigen neben der beträchtlichen Verminderung ihrer Grossdimensionen eine Einlagerung feinsten Fettröpfchen, welche in allen Leberzellen sich mehr in der Mitte um den Kern angeordnet finden. Stellenweise erscheint das periportale Bindegewebe zellreicher durch Einwanderung von Leukozyten, doch zeigen die fixen Elemente keine Proliferation. Pigmentführende Zellen in der Leber fehlen ebenso wie Wucherungsvorgänge an den Gallengängen.

Das Pulpagewebe der *Milz* ist zellreicher und dichter, wodurch die zwar erhaltenen Follikel sich nicht so deutlich abheben. Die Trabekeln sind zellarm, mehr fibrös. Eisenhaltiges Pigment findet sich in Gestalt feinerer und gröberer Körnchen eingeschlossen in Zellen und frei im Gewebe der Pulpa in der Umgebung grösserer Blutgefässe.

Die Epithelien der *Nieren* sind vergrössert und gequollen, zeigen parenchymatöse Degeneration; fettige Degeneration betrifft herdweise Gruppen von Harnkanälchen.

Entsprechend der längeren Dauer dieses Experimentes fand sich in der Leber ein höherer Grad von Atrophie des Parenchyms, zu welcher sich auch ein leichter Grad gleichmässiger fettiger Degeneration hinzugesellt. Auch die Milz zeigt vorgeschrittenere Veränderungen in einer Verdichtung des pulpösen Anteiles, während in den Nieren sich die gleichen degenerativen Prozesse der Epithelien entwickelt haben, wie ich sie in den vorausgehenden Versuchen beschrieben habe.

#### Versuch IV.

Kaninchen, 1950 gr. schwer, wird bis zum 62. Tage in gleicher Weise vergiftet wie das Tier des Versuches III. Vor der einmonatlichen Pause hatte es bis auf 1550 gr. von seinem Gewichte verloren. Doch erholt es sich davon wieder und wiegt am 39. Tage, wo die Vergiftung wieder aufgenommen wurde, 1900 gr. Die fortgesetzte Verabreichung der Säure hat keinen wesentlichen Verlust an Körpergewicht zu Folge; es beträgt am 62. Tage 1840 gr. Als das Tier am 66. Tage wieder 1900 gr. wog, erhöhte ich die

einmalige Dosis auf 1,5 gr. Diese erhielt es noch am 69. und 72. Tag. Das Gewicht des Tieres sank nun auf 1730 gr. und stieg am 74. Tage auf 1760 gr.: die Gabe der Säure wurde noch erhöht, sodass das Tier am 74., 79. und 84. Tage je 2,0 gr. Acidum butyricum puriss. erhielt. Nun sank das Körpergewicht rasch und betrug am 84. Tage nur mehr 1550 gr.; es sank nun unaufhaltsam, auch ohne weitere Einverleibung des Giftes, und betrug am 89. Tage, an welchem das Tier starb, nur mehr 1150 gr.

In diesem Versuchen führten 21,0 gr. Acidum butyricum purissimum eine in 89 Tagen letal endigende Vergiftung des Kaninchens herbei mit einem Gewichtsverluste von 41 %.

Die *Obduktion* ergab gleichfalls eine Verkleinerung und Atrophie der dunkel gefärbten Leber, eine kleine, blasse, ziemlich derbe Milz und blasse Nieren.

Auch *mikroskopisch* sieht man die Zellbalken der *Leber* stark verschmälert, jedoch ohne Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes.

Die Pulpa der *Milz* ist verdichtet und enthält geringe Mengen eisenhaltigen Pigmentes zumeist in Zellen eingeschlossen. Die Epithelien in den *Nieren* sind zumeist parenchymatös degeneriert, herdweise findet sich auch fettige Degeneration.

Dieser Versuch ergab nahezu dieselben Veränderungen, wie in den vorangehenden Experimenten.

#### Versuch V.

Kaninchen, 2450 gr. schwer, erhält in derselben Weise je 1,0 gr. Acidum butyricum puriss. achtmal und zwar am 1., 4., 24., 48., 59., 88., 115. und 139. Tag. Bis zum 88. Tage nahm das Tier bei der sehr langsam eingeleiteten Vergiftung an Körpergewicht bis zu 2650 gr. zu. Von da ab sank es konstant und konnte trotz noch so vorsichtiger, in längeren Zeiträumen erfolgten Verabreichung der Säure nicht mehr in die Höhe gebracht werden. Das Tier stirbt am 146. Tage 2150 gr. schwer.

In diesem Falle wurden somit 8 gr. Acidum butyr. im Zeitraume von 146 Tagen verfüttert. Die Vergiftung führte zum Tode des Tieres bei einem Gewichtsverlust von nur 8 %.

Die *Obduktion* ergibt eine nicht nennenswerte Verkleinerung der braunrot gefärbten Leber, eine kleine blutreiche Milz und leicht gelblich verfärbte, blasse Nieren.

Die *histologischen* Veränderungen der *Leber* sind in diesem Falle nicht hochgradig und nicht so in die Augen springend wie in allen früheren Versuchen. Die Verschmälernng der Zellbalken und die Atrophie der Parenchymzellen sind eben noch angedeutet. An einzelnen lässt sich mittelst Osmiumsäure ein leichter Fettgehalt nachweisen. Weder am interstitiellen Bindegewebe noch an den Gallengängen bestehen Veränderungen.

Die *Milz* zeigt im Gegensatze zu allen früheren Versuchen Erweiterung und gute Füllung ihrer Blutgefäße, wodurch das Stroma der Pulpa locker erscheint. Hier findet sich auch eine spärliche Menge von gelbbraunem Pigment, welches deutliche Eisenreaktion gibt.

In den *Nieren* überwiegen transsudative Vorgänge über die degenerativen. Die Kapsel ist von den Glomerulis abgehoben und den Spalt, der so zustande gekommen ist, erfüllen körnig-krümelige Gerinnsel, welche sich auch in erweiterten Harnkanälchen finden. Die Degeneration der Epithelzellen ist spärlich, zum Teil parenchymatöser, zum Teil fettiger Natur.

Dieser Versuch zeigt, dass die verabreichte Menge von Buttersäure in diesem langen Zeitraume zu gering war, um schwerere Läsionen der Leber hervorzurufen. Sie genügte aber, um das Kaninchen tödlich zu vergiften. Unter Abmagerung ging das Tier zugrunde und die schwersten Läsionen finden sich in den Nieren.

Vergleicht man nun die angeführten Versuche mit Acidum butyricum purissimum in Bezug auf die Ergebnisse derselben nach Berechnung der pro Kilo und Tag verabreichten Säuremenge, so ergibt sich, dass im

Versuche I.	0,1	gr. Buttersäure	einen Gewichtsverlust von 23 %.
» II.	0,033	»	»
» III.	0,08	»	»
» IV.	0,117	»	»
» V.	0,0022	»	»

bedingen. Es scheinen nach dieser Zusammenstellung gewisse individuelle Unterschiede zu bestehen, so dass im Versuche I. 0, 1 gr. der Säure nur einen Gewichtsverlust von 23 % bewirken konnte, während in Versuche IV die grössere Gabe von 0,117 gr. durch längere Zeit ertragen wurde, und so ein Gewichtsverlust von 41 % zu Stande kam. Werden nur geringe Dosen von Buttersäure in Anwendung gebracht, wie im Versuche V, so finden sich fast nur Veränderungen in den Nieren. Erst bei grösseren Dosen stellen sich Veränderungen in der Leber ein, die je nach der Dauer des Versuches und nach gewissen individuellen Verschiedenheiten wechselnden Graden von Atrophie entsprechen, Verschmälerung der Leberzellbalken, Verkleinerung ihrer Elemente, mitunter auch ein leichter Grad von fettiger Degeneration; niemals aber konnte ich jene Veränderungen beobachten, welche der menschlichen Zirrhose entsprechen, und in Abbau von Lebergewebe und in Hypertrophie erhaltener Anteile der Läppchen und in Regeneration von Leberparenchym von den im gewucherten interazinösen Bindegewebe eingeschlossenen proliferierenden Gallengängen aus bestehen müssten. Aus dem Pigmentgehalte der Milz, welcher bei protrahierterem Verlaufe der Vergiftung auch zu einer Vermehrung und Verdichtung der Pulpa führt, kann man eine schädigende Wirkung der Buttersäure auf die roten Blutkörperchen des Kaninchens erschliessen, sodass es in der Milz zu einen vermehrten Zerfall derselben kommt.

Dies die Ergebnisse meiner Befunde im Anschlusse an die Verfütterung von Buttersäure bei Kaninchen, während Boix dieser Säure von den von ihm untersuchten Substanzen die grösste sklerogene Wirkung auf die Leber zuschreibt. Im folgenden sollen Experimenten wiedergegeben werden, bei denen Essigsäure per Schlundsonde verabreicht wurde. Zur exakteren Dosierung bediente ich mich des Acidum acet. glaciale, das mit Wasser verdünnt wurde.

## II. Versuche mit Acidum aceticum glaciale.

### Versuch VI.

Kaninchen, 1780 gr. schwer, erhält am 1., 2. und 5. Tag je 0.5 gr. Acidum aceticum glaciale. Dabei nimmt es an Körpergewicht bis auf 1620 gr. ab. Ich liess das Tier sich nun erholen und setzte die Vergiftung mit derselben Einzelgabe am 36. Tage bei einem Körpergewicht von 2000 gr. fort. Diese Dosis konnte ich weiters am 38., 41., 45. und 48. Tag dem Kaninchen geben. Vom 45. auf den 48. Tag nahm es dabei von 1560 gr. auf 1640 gr. zu und wog am 51. Tage schon 1700 gr. Ich steigerte nun die einmalige Gabe auf 1,0 gr. Eisessig. Am Morgen des folgenden Tages war das Tier tot. Das Abdomen was prall gespannt, sämtliche Darmschlingen und der Magen waren von Gasen gebläht; es bestand ein hochgradiger Meteorismus. Die Leber erscheint blass und nicht verkleinert, die Milz ist klein und dunkel, die Nieren blass.

In diesem Versuche führte die auf 1,0 gr. erhöhte Einzelgabe rasch den Tod des Tieres herbei, nachdem es im Ganzen innerhalb 52 Tage 5,0 gr. Acidum aceticum glaciale erhalten hatte. Der Gewichtsverlust beträgt nur 4,4 %.

*Histologisch* erscheinen die Zellbalken der Leber allenthalben breiter, die Leberzellen selbst grösser und in ihren Konturen deutlich. Ihr Protoplasma von stark körnig-fädiger Beschaffenheit schliesst grössere und kleinere helle Räume in sich. Diese nehmen an Grösse gegen die Peripherie der Läppchen zu, und angrenzend an das interlobuläre Bindegewebe finden sich ganz helle geblähte Leberzellen, deren Protoplasma sich auf einzelne färbbare Krümel beschränkt und von einer deutlich tingiblen Zellmembran umschlossen wird. Die zentral gelegenen Kerne färben sich zumeist gut und lassen Kernkörperchen erkennen; oft aber ist ihre Form verändert, sie erscheinen wie geschrumpft vielfach eckig und eingebuchtet. Diese Veränderung der Leberzellen geht mitunter in Nekrose über, denn man sieht an einzelnen Stellen helle mit spärlichen Krümeln erfüllte Gebilde, welche nach Lagerung, Grösse und Konfiguration nur als kernlose Leberzellen anzusprechen sind. Diese Gebilde färben sich mit Osmiumsäure nicht und erscheinen am deutlichsten an Präparaten, die in Alkohol fixirt wurden. Am interstitiellen Bindegewebe sieht man keine Proliferation, nur um grössere Gallengänge findet sich mitunter eine Anhäufung von Lymphozyten.

In der blutreichen Milz heben sich die Follikel von dem gelockerten Pulpagewebe scharf ab. Sie enthält kein Pigment.

Die Nieren lassen eine schwere parenchymatöse Degeneration des Epithels in der



Rinde und in der Pyramide erkennen. Dieselbe führt nicht selten zu Nekrose und Desquamation. Fettige Degeneration lässt sich durch Osmiumsäure in der Niere nicht nachweisen. Die Bowmansche Kapsel ist leicht abgehoben und enthält gleich den Harnkanälchen, deren Lumen zumeist erhalten ist, krümelige, geronnene Massen.

#### Versuch VII.

Kaninchen, 2400 gr. schwer, wird bis zum 51. Tage in analoger Weise mit Acid. acet. glaciale vergiftet wie das Tier des Versuches VI. Während der einmonatlichen Pause zwischen dem 5. und 36. Tage erholt sich das Tier von seinem Gewichtsverluste nicht und wiegt nur 1700 gr. In der Zeit vom 36. bis zum 51. Tage nimmt es aber trotz Verabreichung von Essigsäure wieder zu. Es scheint auch gegen dieselbe widerstandsfähiger zu sein als das des Versuches VI, denn ich konnte ihm am 54. und 56. Tage je 1,0 gr. Eisessig einverleiben. An letzterem Tage wog es 2150 gr.; dann sank das Gewicht auf 2050 gr. am 58. Tage und steigt daun wieder nach Verfütterung von 1,0 gr. der Säure bis zum 62. Tage auf 2200 gr. an. Ich erhöhte nun abermals die auf einmal zu verabreichende Menge und gab am 62., 65., 68., 70. und 75. Tag je 1,5 gr. Acidum aceticum glaciale. Dabei büsste das Tier wieder einiges von seinem Körpergewichte ein. Dieses betrug am 80. Tage 1500 gr., und ich wagte es dem Kaninchen an diesem und dem 84. Tage je 2,0 gr. Eisessig einzuverleiben. Als das Gewicht am 90. Tage auf 1650 gr. gesunken war restringierte ich die Dosis der Säure auf 0,5 gr. um am 93. und 97. Tage wieder auf je 1,0 gr. anzusteigen, nachdem das Tier nun wieder 1850 gr. wog. Ohne weitere Verabreichung von Säure sinkt nun das Körpergewicht stetig ab, und am 121. Tage stirbt das Tier, 1300 gr. schwer.

Während dieser Zeit erhielt denn das Tier im Ganzen 22 gr. Eisessig. Der Gewichtsverlust beträgt 45,8 %.

Das hochgradig abgemagerte Tier zeigt bei der *Obduktion* eine auffallend kleine, dunkel braun-rothe Leber, deren Ränder zugeschärft und verschmälert erscheinen. Die Milz ist klein; die Nieren sind makroskopisch nicht wesentlich verändert.

Bei der *histologischen* Untersuchung der Organe erweist sich eine deutliche Verkleinerung der Acini in der *Leber*. Die Zellbalken erscheinen schmal, die Leberzellen selbst klein, atrophisch in ihren Kernen, im Protoplasma jedoch distinkt gefärbt. Eine Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes sowie eine Wucherung der Gallengänge lässt sich jedoch nicht nachweisen.

Die *Milz* erscheint auch mikroskopisch normal und enthält kein Pigment.

In der *Niere* sind die Epithelien der Harnkanälchen zum Teil parenchymatös degeneriert; die Glomeruli sind stellenweise auffallend kernreich.

Aus diesem Versuche geht hervor, dass die Kaninchen gegen die Vergiftung mit Eisessig eine verschiedene Empfänglichkeit zeigen. Denn wiewohl dieses Tier zu Anfang des Experimentee in gleicher Weise behandelt wurde, wie das des vorangehenden Versuches, so ertrug es die gesteigerte Gabe der Säure von 1,0 gr. ganz gut, auf welche Dosis das andere Tier akut einging. Sei es nun, dass man eine erhöhte Widerstands-

fähigkeit dieses Kaninchens oder eine raschere Gewöhnung desselben an Essigsäure annimmt, ich konnte nicht nur diese grössere Gabe eine Zeit lang fortgeben, sondern ich konnte sie noch auf das Doppelte steigern, bis endlich eine solche Schädigung des Organismus eingetreten war, dass dieselbe unaufhaltsam zum Tode führte, obwohl gegen Ende des Versuches jede Verabreichung des Giftes eingestellt worden war. 24 Tage vor dem Tode war die letzte Essigsäuregabe verfüttert worden, die festgestellten Organläsionen erscheinen in diesem Falle als Folge einer chronischen Vergiftung und unterscheiden sich ganz wesentlich von den akuten Veränderungen im Experimente VI. Es fehlen die schweren degenerativen Läsionen der Leberzellen; dieselben erscheinen nur atrophiert und dadurch nähert sich dieses Bild der chronischen Vergiftung mit *Buttersäure*, zumal auch in den Nieren Degeneration der Epithelzellen sich nachweisen lässt, die allerdings weniger hochgradig ist als bei Buttersäurewirkung und ausschliesslich parenchymatöser Art ist

#### Versuch VIII.

Kaninchen, 2700 gr. schwer, erhält am 1., 3., 7., 18., 22. und 24. Tage je 0,5 gr. Acidum aceticum glaciale und nimmt dabei bis auf 2100 gr. ab. Nun wird dem Tiere zur Erholung eine längere Pause gegönnt. Am 69. Tage wiegt das Tier 2500 gr. Die fortgesetzte Verabreichung der gleichen Einzeldosis an diesem, am 80., 99., 113., 126., 139., 150., 179. und 196. Tage bewirkt neuerliche Abnahme des Körpergewichtes; am 199. Tage stirbt das Tier, 2200 gr. schwer.

Ausser den Veränderungen an der Leber, welche in einer Verkleinerung des Organes mit Zuschärfung seiner Ränder bestehen, finden sich in beiden Lungen ausgedehnte bronchopneumonische Herde, welche Erkrankung den frühzeitigen Tod des Tieres bedingte. Es sind daher auch die Zahlen, welche in diesem Versuche angegeben sind, nicht denen in den früheren gleichzusetzen, wo die Tiere nicht einer interkurrenten Erkrankung, sondern der Giftwirkung der Säuren zum Opfer fielen.

Die *histologischen* Veränderungen in der *Leber* bestehen in einer Verkleinerung der Acini, in einer Verschmälerung der Bälckchen und in einer Atrophie der Parenchymzellen. Gleichzeitig erscheinen die Blutgefässe allenthalben erweitert und gut gefüllt. Die Hyperämie betrifft gleichmässig die Verzweigungen der Vena portae und die der Vena hepatica. Eine Vermehrung der interstitiellen Bindegewebes fehlt, desgleichen Wucherung der Gallengänge.

Die etwas vergrösserte *Milz* ist blutreich, zeigt jedoch sonst keine Veränderungen.

Auch die *Nieren* sind hyperämisch und zeigen teils degenerative Läsionen des Epithels, teils sprechen körnig, krümelige geronnene Massen im Lumen der Harnkanälchen für eine erhöhte Durchlässigkeit dieses Organes. Wo die Degeneration und Quellung der Epithelzellen höhere Grade erreicht hat, erscheint das Lumen der Tubuli verengt.

Aus den angeführten Versuchen geht demnach hervor, dass sowohl

Buttersäure als Essigsäure in Fällen chronischer Vergiftung beim Kaninchen Veränderungen in der Leber zu erzeugen imstande sind. Dieselben bestehen in einer fortschreitenden Atrophie des Parenchyms und haben in keiner Weise eine Aehnlichkeit mit jenen Befunden, die bei der menschlichen Zirrhose erhoben werden. Es kann daher die intrastomachale Einverleibung dieser Säuren im Tierversuche keine Stütze für die von Boix aufgestellte Hypothese zur Erklärung der Pathogenese der menschlichen Zirrhose abgeben, nach welcher dieselbe sich im Anschlusse an eine Magenerkrankung mit geänderter Verdauung und Bildung abnormaler Zersetzungsprodukte entwickelt. Eine Erklärung für die so wesentlich differenten Befunde meiner Versuche gegenüber den Ergebnissen der Experimente von Boix u. JOSSELINE DE JONG wäre in der verschiedenen Art der Einverleibung der Säuren zu suchen. Denn während ich dieselben mit der Schlundsonde direkt in der Magen einbrachte, verfütterten die beiden anderen Autoren die Säuren durch Bespritzen des Tierfutters. Dadurch kommt jedoch die Möglichkeit in Betracht, dass nicht nur weitaus geringere Mengen der Säuren aufgenommen wurden als die Autoren angenommen haben, sondern dass auch die Säuren nicht als solche, sondern als Salze aufgenommen wurden. Man könnte auch daran denken, dass analog wie in den Versuchen von MERTENS durch Alkoholinalation zirrhotische Veränderungen in der Tierleber zu stande kamen, welche nach anderen Methoden der Einbringung des Giftes ausbleiben, eine verschiedene Wirkung je nach dem Modus der Einverleibung auch für die hier besprochenen Säuren etwa bestehen könnte. Diese Annahme würde zwar die Divergenz in den Ergebnissen meiner Versuche und der Experimente der französischen Autoren erklären, für die Hypothese von Boix bezüglich der menschlichen Zirrhose bleibt sie aber immerhin von nur ganz untergeordneter Bedeutung.



De l'emploi de l'aldéhyde paradiméthylaminobenzoïque pour différencier le colibacille d'avec le bacille typhique.

*(Communication préliminaire)*

PAR

G. HAENEN,

pharmacien, candidat en médecine.

On admet que le colibacille donne naissance d'une façon à peu près constante à de l'indol dans les cultures en milieu peptoné, tandis que le bacille typhique n'en produit pas dans les mêmes conditions [KITASATO<sup>(1)</sup>]. Ajoutons cependant que ce dernier point a été contesté par PECKHAM; dans une communication faite en 1897, cet auteur dit avoir constaté la présence de l'indol dans les cultures de bacille d'EBERTH en bouillon peptoné privé de toute trace de sucre; de l'avis de PECKHAM, ce fait se présente très rarement<sup>(2)</sup>.

Parmi les méthodes de recherche de l'indol dont on dispose, la seule qui soit d'un emploi courant en bactériologie est la suivante : on se sert d'une culture en bouillon peptoné, ou de préférence en eau peptonée<sup>(3)</sup>.

---

(1) KITASATO : Zeitschr. f. Hyg., Bd. 7, S. 515, 1889, cité par F. NEUFELD, in Handb. d. path. Mikr. de KOLLE u. WASSERMANN, Bd. II, S. 211, 1903.

(2) PECKHAM : Journ. of exper. Med. 1897, vol. II, p. 549; in Handb. d. path. Mikr. KOLLE, Bd. I, S. 97, 1903.

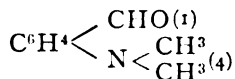
(3) ESCHERICH u. PFAUNDLER : Handb. d. path. Mikr. 1903, Bd. II, S. 361. — A. BESSON : Technique microb. et séroth. 1904, p. 504.

A 10 centimètres cubes de culture, on ajoute un centimètre cube d'une solution d'acide sulfurique pur, ou mieux encore d'une solution d'acide oxalique, comme le conseille LIEBREICH(1); s'il y a de l'indol, le liquide prendra une teinte variante du rose au rouge. Généralement on obtient déjà cette coloration au bout de 24 heures, mais parfois son apparition est beaucoup plus tardive.

Il arrive parfois que la culture, contenant de l'indol en faible quantité, traitée par le nitrite et l'acide, présente une teinte n'ayant pas toute sa netteté, quelquefois même, il se forme une coloration d'un rouge brun sale qui masque la couleur rouge et pourrait prêter à confusion; dans ce cas, ainsi que certains auteurs, PÖHL(2), MAASSEN(3), LOESENER(4), notamment, le recommandent, on agite la culture avec quelques centimètres cubes d'alcool amylique; après quelques instants de repos, l'alcool amylique se sépare, et prend la teinte caractéristique. Grâce à l'emploi de l'alcool amylique, le procédé par le nitrite et l'acide possède son maximum de sensibilité [ROSENFELD(5)] et permet parfois de déceler la présence de l'indol dans les cultures de colibacille au bout de 6 à 8 heures, mais alors la coloration est fort faible.

En 1901, EHRLICH(6) a décrit une nouvelle réaction colorante de l'urine, basée sur l'emploi de l'aldéhyde paradiméthylaminobenzoïque.

L'étude de cette réaction a fait l'objet de nombreux travaux, CLEMENS(7),



(1) LIEBREICH : Berl. Klin. Woch. 1893, cité par FRIEDBERGER in Handb. d. path. Mikroorg., 1903, Bd. I, S. 508.

(2) PÖHL : *Ueber einige biologisch-chemische Eigenschaften der Mikroorganismen*. Berichte der chemische Gesellschaft 1886, in Handb. KOLLE, 1903, Bd. II, S. 363. B. coli von ESCHERICH.

(3) MAASSEN : Arb. Kais. Gesund. Amt, 1894, Bd. 9, S. 403, in Handb. KOLLE : *Typhus* von NEUFELD, 1903, Bd. II, S. 211.

(4) LOESENER : *Ueber das Vorkommen von Bakterien mit den Eigenschaften der Typhus-bazillen*. Arb. Kais. Ges. Amt., 1895; in Handb. KOLLE, 1903, Bd. II, S. 363; B. coli von ESCHERICH.

(5) FR. ROSENFELD : *Die Indolbildung beim hungernden Kaninchen*. Beitr. z. chem. Phys. und Path., 1904, Bd. 5, S. 83—94.

(6) P. EHRLICH : *Ueber die Dimethylamidobenzaldehydreaction*. (S. A.). Die medic. Woche, 15 April 1901.

(7) CLEMENS : *Zur EHRLICH'schen Dimethylamidobenzaldehydreaction*. Deutsche Arch. f. klin. Med., 1901, Bd. 71, S. 168—174.

VON KOZICZKOWSKY (1), K. Z. VILLANEN (2), JAFFÉ (3), SIMONENA (4), etc., et, néanmoins, on n'est pas encore fixé définitivement sur sa valeur clinique; on discute même toujours sur la nature des substances auxquelles est due cette réaction colorante [pour NEUBAUER (5) ce serait l'urobilinogène, pour PRÖSCHER (6), un corps très voisin de la glucosamine].

EHRlich a déjà constaté que l'aldéhyde paradiméthylamidobenzoïque donne des matières colorantes avec la phloroglucine, le phénylméthylpyrazolone et l'indol; à cette série s'ajoutent, depuis les travaux de FR. MÜLLER (7), O. NEUBAUER (8), A. SCHMIDT (9), l'acétylglycosamine, l'hémopyrrol, l'urobilinogène et le scatol.

D'autre part, NEUBAUER et ROHDE (10) ont observé qu'en présence d'acides forts les substances albuminoïdes donnent également une matière colorante avec l'aldéhyde d'EHRlich.

ROHDE pense, que c'est le groupement aldéhyde du corps d'EHRlich, qui, réagissant sur le groupement scatolaminoacétique des matières protéiques [ou indolaminopropionique d'ELLINGER (11), tryptophane des auteurs (12)], formerait cette substance colorante.

(1) VON KOZICZKOWSKY : *Ueber den klinischen Wert der EHRlich'schen Dimethylamidobenzaldehydreaktion*. Berl. kl. Woch., 1905, S. 1029—1033.

(2) K. Z. VILLANEN : *La valeur de la réaction diméthylamidobenzaldehyde d'EHRlich et ses rapports avec les autres chromoréactions de l'urine*, 1904, 13 Nov. p. 1539. — ROUSSKI VRATCH : *Le médecin russe*, dans Journ. de phys. et path. gén., t. 7, n° 2, p. 426, 1905.

(3) M. JAFFÉ : *Ueber das Verhalten des Paradiméthylaminobenzaldehyd im tierischen Stoffwechsel*. Zeitschr. f. phys. Ch., Bd. 43, S. 374, 1905.

(4) SIMONENA : *Contribution à l'étude de la réaction d'EHRlich*. Gaceta medica Catalana, 15 Oct. 1904.

(5) O. NEUBAUER : *Ueber die Bedeutung der neuen EHRlich'schen Farbenreaktion*. Münch. Med. Woch., 1903, n° 42, S. 1846.

(6) PRÖSCHER : *Zur Kenntnis der EHRlich'schen Dimethylamidobenzaldehydreaktion*. Zeits. f. phys. Chemie, 1901, Bd. 31, S. 520—526.

(7) FR. MÜLLER : Zeitschr. f. Biologie, Bd. 42, S. 562, 1904.

(8) NEUBAUER : L. c.

(9) A. SCHMIDT : *Ueber den Nachweis und die Bestimmung des Indols in den Fäzes mittels der EHRlich'schen Dimethylamidobenzaldehydreaktion*. Münch. Med. Woch., 1903, S. 721.

(10) E. ROHDE : *Die Farbenreaktionen der Eiweisskörper mit p. Dimethylaminobenzaldehyd und anderen aromatischen Aldehyden*. Zeitschr. f. phys. Ch., 1905, Bd. 44, S. 161—170.

(11) A. ELLINGER : *Die Entstehung der Kynurensäure*. Zeitschr. f. phys. Ch., 1904, Bd. 43, S. 325—337.

(12) Consulter notamment : NENCKI : Ber. d. d. chem. Ges. 1896, Bd. 28, S. 560. —

F. HOPKINS and W. COLE : *A contribution to the chemistry of proteids I. A preliminary Study of a hitherto undescribed Product of Tryptic Digestion*. Journ. of Phys., 1901, t. 27, p. 418. —

FREUND und LEBACH : Ber. d. d. chem. Ges., 1903, Bd. 36, n° 2, S. 308. — ELLINGER und GLINTZEN : Beitr. zur chem. Phys. und Path., 1904, 4. Bd., S. 171.

ROHDE se sert de l'aldéhyde d'EHRlich pour déterminer la présence de substances albuminoïdes; cette réaction est, d'après lui, très sensible, et peut remplacer celle d'ADAMKIEWICZ.

SCHMIDT<sup>(1)</sup>, BAUMSTARK<sup>(2)</sup>, PLASKUDA<sup>(3)</sup>, EINHORN et HUEBNER<sup>(4)</sup>, ont employé l'aldéhyde d'EHRlich pour la recherche de l'indol dans les fèces; EINHORN et HUEBNER ont même imaginé un procédé très simple pour doser, à l'aide de cette même aldéhyde, l'indol dans les fèces et l'urine.

La nouvelle réaction d'EHRlich a reçu jusqu'à présent, comme on voit, de nombreuses applications; mais, à ma connaissance du moins, on ne l'a pas encore utilisée pour la recherche de l'indol en bactériologie.

Les expériences que j'ai entreprises à ce sujet semblent me prouver que l'aldéhyde paradiméthylaminobenzoïque pourrait rendre des services dans ce domaine et contribuer à établir la différenciation du colibacille d'avec le bacille typhique.

La technique qui m'a semblé être la meilleure est la suivante: on se sert d'une solution alcoolique à 4 % d'aldéhyde paradiméthylaminobenzoïque et d'un mélange de parties égales d'acide chlorhydrique pur et d'eau distillée; à 10 centim. cubes de culture en bouillon peptoné<sup>(5)</sup> ou en eau peptonée<sup>(6)</sup>, on ajoute 1 centim. cube de la solution d'aldéhyde, après agitation, on additionne au liquide 2 à 3 centim. cubes de la solution acide, on agite de nouveau; il se produit, à ce moment, lorsqu'il y a de l'indol, une coloration variant du rose au rouge intense. Dès que la coloration a apparu, on agite avec 3 à 4 centim. cubes de chloroforme ou d'alcool amylique et on laisse reposer; après quelques instants, le chloroforme ou l'alcool amylique se sépare et prend une coloration rouge plus ou moins

(1) A. SCHMIDT: L. c.

(2) R. BAUMSTARK: *Verwertung der EHRlich'schen Dimethylamidobenzaldehydreaktion für eine quantitative Indolprobe in den Fäzes nebst Untersuchungen über die Eiweissfäulnis im Darne*. Arch. f. Verdauungskr., Bd. 9, S. 201—218, 1903. — R. BAUMSTARK: *Bestimmungen der Fäulnisprodukte im Urin und in den Fäzes mit Benutzung der EHRlich'schen Aldehydreaktion*. Münch. Med. Woch. 1903, S. 722.

(3) O. PLASKUDA: *Ueber den Nachweis des Indols in den Fäzes mittels der EHRlich'schen Dimethylamidobenzaldehydreaktion*. Inaug. Dissert., Bonn, 1903.

(4) M. EINHORN und R. HUEBNER: *Kolorimetrische Bestimmung von Indol in Faeces und Harn vermittelt der EHRlich'schen Dimethylaminobenzaldehydreaktion*. Festschrift von SAL-KOWSKI, 1904.

(5) Préparé d'après la formule décrite dans le Manuel de Bactériologie clinique de M. FUNCK, Bruxelles, 1901, page 12.

(6) D'après la formule de A. BESSON: *Technique microbiologique et sérothérapique*, 1904, p. 504.



intense. Cette matière colorante rouge est également soluble dans la dichlorhydrine et l'épichlorhydrine, ainsi que EHRlich l'a établi, mais ces dissolvants ne me paraissent pas aussi recommandables.

Les cultures de colibacille donnent toujours cette réaction d'une façon très intense au bout de 14 à 18 heures, que la culture soit faite en bouillon peptoné, ou en eau peptonée.

Lorsque la vitalité de la bactérie est suffisante, on peut déjà obtenir la réaction après 5 à 7 heures de mise en culture; dans ce cas la coloration est plus intense dans les cultures en eau peptonée que dans celles en bouillon peptoné; au contraire, si on fait la réaction entre 14 et 18 heures, l'intensité de la coloration semble être la même dans les deux milieux.

Les cultures des bacilles typhique, paratyphiques Typ. A et Typ. B de SCHOTTMÜLLER, bacillus lactis aërogenes, bacillus typhoïdes Saarbrücken ne donnent jamais cette réaction; c'est-à-dire qu'il ne se forme aucune matière colorante rouge soluble dans le chloroforme ou l'alcool amylique(1).

L'addition de l'aldéhyde d'EHRlich et de l'acide chlorhydrique à des tubes de bouillon peptoné ne contenant pas de microorganismes peut parfois produire une coloration d'un rouge brun sale, mais alors le chloroforme ou l'alcool amylique ne prend jamais la moindre teinte rose ou rouge.

Cette coloration brunâtre peut aussi survenir dans des cultures de colibacille ou de bacille typhique en bouillon peptoné et peut même parfois masquer la présence de l'indol dans les cultures peu âgées de colibacille; l'emploi du chloroforme ou de l'alcool amylique est indispensable, dans ces cas, pour reconnaître si la culture contient ou non de l'indol, car seule la matière colorante due à l'indol se dissout dans l'alcool amylique ou le chloroforme, en donnant à ces dissolvants une teinte rose ou rouge. Ces colorations brunâtres ne se produisent pas dans les cultures en eau peptonée.

La coloration rouge du chloroforme ou de l'alcool amylique augmente en intensité pendant un certain temps, après le début de la réaction.

Le plus souvent, le liquide situé au dessus, si on a employé le chloroforme au-dessous, si on a employé l'alcool amylique, prend, après quelque temps, des teintes variées et plus particulièrement violacées; ces colorations, qui se produisent aussi bien dans les cultures de colibacille que dans celles de bacille typhique, n'ont guère d'importance pour la recherche de l'indol.

---

(1) Toutes les cultures ont été gracieusement mises à ma disposition par MM. JACQUÉ, assistant à l'Institut de Sérothérapie, et GENGOU, assistant à l'Institut Pasteur; qu'ils veuillent bien recevoir ici mes plus vifs remerciements pour leur extrême obligeance.

D'autre part, il peut arriver que dans les cultures de bacille typhique, le chloroforme, incolore d'abord, montre au bout d'un certain temps, une teinte jaune de faible intensité; ce fait n'a non plus pas d'importance.

La présence du bacille typhique dans les cultures de colibacille, n'empêche aucunement la réaction de l'indol au moyen de l'aldéhyde d'EHRlich, et ne paraît pas avoir d'influence sur la sensibilité de la réaction.

Les cultures doivent être faites en milieu peptoné; en effet, je n'ai jamais pu déceler, même après plusieurs jours, l'indol dans les cultures de colibacille en bouillon non additionné de peptone; d'ailleurs, plusieurs travaux [VOGES et PROSKAUER<sup>(1)</sup>, IDE<sup>(2)</sup>, FERMI<sup>(3)</sup>, TAYLOR<sup>(4)</sup>], semblent démontrer que le colibacille ne produit jamais d'indol aux dépens des substances albuminoïdes proprement dites.

La présence de glucose, de lactose ou de nitrate dans les cultures de colibacille n'empêche pas la réaction de se faire, contrairement à ce qui a lieu dans la réaction classique de l'indol. [GORINI<sup>(5)</sup>, SMITH<sup>(6)</sup>, PECKHAM<sup>(7)</sup>, SEELIG<sup>(8)</sup>, BIENSTOCK BLEISCH<sup>(9)</sup>].

Les nitrites, au contraire, même en faible quantité, empêchent la réaction au moyen de l'aldéhyde d'EHRlich, sans distinction du milieu de culture; mais, si la quantité d'indol est très forte par rapport à celle des nitrites, la coloration apparaît quand même, mais son intensité est affaiblie.

Il est probable, que c'est à cause de la grande proportion des nitrites dans les cultures de vibron du choléra, que la réaction par l'aldéhyde d'EHRlich, échoue le plus souvent.

Presque toujours, après un certain temps, il se forme au niveau de la zone de contact du chloroforme ou de l'alcool amylique avec le milieu de

(1) VOGES u. PROSKAUER : Zeitsch. f. Hyg. u. Inf., 1898, Bd. 28, S. 20, in Handb. KOLLE, Bd. I, S. 96; 1903. — E. GOTSCHLICH : *Morphol. u. Biol.*

(2) IDE : *Anaérobiose du bacille commun de l'intestin et de quelques autres bactéries*. La Cellule, 1891, in Handb. KOLLE, 1903, Bd. II, S. 361. — ESCHERICH : *Bact. coli.*

(3) FERMI : In Handb. KOLLE, 1903, I d. II, S. 361.

(4) TAYLOR : *Ueber Eiweisspaltung durch Bacterien*. Zeitschr. f. phys. Ch., 1902, Bd. 36, S. 486—492.

(5) GORINI : *Centr. f. Bakter.*, I, Abt., Bd. 13, S. 791, 1893.

(6) SMITH : *Journ. of exper. Med.*, 1897.

(7) PECKHAM : In *ibid.*

(8) SEELIG : *VIRCHOW'S Arch.*, Bd. 146; in Handb. KOLLE, Bd. I, S. 508, 1903.

(9) BLEISCH : *Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.*, Bd. 14, 1893; in Handb. KOLLE, Bd. I, S. 508, 1903.

culture, une légère précipitation de flocons blanchâtres; ceux-ci apparaissent qu'il y ait ou non de l'indol; ce fait n'a aucune importance.

D'après ROSENFELD (1), la réaction de l'indol, au moyen du nitrite et l'alcool amylique, permettrait de déceler l'indol dans une solution aqueuse à la dilution de 1 : 1,000,000 à 1 : 1,200,000; en se servant de l'aldéhyde d'EHRlich, on obtient encore, selon cet auteur, une réaction nette, mais à la dilution de 1 : 400,000 à 1 : 500,000 seulement.

Dans les expériences comparatives faites avec des cultures de colibacille, j'ai toujours constaté la présence de l'indol, au bout du même laps de temps, tant au moyen de l'aldéhyde d'EHRlich, et du chloroforme ou de l'alcool amylique, qu'au moyen du nitrite et de l'alcool amylique; toutefois la teinte obtenue par le premier procédé est plus intense que par le dernier.

En résumé, l'emploi de l'aldéhyde paradiméthylaminobenzoïque, d'après la technique proposée, permet de reconnaître la présence de l'indol dans les cultures de colibacille, au plus tard après quinze heures, et bien souvent même beaucoup plus tôt.

Cette nouvelle réaction est, certes, au moins aussi sensible que la réaction classique de l'indol, encore, faut-il, outre le nitrite et l'acide, employer l'alcool amylique.

Je pense donc, que l'emploi de l'aldéhyde d'EHRlich pour la recherche de l'indol peut rendre des services dans la différenciation du colibacille d'avec le bacille typhique.

Ce réactif me paraît susceptible d'autres applications en bactériologie, par exemple, pour la recherche du scatol; j'ai, en effet, observé que la coloration bleue que ce corps donne avec l'aldéhyde d'EHRlich peut aussi être produite dans des milieux de culture peptonés, en suivant la technique indiquée pour la recherche de l'indol. Je poursuis des expériences à ce sujet, ainsi que sur la recherche de l'indol dans les cultures de diverses espèces bactériennes.

Je ne puis terminer sans adresser à Monsieur le professeur JACQUES, directeur de l'Institut de thérapeutique, où il m'a été permis de travailler, mes plus vifs remerciements pour les conseils, qu'il a bien voulu me donner au cours de ces expériences.

J'adresse également tous mes remerciements à M. le Dr ZUNZ, et M. le Dr FUNCK, directeur de l'Institut de sérothérapie qui ont bien voulu mettre à ma disposition tous les renseignements bibliographiques nécessaires.

---

(1) FR. ROSENFELD : l. c.



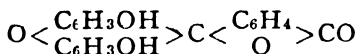
AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT MÜNCHEN.  
DIREKTOR : PROF. H. V. TAPPEINER.

## Ueber die Wirkungen von Fluoreszeïn und Fluoreszeïn-Derivaten im Lichte und im Dunkeln.

VON

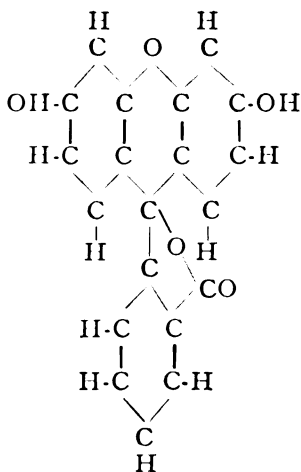
A. JODLBAUER UND G. BUSCK.

Beim Versuche einer therapeutischen Verwendung der photodynamischen Wirkung fluoreszierender Stoffe bei Hauterkrankungen (Literatur über Photodynamie siehe vorhergehende Abhandlung über Akridin) wurden von Professor v. TAPPEINER in erster Linie Körper aus der Fluoreszeïnreihe, insbesondere das Eosin und das Erythrosin, ins Auge gefasst, da dieselben auf Zellen wie auch auf Enzyme und Toxine sehr stark photodynamisch wirken und ihrer Anwendung nichts im Wege zu stehen schien, da sie in den Handbüchern der Toxikologie schlechtweg als ungiftig bezeichnet werden. Weitere Angaben konnten wir nicht finden. Es schien uns aber notwendig in Verfolgung der photodynamischen Wirkungen im Organismus über die *Giftigkeit dieser Stoffe*, ihr *Verweilen im Blute*, ihre *Ausscheidung* u. s. w. näheres zu erfahren. Wir haben in dieser Richtung Versuche angestellt und wollen in Folgendem darüber berichten. Eine kurze chemische Betrachtung sei vorausgeschickt : Das Fluoreszeïn

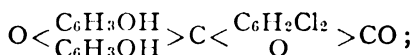


entsteht bekanntlich durch Erhitzen von 1 Mol. Phtalsäure und 2 Mol.

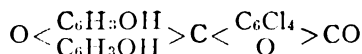
Resorzin (von BAEYER)  $C_6H_4(CO)_2O + 2C_6H_4(OH)_2 = C_{20}H_{12}O_5 + 2H_2O$ .  
Seine Konstitutionsformel dürfte sein :



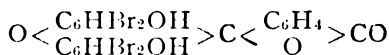
Die bekannte Fluoreszenz des Körpers hängt von dem zwischen den beiden Benzolkernen gelagerten Pyronring ab (R. MEYER). Der in Wasser unlösliche Körper löst sich leicht in ätzenden und kohlensauen Alkalien und bildet Salze. Das Natrium und Kaliumsalz führt den Namen Uranin. Es können nun die Wasserstoffe sowohl des Phtalsäurerestes wie des Resorzinrestes im Fluoreszeïn durch Halogene (Cl, Br, J) ersetzt werden. Das in dieser Abhandlung oftmals erwähnte Di- u. Tetrachlorfluoreszeïn ist im Phtalsäurerest substituiert. Dichlorfluoreszeïn :



Tetrachlorfluoreszeïn :



das Di- und Tetrabromfluoreszeïn sowie das Di- und Tetrajodfluoreszeïn im Resorzinreste z. B. Tetrabromfluoreszeïn :



Bei Dichlortetrabromfluoreszeïn und Tetrachlortetrabromfluoreszeïn sind die Bromine im Resorzinrest die Chlore im Phtalsäurerest enthalten; analog sind Dichlortetrajod- und Tetrachlortetrajodfluoreszeïn gebaut.

Ebenso wie die Halogene können im Resorzinreste auch Nitrogruppen an Stelle der Wasserstoffatome treten.

Alle diese substituierten Fluoreszeïne bilden mit Alkalien Salze. Das Kalium- oder Natriumsalz des Tetrabromfluoreszeïns hat den Namen Eosin, das des Tetrajodfluoreszeïns Erythrosin, die Dichlor- und Tetra-

chlor- Tetrabromfluoreszeinsalze heissen Phloxine, die Dichlor- und Tetrachlor- Tetrajodfluoreszeinsalze Rose bengale.

Bei den in Folgendem mitgeteilten Versuchen sind stets die Natriumsalze dieser Körper verwendet worden.

Die Fluoreszeinsalze sowie die Halogenderivate fluoreszieren und zwar sehr stark das Fluoreszein, stark die gechlorten Fluoreszeine, mässig die gebromten, sehr schwach die geiodeten, nur im Sonnenlichte mit Hilfe der Linse die Phloxine und Rose bengale. Nicht merklich fluoresziert das Tetranitrofluoreszein. Da alle fluoreszierenden Körper aus dieser Reihe im Lichte photodynamisch wirken, können Tierversuche, will man letztere Wirkung ausschliessen, nur im Dunkelzimmer angestellt werden. Es ist daher nötig stets von Dunkel- und Lichtversuchen zu sprechen. Erstere werden uns nur die Pharmakodynamik zeigen, letztere die Pharmakodynamik + Photodynamie.

**I. Versuche an niederen Organismen.**

Wir wollen mit einem zusammenfassenden Referate über die *Wirkung* verschiedener Fluoreszeinderivate *auf Paramaecien* beginnen (1). Die Versuche sind sogenannte Tropfenversuche: Ein Tropfen der Lösung wird auf dem Deckgläschen mit einem Tropfen Paramaecienkultur gemischt und das Gemenge in eine feuchte Kammer (auf Objektträger aufgekitteter Glasring) gehängt. Die folgende Tabelle zeigt die höchsten Konzentrationen, in welchen die Paramaecien im *Dunkeln* 24 Stunden am Leben bleiben. In der dritten Rubrik sind die Giftigkeitswerte eingetragen, bezogen auf Fluoreszein (dessen Giftigkeit = 1 gesetzt).

KÖRPER (Natriumsalze)	DIE HÖCHSTEN KONZENTRATIONEN bei d-nen P. im Dunkeln 24 St. leben	GIFTIGKEIT (die des Fluoreszein = 1 gesetzt)
Fluoreszein . . . . .	1 : 500	1
Dichlorfluoreszein . . . . .	1 : 1000	2
Dibromfluoreszein . . . . .	1 : 1000	2
Dijodfluoreszein . . . . .	1 : 2000	4
Tetrachlorfluoreszein . . . . .	1 : 2000	4
Tetrabromfluoreszein . . . . .	1 : 2000	4
Tetrajodfluoreszein . . . . .	1 : 4000	8
Dichlortetrabromfluoreszein . . . . .	1 : 4000	8
Dichlortetrajodfluoreszein . . . . .	1 : 30000	60
Tetrchlortetrajodfluoreszein . . . . .	1 : 50000	100

(1) Ausführliche Protokolle sind enthalten in « *Ueber die Wirkung photodynamischer Stoffe auf Protozoen und Enzyme* » von H. v. TAPPEINER und A. JODLBAUER. Deutsch Arch. f. klin. Med. Bd. 80, p. 432.

Hieraus ersieht man, dass die Wirkung ansteigt, proportional der Anzahl der substituierten Wasserstoffatome, dass sie aber auch ansteigt von den Chlor- zu den Brom- zu den Jodderivaten. Ganz andere Werte ergeben die Körper *im zerstreuten Tageslichte*. Wir wollen, um hievon ein Bild zu geben, die Konzentrationen angeben, in denen die Paramaecien im zerstreuten Tageslichte nach 5—10 Stunden sterben. In der letzten Rubrik der folgenden Tabelle ist das Verhältnis der Wirkung der einzelnen Derivate zu dem des Fluoreszein Na eingetragen (wobei die Wirkung des Fluoreszein Na = 1 gesetzt ist).

KÖRPER (Natriumsalze)	KONZENTRATION in der nach 5—10 St. Tod eintritt	RELATIVE WIRKUNGSWERTE
Fluoreszein . . . . .	1 : 8000	1
Dichlorfluoreszein . . . . .	1 : 30000	4
Dibromfluoreszein . . . . .	1 : 40000	5
Dijodfluoreszein . . . . .	1 : 50000	6
Tetrachlorfluoreszein . . . . .	1 : 8000	1
Tetrabromfluoreszein . . . . .	1 : 50000	6
Tetrajodfluoreszein . . . . .	1 : 120000	15
Dichlortetrabromfluoreszein . . . . .	1 : 400000	50
Dichlortetrajodfluoreszein . . . . .	1 : 2000000	250
Tetrachlortetrajodfluoreszein . . . . .	1 : 6000000	750

Wiederum steigt die Wirkung an mit der Anzahl der substituierten Wasserstoffatome, wiederum von den Chlor- zu den Brom- zu den Jodderivaten. Viel wesentlicher erscheint uns das von H. v. TAPPEINER erkannte und hervorgehobene Verhältnis, in dem Wirkung und Fluoreszenzhelligkeit zu einander stehen. Sie stehen zu einander in umgekehrtem Verhältnis. v. TAPPEINER machte den Wahrscheinlichkeitsschluss, dass die Wirkung um so stärker ist, je weniger diese Körper Fluoreszenzlicht ausstrahlen.

Das nicht mehr fluoreszierende Tetranitrofluoreszein hat keine photodynamische Wirkung mehr. Die unterste toxische Grenze für diesen Körper ist im Lichte wie im Dunkeln 1 zu 1200. Dies ist eine wesentliche Stütze für die Annahme des Zusammenhangs der Fluoreszenz mit der Photodynamic.

*Rhizopoden* (*Amoeba proteus*) verhalten sich wohl wie die Paramaecien, wenigstens für Fluoreszein-Natrium und Eosin ist die Uebereinstimmung nachgewiesen. In Fluoreszein-Natrium 1 : 500 und Eosin 1 : 2500 leben die Tiere über 24 Stunden im Dunkeln. Im Lichte dagegen nehmen sie in Fluoreszein-Natrium 1 : 2000 und Eosin 1 : 20000 nach 3 Stunden Kugelform an, woran sich sehr bald ihr Zerfall anschliesst.



Das gleiche gilt für eine untersuchte *Flagellatenart*: *Bodo saltans*, die von Professor EMMERICH uns zur Verfügung gestellt wurde.

Ebenso wie diese niederen Tiere verhalten sich nach J. JAKOBSONN auch die *Zellen höherer Organismen*. Flimmerepithelien der Rachenschleimhaut des Frosches leben in Eosin 1 : 1000 über 24 Stunden im Dunkeln, im Hellen dagegen sterben sie nach za. 4 Stunden.

## II. Versuche an Kaltblütern.

Wir gehen nun über zu den Versuchen an Fischen und Fröschen. Mit den *Fischen* (Bitterling, *Rhodeus amarus*) haben wir vergleichend toxikologische Versuche *im Dunkeln* angestellt, deren Ergebnisse folgende Tabelle zeigt :

Konzentration in ‰	Fluorescein Na	Tetrachlorfl. Na	Tetrabromfl. Na	Tetrajodfl. Na	Tetrachlortetra-bromfl. Na	Tetrachlortetra-jodfl. Na
0,5	+ 6 h.	+ 5 1/2 h.	+ 2 h.	+ 15'	—	—
0,2	+ 7 h.	+ 8 h.	+ 7—8 h.	+ 1 h.	—	=
0,1	+ 12 h.	+ 12 h.	+ 10 h.	+ 1 1/2 h.	+ 1 h.	+ 1 h.
0,07	+ 36 h.	+ 26 h.	+ 24 h.	+ 2 h.	—	—
0,05	lebend nach 3 × 24 h.	lebend nach 3 × 24 h.	lebend nach 3 × 24 h.	lebend nach 3 × 24 h.	+ 3 1/2 h.	+ 3 h.
0,02					+ 7 h.	+ 5 h.
0,01					+ 12 h.	+ 6 h.
0,005					lebend nach 3 × 24 h.	+ 24 h.
0,002						lebend nach 3 × 24 h.

Die Toxizität der einzelnen Derivate für Fische ist also proportional der für Paramaecien.

Charakteristische Vergiftungserscheinungen fehlen; die Tiere schwimmen an der Oberfläche und schnappen nach Luft; später nehmen sie Seitenlage an; die Kiemenbewegungen werden langsamer und sistieren schliesslich.

Eine Gesamtfärbung der Oberfläche der Tiere tritt nicht ein. Nur die Zellen, die der Abstossung nahe sind (periphere Zellen, insbesondere an den Flossen) zeigen Tingierung. Beginnt die Abstossung, so hängen die gefärbten Zellen wie Lamellen an den Tieren herab. Diese Abstossung findet im *zerstreuten Lichte* (wolkenloser Tag) intensiver statt, als im Dunkeln. Im Übrigen zeigen die Tiere im Lichte wie im Dunkeln die gleichen Vergiftungserscheinungen; nur treten alle Symptome im Lichte rascher ein wie auch der Tod. Selbst Lösungen, in denen die Fische im

Dunkeln über 8 Tage, ohne toxische Erscheinungen zu zeigen, sich aufhalten, töten im Lichte. So

Fluoreszeïn Na . . . . .	in 0,03	%	nach 56 h.	Belichtung
Tetrachlorfluoreszeïn Na . . . . .	» 0,03	»	» 62 h.	»
Tetrabromfluoreszeïn Na . . . . .	» 0,02	»	» 22 h.	»
Tetrajodfluoreszeïn Na . . . . .	» 0,01	»	» 15 h.	»
Tetrachlortetrabromfluoreszeïn Na	» 0,005	»	» 36 h.	»
Tetrachlortetrajodfluoreszeïn Na .	» 0,002	»	» 12 h.	»

Bei diesen Lichtversuchen ist es notwendig, um möglichst viel Licht zur Einwirkung gelangen zu lassen, sehr schmale Gläser (2 cm. Durchmesser, 10 cm. Länge u. 20 cm. Höhe) zu verwenden; denn sonst würde, wenn die Fische sich nicht in nächster Nähe der Glaswandung hielten, eine Licht-Substanzwirkung nicht zu Stande kommen können, da das Licht bevor es auf die Fische trafe, eine dicke Schicht der Lösung zu durchwandern hätte und gerade die wirksamen Strahlen hiedurch absorbiert würden.

Aus den Ergebnissen dieser Versuche im Lichte könnte man den Schluss ziehen, dass ebenso wie einzelne Zellen ganze Tiere photodynamisch beeinflussbar sind. Doch ist dagegen einzuwenden, dass die Wirkung keine allgemeine zu sein braucht, sondern eine lokale sein kann, indem sie auf Schädigung der zarten Kiemenepithelien beruht, ähnlich wie JAKOBSON die Schädigung des Flimmerepithels des Frosches durch photodynamische Stoffe nachgewiesen hat. Der Tod träte dann nur durch diese lokalen Wirkungen ein.

Für *Frösche* ist bei subkutaner Injektion die tötliche Dosis im Dunkeln für Fluoreszeïn Na und für Tetrafluoreszeïn Na 1,8 pro Kilo, für Tetrabromfluoreszeïn Na 0,95, für Tetrajodfluoreszeïn Na 0,9, für Floxin und Rose bengale 0,5.

Bald nach der Injektion erscheinen Haut- und Schleimhäute in derselben Farbe, die injiziert wurde. War der Farbstoff stark fluoreszierend, so fluoreszieren auch die Augen; das tritt insbesondere schön hervor bei Fluoreszeïn und Tetrabromfluoreszeïn. Es ist diese Erscheinung benützt worden zur Diagnose des Scheintodes beim Menschen; denn sie tritt natürlich nur auf, so lange noch der Blutkreislauf besteht und Resorption stattfindet(1).

---

(1) ICARD und ALBANI: Giornale di Med. legale 1897, Heft 4. Ferner: ICARD: Journ. des Practiciens 1905, No 15. Subkutane Injektion von 8—10 c.c. prozentiger Fluoreszinlösung in Natrium carbonicum. Da Fluoreszin farblos ist, dürfte eine Verwechslung mit Fluoresceïn vorliegen und es sich wohl um letzteres handeln.

Die toxischen Erscheinungen sind für alle Körper ziemlich gleich,  $1/4-1/2$  Stunde nach der Injektion werden die Bewegungen langsam und müde; nach einer weiteren Viertelstunde wird die Rückenlage ertragen, und allmählich erlöschen die willkürlichen Bewegungen. Die Lähmung ist zentral, da direkte elektrische Reizung des Nerven mit dem Induktionsapparat Kontraktion des Muskels auslöst. Doch fällt hiebei die sehr leichte Ermüdbarkeit auf, (welche entweder auf Einwirkung auf die Nervenendigungen oder auf die Muskeln beruht). Wird in diesem Stadium das Herz frei gelegt, beobachtet man, dass der Ventrikel bei der Diastole sich nur sehr unvollständig mit Blut füllt, die Kontraktionen werden immer langsamer und ziemlich gleichzeitig mit dem Stillstand der Atmung hört auch das Herz zu schlagen auf.

### III. Versuche an Warmblütern.

Für *Mäuse* ist die tötliche Dosis *im Dunkeln* von Fluoreszein-Natrium und Tetrachlorfluoreszein-Natrium 0,6 pro Kilo Körpergewicht, von Eosin 0,45, von Erythrosin 0,4, von Floxin und Rose bengale 0,3 bei subkutaner Injektion 2 %-Lösungen. Diese Konzentration führt nur dann zu örtlichen Erscheinungen (trockene Nekrose) wenn an ein- und derselben Stelle mehr als 0,3 c.c. injiziert wird.

Schon durch die Hälfte der oben angegebenen Dosen erscheinen Haut und Schleimhäute nach 5—10 Minuten stark gefärbt, ohne dass toxische Erscheinungen wahrnehmbar sind, falls die Versuche im Dunkeln angestellt werden.

Stehen aber die mit Eosin injizierten Tiere *im Lichte* (Sonnenlichte) so treten sehr merkwürdige Veränderungen auf, die schon O. RAAB beobachtet und beschrieben hat. Injizierte er Eosin 0,2—0,45 gr. pro Kilo Körpergewicht und setzte die Mäuse der Sonne aus, wobei die Wärmestrahlen durch konzentrierte Kupfersulfatlösung abfiltriert waren, so trat nach 2 Tagen eine trockene Nekrose der Ohren auf, die bei Belichtung allein nie zur Beobachtung kam. Wir haben RAAB's Versuche nachgemacht und bei subkutanen Injektionen am Bauche mit 0,2—0,4 gr. Eosin resp. 0,1—0,2 gr. Erythrosin pro kgr. vollauf bestätigen können. Injiziert wurden die Tiere subkutan am Bauche mit 0,2—0,4 gr. pro Kilo. Zur Ausschaltung der Wärme- und der chemischen Strahlen benutzten wir Glaswannen von 3,5 mm. Wandstärke die mit einer angesäuerten 7 %-Lösung von schwefelsaurem Eisenoxydul in 5,4 cm. Höhe angefüllt waren. Dieser Filter absorbiert die infraroten Strahlen bis 1,2 % (ZSIGMONDY). Ausser den Ohrennekrosen beobachteten wir aber noch

andere Symptome. Wurden die Tiere nach 2-tägiger Sonnenbelichtung weiter beobachtet, so sah man, insbesondere am Kopf, dann aber auch am Rücken ein stellenweises Ausfallen der Haare, mit oder ohne Auftreten von Hautschorfen, wohl je nach der Intensität der Belichtung. Ausserdem sind die Augenlider geschwellt, und in einzelnen Fällen durch Sekret gänzlich verklebt. Bei den Dunkeltieren fehlten diese Symptome stets. Bei den mit 0,07 gr. Rose bengale pro Kilo Tier subkutan injizierten und belichteten Mäusen und Ratten wurde ausserdem starker Exophthalmus beobachtet, der bei den im Dunkeln gehaltenen Tieren fehlte. Derselbe ist also ebenfalls als photodynamische Erscheinung aufzufassen.

Für *Meerschweinchen* ist die relative tödliche Dosis  $1/3$  niedriger als für die Mäuse. Auch scheint ihre Haut gegen subkutane Injektion empfindlicher zu sein. Bei subkutaner Injektion von 1 c.c. einer 1 %-Lösung erscheint die Injektionsstelle etwas infiltrierte, bei 1 c.c. einer 3 %-Lösung treten trockene, bei 1 c.c. einer 5 %-Lösung nässende Nekrosen auf, gleichgültig ob die Tiere im Lichte oder im Dunkeln gehalten werden.

Die *Versuche an Kaninchen* wurden zu dem Zwecke gemacht, um Auskunft zu erhalten über die Wirkung nicht tödlicher Dosen, über das Verweilen der Stoffe im Organismus und ihre Ausscheidung.

Intravenöse Injektionen von 0,05 gr. pro Kilo Körpergewicht Fluorescein-Natrium und seiner Derivate rufen eine *scheinbare Totalfärbung der Haut und Schleimhäute* hervor. Bei intraperitonealer Injektion ist dieselbe etwas schwächer. Bei subkutaner Applikation sind hiezu grössere Mengen 0,07—0,1 gr. pro Kilo nötig. Per os rufen selbst 0,2 gr. pro Kilo keine deutliche Färbung hervor. Anfänglich schien es uns, als läge eine echte Gewebefärbung vor. Dass das nicht der Fall ist, beweist die mikroskopische Untersuchung einerseits, das rasche Verschwinden der Farbe andererseits. Letzteres erfolgt gleichzeitig mit dem Verschwinden der Farbe aus dem Blutplasma. Das ist beweisend dafür, dass die scheinbare Hautfärbung nur vom gefärbten Plasma des Blutes und der Lymphe herrührt.

Bei subkutanen Injektionen ist die Färbung an der Injektionsstelle eine *wirkliche Gewebefärbung*. Ebenso werden Epidermiszellen gefärbt nach intravenöser Injektion, wenn dieselben vorher durch irgend einen Eingriff geschädigt wurden. Wir sahen das an den Hautpartien, die vor dem Versuche mit Calciumsulphhydrat enthaart waren, insbesondere da, wo Calciumsulphhydrat länger liegen blieb und die Epithelzellen dadurch stärker schädigte. Hierbei verschwindet die Farbe aber nicht gleichzeitig mit der Entfärbung der Gesamtoberfläche, sondern hält wochenlang an. Dieses höchst merkwürdige verschiedene Verhalten normaler und in irgend

einer Weise geschädigter Epithelzellen gegenüber Fluoreszeïn-Natrium ist den Augenärzten lange bekannt. 1888 hat STRAUB<sup>(1)</sup> diesen Körper anempfohlen, um Epitheldefekte der Hornhaut und Conjunctiva durch die Färbung zu erkennen. GROENOUW<sup>(2)</sup> hat diese auswählende Färbekraft des Fluoreszeïn-Na auf defekte Zellpartien näher studiert. Er setzte auf Kaninchenhornhaut einen Defekt, nahm das Auge heraus und untersuchte im frischen Zustand die Rasiermesserschnitte. Hauptsächlich das blossgelegte Bindegewebe war gefärbt, sowohl das die Wunde unmittelbar umgebende, als auch im schwächeren Grade das benachbarte. Von Epithelzellen waren nur die dem Defekt zunächst liegenden Zellen gefärbt. Er schloss daraus, dass die Resorption des Fluoreszeïn-Na durch die zwischen den Epithelzellen liegenden Saftkanälen vor sich geht und dass normal nur Bindegewebe gefärbt wird, Epithelzellen aber nur dann, wenn sie in irgend einer Weise geschädigt sind z. B. durch Traumen. VON HIPPEL zeigte sodann, dass auch dann eine Grünfärbung auftritt, wenn die oberflächliche Schichte intakt und nur die tieferen Hornhautschichten erkrankt sind.

Nach BIHLER<sup>(3)</sup> wird die Färbung so gemacht, dass in den Konjunktivalsack des kokaïnisierten Auges ein Tropfen einer 5 %-Lösung von Fluoreszeïn-K. mit 1—2 % Soda gebracht wird. Der Sodazusatz soll die Diffusionsfähigkeit des Fluoreszeïns bedeutend erhöhen. Nach einer 1/2 Minute tritt nach Abspülen mit Borsäure am veränderten Endothel eine deutliche Grünfärbung auf. Bei intakten Hornhautgewebe verfließen bis zum ersten Auftreten farbiger Flecken etwa 15 Minuten. Das Kokaïnieren ist deshalb zweckmässig, da nach BELLARMINOW<sup>(4)</sup> Kokaïn den Diffusionskoeffizienten der Hornhaut für Fluoreszeïn verdreifacht. Wir haben dieses Verhalten des Kokaïns nicht nachgeprüft.

Ausser der Färbung treten bei *Dunkelversuchen* durch intravenöse oder subkutane Injektion von 0,1 gr. pro Kilo Körpergewicht der verschiedenen Fluoreszeinderivate keine sichtbaren Veränderungen auf. Nur der Blutdruck fällt bald nach der intravenösen Injektion ab: so bei Eosin 0,1 gr. pro Kilo Tier von 112 mm. Hg. auf 86, bei Erythrosin gleicher Konzentration von 107 auf 72, bei Eosin 0,13 gr. pro Kilo von 122 auf 68. Kompression der Aorta abdominalis führt zu Blutdruck-

(1) STRAUB: *Eene kleurstof als hulpmiddel voor de diagnostiek van Hoornvliesandoeningen*. Nederl. Tijdschr., p. 317, 1888.

(2) GROENOUW: *Archiv f. Augenheilkunde*, 1890.

(3) W. BIHLER: *Münchener med. Wochenschr.*, 1899, p. 1045.

(4) BELLARMINOW: *Arch. f. Ophthalmologie*, 1892, cit. nach BIHLER.

steigerung, jedoch nicht bis zur Norm. Es dürfte sich hierbei also um eine Einwirkung auf die motorischen Apparate des Herzens, sowie um Gefässerweiterung handeln. Nach einigen Stunden ist der Blutdruck wieder normal. Die mit Phloxin und Rose bengale 0,1 gr. pro Kilo Körpergewicht injizierten Tiere verweigern meist 1—2 Tage die Nahrungsaufnahme.

*Das Verweilen des Fluoreszeïn-Na und seiner Derivate im Plasma* ist für die einzelnen Körper ziemlich übereinstimmend. Um die Mengenverhältnisse festzustellen, wurde den Tieren nach bestimmter Zeit Blut entnommen und nach der Koagulation im Serum der Gehalt an Farbstoff kolorimetrisch bestimmt. Bei intravenöser Injektion von 0,2 gr. pro Kilo Tier Fluoreszeïn-Na und Eosin findet sich im Serum nach 4 Stunden 0,037—0,04 ‰, nach 10 Stunden 0,01 ‰, nach 24 Stunden nur mehr Spuren; bei solcher von 0,1 gr. pro Kilo Tier nach 4 Stunden 0,005, nach 10 Stunden 0,002.

Bei intraperitonealer Injektion von 0,2 gr. Eosin pro Kilo Tier fand sich nach 4 Stunden 0,02 ‰, von 0,1 gr. pro Kilo Tier ebenfalls nach 4 Stunden 0,0025 ‰.

Bei subkutaner Injektion von 0,1 gr. Eosin pro Kilo Tier war der Gehalt im Serum nach 4 Stunden 0,001 ‰.

Bei Darreichung von 0,2 gr. pro Kilo Tier per os fanden sich im Serum nach 4 Stunden wie nach 20 Stunden nur Spuren.

Nur Phloxin(1) und Rose bengale verbleiben im Blute länger. Bei Rose Bengale 0,1 gr pro Kilo Tier intravenös gegeben, war der Gehalt im Serum nach 3 Stunden 0,05 ‰, nach 14 Stunden 0,04 ‰, nach 24 Stunden 0,025 ‰; nach 38 Stunden fanden sich noch Spuren.

*Die Ausscheidung im Harn*e beginnt schon 4—5 Minuten nach der Injektion. Sie dauert sehr lange an. Während im Plasma 24 Stunden nach der Eosindarreichung nur mehr Spuren des Körpers sich finden, erscheint bei Injektion von 0,1 gr. pro Kilo Tier im Harn 14 Tage lang Eosin, bei Injektion von 0,2 gr. über 3 Wochen. Die Grösse der Ausscheidung im Harn ist nicht ganz konstant. Die Bestimmung ist auch nicht fehlerfrei durchzuführen. In niedergestellten Harnen geschah sie nach dem Filtrieren des Harnes kolorimetrisch, wobei Farbstoff stets verloren geht, indem er teils an den Sedimenten fest haftet (insbesondere bei Phloxin), teils das

---

(1) Phloxin ist von BIRCH-HIRSCHFELD (Arch. f. Hyg. Bd. VI, p. 341) anempfohlen worden zur Färbung lebender Bakterien. — O. SILBERMANN benutzte Phloxinlösungen intravenös um Kapillarverstopfungen demonstrieren zu können; die Partien, deren Gefässe verlegt sind, bleiben ungefärbt (Virchow's Arch., Bd. 117, Heft 2, p. 288).

Filter inhibierte. Bei hochgestellten Harnen oder wenn sich nur sehr wenig Farbstoff im Harne findet, führt diese einfache Anordnung nicht zum Ziele. Wir haben folgendes Verfahren ausgearbeitet :

Nach Ansäuren des Harnes mit Salzsäure wird mit Aether ausgeschüttelt, wobei die freien Farbstoffsäuren in letzteren quantitativ übergehen. Dann wird der Aether abzentrifugiert, abgehoben und mit schwacher Lauge ausgeschüttelt; die Farbstoffsäuren gehen dann als Salze wiederum quantitativ in das Wasser über. Man kann auf diese Weise den im Harne verteilten Farbstoff stark konzentrieren.

So fanden wir bei einem Kaninchen von 2500 gr. Körpergewicht, das 0,5 gr. Fluoresceïn-Natrium intravenös erhalten hatte, im Harne wiederum 0,42 gr., bei einem anderen Tiere von 2600 gr., das 0,52 gr. Eosin ebenfalls intravenös erhalten hatte, 0,421 gr.

Bei einem mit Erythrosin injizierten Tiere fanden wir nur za. die Hälfte im Harne wieder. Auch dauerte die Ausscheidung kürzer an. Ebenfalls kurz andauernd ist sie bei Tetrachlortetrabromfluoresceïn und ganz fehlt sie bei Tetrachlortetrajodfluoresceïn.

Bei intravenöser und subkutaner Injektion letzteren Körpers, der bekanntlich ohne Zuhilfenahme von Linse nicht fluoresziert, fand sich 4 Tage lang im Harne nur ein stark fluoreszierender Stoff wieder. Sein Absorptionsstreifen entsprach dem des Fluoresceïns, und wir glauben den Körper als solches ansprechen zu dürfen. Es müsste somit im Organismus ein Absprengen der Halogene stattgefunden haben.

Wohl denselben intensiv grasgrün fluoreszierenden Körper beobachtete der eine von uns (J) auch im Harne eines Hundes, der mit Eosin per os gefüttert war. Er blieb aus, wenn Eosin in Glutoidkapseln, die erst in den unteren Partien des Dünndarmes sich lösten, dargereicht wurde, so dass eventuell die Säure des Magens bei dieser Umwandlung eine Rolle spielte.

Ausgehend von der Tatsache, die einer von uns (Busck) fand, dass Eosin in Serum bei Zusatz von kohlensauern Natrium leichter durch Membranen diffundiert, als ohne solchen Zusatz, versuchten wir, ob nicht auch das Tetrachlortetrajodfluoresceïn, wenn es in alkalischer Lösung dargereicht wird, durch die Niere zur Ausscheidung kommen kann. Wir gaben deshalb einem Tiere intravenös Tetrachlortetrajodfluoresceïn gelöst in physiologischer Kochsalzlösung, einem anderen Tiere das gleiche in isotonischer Lösung von kohlensaurem Natron. Ausserdem erhielt das erste 50 c.c. Wasser per os, das zweite 50 c.c. 4 0/0-Lösung von Natrium bicarbonicum. Bei beiden Tieren aber erschien im Harne kein Tetrachlortetrajodfluoresceïn.

Diese sehr lange anhaltende Ausscheidung des Fluoreszeins und seiner Derivate im Harne führte zu der notwendigen Annahme, dass an bestimmten Stellen des Körpers diese Stoffe sich deponieren. Töteten wir die Tiere zu der Zeit, wo die Stoffe aus der Blutbahn verschwunden waren, so sahen wir entsprechend unserer Annahme, eine *starke Anhäufung* von Farbstoff *in der Gallenblase*. Nach intravenöser Injektion von 0,1 gr. pro Kilo Tier Eosin oder Erythrosin oder Rose bengale fanden sich in der Galle nach 2 Tagen 0,4 ‰, nach 4 Tagen 0,2 ‰, nach 7 Tagen 0,1 ‰.

Mit der Galle gelangt dann der Farbstoff in den Darm, wird hier wohl wiederum zum Teile resorbiert und durch die Niere ausgeschieden. Denn Fluoreszein, Tetrachlorfluoreszein, Eosin und Erythrosin, per os gegeben, werden resorbiert, wenn auch in geringem Masse. Werden Kaninchen mit 0,2 gr. pro Kilo Körpergewicht per os gefüttert und nach 3 Tagen getötet, so finden sich in der Galle diese Körper zwar meist nicht als Farbstoffe, sondern reduziert zu Leukokörpern, wie auch bekanntlich im Reagensglase durch Zinkstaub und Natronlauge dieselben reduziert werden, wie z. B. Fluoreszein  $C_{20}H_{12}O_5$  zu Fluoreszin  $C_{20}H_{14}O_5$ . Doch werden diese Leukokörper bereits durch den Sauerstoff der Luft wieder oxydiert. Nur nach Darreichung von Rose bengale per os findet sich nichts in der Galle. Rose bengale wird vom Darmkanale aus wohl nicht resorbiert. In einigen Fällen war nach Rose bengale-Fütterung die Gallenblase auffallend leer. Ein Teil der mit der Galle in den Darm gelangten Farbstoffe bleibt im Darne zurück und geht *mit den Fäzes* ab. Wie gross diese Menge ist, konnten wir wegen der starken Eigenfarbe der Fäzes nicht feststellen.

Wie der Uebertritt dieser Stoffe in die Galle stattfindet, wissen wir nicht. Bei Gefrierschnitten durch die Leber sahen wir nirgends Färbung, obwohl die Leber makroskopisch gefärbt erschien. Ob die Galle das einzige Depot ist, scheint uns zweifelhaft. Doch konnten wir kein weiteres finden. Die Möglichkeit der Umwandlung der Stoffe im Organismus zu Leukokörpern haben wir stets im Auge gehabt.

Wir wenden uns nun zu den *photodynamischen Erscheinungen* an den mit Eosin, Erythrosin oder Rose bengale injizierten *Kaninchen*. Wurden die Tiere am Rücken enthaart, dann mit 0,1 gr. pro Kilo Körpergewicht injiziert und belichtet, so fiel vor allem die schon erwähnte sehr intensive Färbung der durch die Enthaarung geschädigten Epidermiszellen auf. Schon die Belichtung von mehreren Stunden (Sonnenlicht) führte zu trockener Nekrose oft des ganzen Rückens, so dass der trockene Schorf wie ein Panzer aufliegt. Nach mehreren Wochen stösst er sich partienweise



ab und unter ihm erscheint junge, kräftige Epidermis ohne Narben.

Ferner zeigen die belichteten Tiere starke Oedeme der Ohren- und der Augenlider, zuweilen besteht auch geringer Tränenfluss, und wir konnten hiebei konstatieren, dass ein Uebertritt des Fluoresceïn u. seiner Derivate in das Tränensekret nicht stattfindet.

An nicht belichteten, injizierten Tieren traten diese Symptome nie auf, ebenso nicht an belichteten, nicht injizierten. Es sei aber ausdrücklich bemerkt, dass wir die Versuche in direkter Sonne nur mit Glasvorlage gemacht haben. Kaninchen vertragen die direkte Sonne ziemlich gut, wenn für reichliche Luftventilation gesorgt ist. Sitzen die Kaninchen aber in Kästen ohne seitliche Gitter, dann gehen sie durch Wärmewirkung zu Grunde.

Ferner beobachten wir an den belichteten, injizierten Tieren mehrmals, dass dieselben ohne irgend ein Zeichen von Erkrankung plötzlich nach mehreren Tagen oder sogar erst mehreren Wochen starben, was bei den Dunkeltieren niemals vorkam.

Ob es sich hiebei um eine Nachwirkung der bei der Belichtung auftretenden Gewebsveränderungen oder um eventuelle Veränderung der Substanz durch die Belichtung oder um Aenderung in der Ausscheidung handelt, muss unentschieden bleiben.

Die *in vitro* von SACHAROFF und SACHS<sup>(1)</sup>, sowie von H. PFEIFFER<sup>(2)</sup> beobachtete photodynamische Wirkung auf rote Blutkörperchen, welche in Hämolyse besteht, tritt im Organismus nicht konstant und nur spurenweise auf und kann als Ursache dieser Erscheinungen nicht angesprochen werden.

Sehr interessant war es uns, in der Literatur Versuche zu finden, welche beweisen, dass auch *beim Menschen Eosin* nach seiner Resorption *photodynamisch wirken kann*.

J. PRIME<sup>(3)</sup> berichtete über 26 Krankenfälle, bei denen Eosin per os in sehr grossen Dosen gegeben wurde. Es sollte versucht werden, ob Epilepsie, die bekanntlich durch Bromsalze günstig zu beeinflussen ist, auch durch Eosin — das za. 47 % Brom enthält — zu bessern sei.

Beginnend mit 0,25 gr. wurden täglich grössere Mengen verabreicht, so in der siebenten Woche 2,5 gr., in der 9. 3,5 gr. per os.

(1) SACHAROFF u. SACHS : *Ueber die hämolytische Wirkung der photodynamischen Stoffe*. Münchener med. Wochenschr., 1905, No 7.

(2) H. PFEIFFER : *Ueber die Wirkung des Lichtes auf Eosin Blutgemische*. Wiener klin. Wochenschr., No 9, 1905. Ferner : No 13, 1905.

(3) J. PRIME : *Des accidents toxiques produits par l'eosinate de sodium*. Paris, 1900.

Ein Heilerfolg bei Epilepsie fehlte; doch traten toxische Erscheinungen auf, die nicht allgemeiner Natur waren, sondern auf bestimmten Stellen der Haut lokalisiert waren. « Nous n'avons jamais observé aucun retentissement sur l'état général : pas de troubles digestifs, pas de modifications du rythme cardiaque, pas de troubles urinaires, pas de modifications thermiques appréciables, pas de troubles sensitifs ni psychiques. Les accidents se sont presque exclusivement localisés aux téguments externes. »

Die hiezu nötigen Dosen sind 2,5—3 gr. täglich. Bei Dosen unter 2 gr. wurden Erscheinungen nie beobachtet. Es treten Rötung an Gesicht und Händen auf, nicht von der Farbe der Entzündung, sondern entsprechend der des Eosins. Schmerzlose Schwellungen folgen. Dann erscheinen an den oben bezeichneten Stellen Ulzerationen, die sich meist im Anschluss an kleinste Verletzungen (Kratzdefekte) ausbilden und bei intelligenteren Patienten, die die geröteten Partien nicht berührten, fehlten oder nur in ganz geringem Umfange auftraten. Auch die Nägel der Hände, insbesondere der des Daumens erkrankten. Sie lösten sich von der Peripherie beginnend gegen die Matrix zu ab und wurden schwarz. An den Nägeln der Füße war nie etwas zu sehen.

Alle diese Erscheinungen sind gänzlich verschieden von der Brom-Akne. Die merkwürdige Lokalisation an nur solchen Stellen, die nicht von der Kleidung bedeckt sind, führte PRIME zu dem Schlusse, dass der Luftzutritt in ursächlichem Zusammenhange damit stehe. Nach dem, was wir nun über Eosin wissen, ist es aber unzweifelhaft, dass es das Licht ist, welches diese Eosinwirkungen hervorgerufen hat. Sehr deutlich geht das auch aus folgender Beobachtung hervor: « nous avons vu, en effet, le gonflement limité nettement par la ligne de striction formée par le bord d'un béret ».

Das Ergriffenwerden vor allem der Daumnägel hängt wohl damit zusammen, dass insbesondere beim Liegen im Bette gerade der Daumen dem Lichte exponiert ist, während die Nägel der anderen Finger durch die Bildung der Faust vor Licht mehr geschützt sind.

Dass insbesondere im Anschlusse an kleinste Verletzungen Ulzerationen auftreten, dürfte mit der Beobachtung in Zusammenhang stehen, dass Eosin gerade in geschädigte Epidermiszellen einzudringen vermag.

Das Licht ist also die Ursache der durch das Eosin hervorgerufenen toxischen Erscheinungen. Notwendig ist allerdings auch die Luft, respektive der Sauerstoff der Luft, da nach den Versuchen von STRAUB<sup>(1)</sup> und <sup>(2)</sup>

(1) W. STRAUB: Münchener med. Wochenschr., 1904, No 25, p. 1093.

(2) W. STRAUB: Archiv. f. exp. Pathologie n. Pharmakologie. Bd. 51, p. 383.

und v. TAPPEINER u. JODLBAUER<sup>(1)</sup> die photodynamische Wirkung auf Zellen nur bei Anwesenheit von Sauerstoff eintritt.

Die Ergebnisse sind zusammengefasst folgende :

1) Wie bei den niederen einzelligen Individuen sind auch bei den hochentwickelten Organismen die Wirkungen von Fluorescein-Na und seiner fluoreszierenden Derivate im Lichte andere als im Dunkeln. (Photodynamische Reaktion.)

2) Die Giftigkeit der untersuchten Stoffe ist eine sehr geringe, sie nimmt zu mit der Anzahl der substituierten Wasserstoffatome, sowie der Art der Substitution (vom Chlor zum Brom zum Jod).

3) Örtliche Wirkungen sahen wir nur, wenn zur subkutanen Injektion grössere Mengen und höhere Konzentrationen verwendet wurden.

4) Für Fische ist die toxische Dosis im Dunkeln für Fluorescein-Na, Tetrachlor-, Tetrabrom- und Tetrajodfl.-Na 0,07 % im Brunnenwasser, für Tetrachlortetrabromfluorescein-Na 0,01 %, für Tetrachlortetrajodfluorescein 0,005 %.

Im Hellen (zerstreutes Tageslicht) bedingen viel geringere Mengen den Tod. Ausserdem zeigt sich im Lichte eine viel intensivere Abstossung von Epithel an der Schwanz- und den Seitenflossen als im Dunkeln.

5) Für Mäuse ist die tötliche Dosis im Hellen und im Dunkeln annähernd die gleiche.

Subkutan injizierte Dosen, nur halb so gross als die toxische, rufen im Lichte Erscheinungen hervor, die im Dunkeln nie zu beobachten waren : Nekrose der Ohren, partieller Haarausfall an Kopf und Rücken mit oder ohne Hautnekrosen.

6) Subkutane und intravenöse Injektionen von Fluorescein-Na und den untersuchten Derivaten von 0,1 gr. pro Kilo Tier werden von den im Dunkeln gehaltenen Kaninchen ohne Auftreten merkbarer Vergiftungserscheinungen vertragen. Bei den intravenösen Injektionen sinkt nur der Blutdruck vorübergehend etwas ab. Mit Phloxin und Rose bengale injizierte Tiere verweigern mehrere Tage die Nahrungsaufnahme. Haut und Schleimhäute werden intensiv gerötet. Die Färbung ist aber keine echte Gewebefärbung, sondern nur von der Färbung des Plasmas bedingt.

An den subkutanen Injektionsstellen ist dagegen die Färbung eine echte Gewebefärbung.

---

(1) A. JODLBAUER u. H. v. TAPPEINER : Münchener med. Wochenschr. 1904, N<sup>o</sup> 26, p. 2021.

Werden die Tiere nach der Injektion belichtet, so treten Oedeme an den Ohren- und an den Augenlidern auf. Zugleich tritt etwas Tränenfluss ein. Sind die Tiere am Rücken enthaart, so werden die durch den Enthaarungsprozess geschädigten Epidermiszellen gefärbt. Es treten an den enthaarten Stellen Oedeme auf, denen sich ausgedehnte Nekrosen anschliessen.

7) Nach intravenösen oder subkutanen Injektionen findet sich Farbstoff bis zu 24 h. im Blute; bei Rose bengale bis 36 h.

8) Die Ausscheidung erfolgt teils im Harne, teils in den Faezes. Sie dauert sehr lange an : Bei Darreichung von 0,1 gr. pro Kilo Tier über 14 Tage, bei solcher von 0,2 über 3 Wochen. Nur Rose bengale erscheint nicht im Harne.

9) An der Ausscheidung durch den Darm ist die Galle sehr stark beteiligt. Dieselbe enthält noch 7 Tage nach der Injektion reichliche Mengen von Farbstoff. Bei Fütterung per os sind dieselben in der Galle meist als Leukokörper vorhanden.

10) Die enthaarten, belichteten und injizierten Tiere gehen öfters noch nach mehreren Wochen ziemlich plötzlich zu Grunde ohne vorhergehende Erscheinungen des Krankseins.

11) Auch beim Menschen wirken diese Körper nach ihrer Resorption photodynamisch. Das zeigen Versuche von PRIME, welcher grosse Dosen von Tetrabromfluoreszeïn-Na (Eosin) — bis 3,5 gr. pro die — per os gab gegen Epilepsie. Er beobachtete lokale Erscheinungen auf der Haut : Rotfärbungen, Schwellungen, Ulzerationen, Nekrosen und Abfallen der Nägel. Alle diese Erscheinungen kamen nur an den Stellen vor, die nicht von der Kleidung bedeckt waren. PRIME nimmt als Ursache dieser Erscheinungen den Zutritt von Luft an. Sie sind aber nach unseren an Tieren gemachten Beobachtungen eine Wirkung des Lichtes.

## Zur Kenntnis des Baldrians.

*Eine vergleichende pharmakognostische Untersuchung*

VON

H. KIONKA.

Bei meinen früheren Untersuchungen<sup>(1)</sup> über die pharmakologischen Wirkungen des Baldrians fiel es mir auf, wie verschieden die Wirksamkeit der benutzten Präparate war, je nach Alter und Provenienz derselben. Nicht nur zeigte sich dies bei den benutzten Tinkturen, Extrakten und Dialysaten, sondern auch die frisch aus der Droge hergestellten Infuse und das ätherische Baldrianöl wiesen recht erhebliche Schwankungen in der Wirkungsintensität auf. Als Ursache für diese Erscheinungen muss man die chemischen Umwandlungen ansehen, welche sich in der getrockneten Droge und wohl auch schon in der lebenden Pflanze abspielen. Denn es ist von verschiedenen Seiten festgestellt, dass die Menge des in der Pflanze vorhandenen ätherischen Oeles zu den verschiedenen Jahreszeiten schwankt. Mit diesen Aenderungen der quantitativen Verhältnisse gehen aber sicher auch qualitative Veränderungen einher.

Das aus der officinellen Baldrianpflanze gewonnene ätherische Oel zersetzt sich sehr leicht; es ändert Farbe und Geruch, und seine Reaktion wird immer saurer. Diese Umwandlung geht, wie KOCHMANN<sup>(2)</sup> in einer aus dem hiesigen Institut hervorgegangenen Arbeit zeigen konnte, allein schon unter dem Einflusse der Luft vor sich. Dasselbe Verhalten zeigten

---

(1) *Die Wirkungen des Baldrians*. Dieses Archiv, Bd. XIII, S. 315.

(2) M. KOCHMANN: *Ueber die Veränderlichkeit der Baldrianpräparate*. Deutsche med. Wochenschr., 1904, No 2.

nach diesen Versuchen auch alle Tinkturen, Extrakte, Dialysate und Infuse.

Frischgegrabene Baldrianwurzel besitzt einen würzigen, aber durchaus nicht unangenehmen Geruch. Derselbe stellt sich erst ein beim Trocknen. Wir werden also in Analogie zu den am Oel und den anderen Präparaten gemachten Beobachtungen annehmen müssen, dass auch beim Trocknen innerhalb der Droge schon chemische Umwandlungen vor sich gehen, ein Vorgang, welcher ja auch bei vielen anderen Pflanzendrogen anzunehmen ist.

Wir wissen aber auch von anderen Pflanzen z. B. der *Digitalis*, dass während des Wachstums und der Entwicklung nicht nur die Nährstoffe in verschiedener Zusammensetzung und Menge an den verschiedenen Stellen sich finden, sondern dass auch die übrigen von den Zellen produzierten Substanzen (Glykoside, Alkaloide, u. a.) dasselbe Verhalten zeigen. Wir müssen daher auch für die ätherischen Oele in der Pflanze ein analoges Verhalten annehmen : sie werden zu verschiedenen Zeiten und an bestimmten Stellen gebildet und im Laufe der Entwicklung der Pflanze wieder zersetzt. So finden wir die ätherischen Oele in den einzelnen Pflanzenteilen zu verschiedenen Zeiten nicht nur in verschiedener Menge, sondern unter Umständen auch in verschiedenem Zustande der Zersetzung. Zu berücksichtigen ist bei dieser Ueberlegung, was speziell den Baldrian betrifft, dass verschiedene Arten der Gattung *Valeriana* Blüten von äusserst angenehmem süsslichen Geruche besitzen. Es wird also bei diesen in der Pflanze ausser dem ätherischen Oele in der Wurzel noch ein solches in der Blüte erzeugt.

Die in den meisten europäischen Arzneibüchern aufgenommene Baldrianart : *Valeriana officinalis* L. besitzt derartig angenehm duftende Blüten, desgleichen die früher gebräuchliche *Valeriana Phu* L. Die gelegentlich wohl auch heute noch von der Landbevölkerung benützte *Valeriana dioica* L. hat ebenso wie die meisten Gebirgsbaldriane : *V. tripteris* L., *V. montana* L. u. a. geruchlose Blüten. Hingegen besitzt *Valeriana celtica* L. nicht nur äusserst angenehm und stark duftende Blüten, sondern auch eine Wurzel von ganz ähnlichem prächtigen Dufte.

Es erschien mir daher wünschenswert, diese Verhältnisse bei den verschiedenen Baldrianarten einmal genauer mit einander zu vergleichen, und ich nahm zunächst eine botanisch-pharmakognostische Untersuchung der genannten *Valeriana*arten vor. Während nämlich von *Valeriana officinalis* überall, in allen Lehr- und Handbüchern ausführliche Beschreibungen und recht gute makroskopische und mikroskopische Abbildungen

zu finden sind, existieren über die anderen Arten in der Literatur nur recht spärliche Angaben.

Meine Untersuchungen erstreckten sich auf folgende Pflanzen : *V. officinalis* L., *V. Phu* L., *V. dioica* L. und *V. celtica* L., und zwar beschränkte ich mich auf die als Drogen in Frage kommenden unterirdischen Teile der Pflanze.

Ueber die Pflanzen selbst sei Folgendes vorausgeschickt :

1) *Valeriana officinalis* L., in mehreren zum Teil gut charakterisierten Varietäten durch den grösseren, nördlichen Teil Europas, das nördliche Asien, Japan und Cachemir verbreitet. Aus dem Wurzelstock entspringt ein einfacher gefurchter, hohler Stengel der bis 1,5 m. hoch wird. Die Blätter sind unpaar fiederteilig, ihre Abschnitte lineal bis ei-lanzettlich, ganzrandig oder gesägt. Die hellrötlichen, wohlriechenden Blüten stehen in einer endständigen Doldenrispe. Blütezeit : Juni-Juli.

Man teilt diese Art nach der Beschaffenheit der Blätter in folgende zwei Unterarten :

α) *altissima* Mikan (als Art), auf feuchten Standorten : Wiesen, Gebüsche, Wälder.

Hierher gehört auch *V. exaltata* Mikan.

β) *angustifolia* Tausch (als Art), kleiner und zarter als die vorige, auf trockenen, sonnigen Standorten.

Mit letzterer ist auch identisch *V. officinalis* v. *minor* Koch und auch eine gelegentlich als *V. Mikanii* (SYME) bezeichnete Form.

Wir haben es in allen diesen Unterarten wohl nur mit Standortsformen zu tun, von denen bisher nicht bekannt ist, ob ihre charakteristischen Merkmale auch artbeständig sind. Wir kommen unten darauf noch einmal zurück.

Als gut charakterisierte Art ist aber von *V. officinalis* abzutrennen :

*V. sambucifolia* Mikan. Diese an feuchten Standorten wachsende Art unterscheidet sich von der vorigen in ihren oberirdischen Teilen durch die geringe Zahl der Blattfieder (7 bis 11, an den Blättern der Ausläufer oft nur 3 gegenüber 15 bis 21 bei der vorigen Art).

Als Droge werden von allen diesen Arten die (unten zu beschreibenden) Wurzelstöcke und Wurzeln verwandt. Das deutsche Arzneibuch schreibt für die officinelle *Radix valerianae* vor, dass das bewurzelte Rhizom von angebauten Pflanzen zu sammeln sei, dagegen verlangen die Pharm. Austriaca und Pharm. Helvetica die Rhizome *wild* wachsender Pflanzen. Nach ersterer soll das Einsammeln an trockenen bergigen Orten im Frühling, nach letzterer im Spätsommer geschehen. Pharm. Brit. schreibt

hierfür den Herbst vor. — In Deutschland wird am meisten die *Harzer* Droge : *Radix Valerianae Herzynica montana* geschätzt, alsdann die in Thüringen gezogene *Radix Valerianae Thuringica cultivata*; am niedrigsten bewertet man die aus Frankreich und Belgien eingeführte *Radix Valerianae minor citrina*. Eines besonderen Rufes erfreut sich der englische Baldrian aus *Derbyshire*.

Die Verwendung des Baldrians als Arzneipflanze war schon im Altertum bekannt. Jedoch wurden damals andere, süd-europäische Baldrianarten benützt, vielleicht auch *V. Phu*. Der letztere Name wurde dann — wohl ums Jahr 1000 — auch auf die im nördlicheren Europa alsbald allgemein als hauptsächlichste Baldrianpflanze benützte *V. officinalis* übertragen : « Radices fu, id est valerianae » schreibt *Saladin* aus *Ascoli* um 1450. In den alten Kräuterbüchern aus dem 16. und 17. Jahrhundert findet man gewöhnlich eine *V. major* und *minor* angeführt, jedoch ist nicht zu erkennen, ob darunter verschiedene Formen der *V. officinalis* bzw. unsere *V. sambucifolia* Mikan zu verstehen sind oder ob mit *V. major* vielleicht *V. Phu* L. gemeint ist, welche um diese Zeit vielfach als Arzneipflanze in Europa kultiviert wurde.

2) *V. Phu* L., im Ural, Kaukasus und Armenien einheimisch, bei uns gelegentlich in Gärten kultiviert und hier und da verwildert, ist eine bis 2 m hohe Staude; der Stengel ist stielrund, die grundständigen Blätter sind länglich-lanzettlich, in den Stiel verschmälert, ganzrandig oder eingeschnitten, die Stengelblätter 3 bis 4 paarig fiederteilig mit ganzrandigen Abschnitten. Die weisslichen Blüten von sehr angenehmem Geruch stehen endständig in einer gedrungenen Doldenrispe.

Die unterirdischen Teile werden heute als Droge nicht mehr verwandt.

Die beiden beschriebenen Arten gehören einer gemeinschaftlichen Unterabteilung der Gattung *Valeriana* an, welche durch gleichförmige zwitterige Blüten ausgezeichnet ist.

Zu einer zweiten Unterabteilung : *Spica* rechnen die beiden folgenden Arten. Diese besitzen ungleichförmige Blüten, polygam-diözisch, die auf einigen Individuen grösser, mit herausragenden fruchtbaren Staubgefässen gestaltet sind, auf anderen viel kleiner mit eingeschlossenen sterilen Staubgefässen.

3) *V. dioica* L. durch ganz Mitteleuropa verbreitet, namentlich auf feuchten Wiesen. Sie wird etwa 30 cm. hoch und besitzt einen hohlen, gefurchten Stengel. Die Blätter der unfruchtbaren Seitenäste und die untersten Stengelblätter sind langgestielt, ungeteilt, eiförmig oder elyptisch, meist ganzrandig, die mittleren und oberen Stengelblätter sind sitzend,



leierförmig-fiederteilig, mit grossem Endabschnitt und lineal-länglichen, sparsam gezähnten Seitenabschnitten. Die Blüten sind weiss oder rötlich, gipfelständig und bilden eine zusammengesetzte Trugdolde. Sie sind geruchlos.

Die bewurzelten Rhizome wurden früher bei uns vielfach gesammelt und werden auch jetzt noch gelegentlich von der Landbevölkerung verwandt.

4) *V. celtica* L., ein hochalpines Pflänzchen, überall in den Alpen verbreitet, aber kaum unter 2000 m. herabsteigend. — Der bis 12 cm. hohe, feste Stengel trägt in den Stiel verschmälerte, länglich-lanzettliche ganzrandige Grundblätter und nur wenige lineale Stengelblättchen. Am Ende steht eine pyramidenförmige Blütenrispe. Die kleinen Blüten, innen grünlich-gelb, aussen purpurn, besitzen einen starken Wohlgeruch.

Die Wurzeln dieser Pflanze wurden von jeher ganz besonders geschätzt. Sie waren der *Nardus celtica* oder *Spica* der Alten. Aus ihnen gewann man das hochbewertete *Nardenöl*. Man stellte zwar die *Spica celtica* oder *Spica romana* neben die *Spica indica* oder *Spica nardi*, worunter man die Lavendel, *Lavandula officinalis* = *L. Spica* L. verstand. Jedoch war die Baldriannatur unserer Pflanze wohl bekannt, und *Plinius* bezeichnet z. B. *V. officinalis* als *Nardus gallica*. Die therapeutische Verwendung dieser Droge war eine ähnliche wie die des Baldrians, jedoch war die Hauptverwendung derselben ihre Benützung zur Herstellung von wohriechenden Essenzen und Extrakten. Für Parfümeriezwecke wird die Droge auch jetzt noch vielfach verwandt, namentlich im Orient, wohin über Triest jährlich grosse Mengen dieser in den Alpen gesammelten Wurzeln exportiert werden. Bei den Alpenbewohnern steht der *Speik* oder *Spik* auch heute noch als Heilmittel und wohl auch als Zaubermittel in hohem Ansehen.

Was nun die *Anatomie und Histologie* der als Drogen benützten unterirdischen Teile (Rhizome und Wurzeln) dieser Pflanzen anbetrifft, so will ich mich bei der Schilderung an die am einfachsten gebaute *V. celtica* anlehnen, von welcher auch die beigegebenen Figuren 1 bis 4 stammen. Die Bilder sind nach Schnitten an frischem Material angefertigt.

*V. celtica* besitzt ein einfaches unverzweigtes, schräg, aufwärts verlaufendes Rhizom von 6 bis 8 cm. Länge und 1 bis 1,5 cm. Dicke. Am oberen Ende trägt dasselbe im Frühjahr eine Knospe, aus der später die Grundblätter und dazwischen der oberirdische Stiel heraustreten. Darunter sitzen die Ansätze und Reste der vorjährigen Grundblätter. Seitwärts — und zwar besonders an der nach unten gerichteten Seite des schräg wachsenden Wurzelstockes — trägt derselbe einzelne mehrere cm. lange bis 1 mm.

dicke Wurzeln. Gewöhnlich besitzt jedes Rhizom 1 oder höchstens 2, dem anderen sehr zarten Wurzelchen gegenüber auffallend starke Wurzeln, welche senkrecht nach unten gerichtet sind und offenbar die hauptsächlichsten mechanischen und physiologischen Funktionen des ganzen Wurzelsystems zu erfüllen haben.

Auf dem Querschnitt zeigt eine solche Wurzel (Fig. 1 und 2) im Innern ein grosszelliges *Parenchym*, in welchem die *Gefässe* *G* eingeschlossen sind. Die jüngeren Wurzeln besitzen meist einen triarchen Bau; in älteren kann man auch pentarche Bündel finden.

Gegen die primäre Rinde ist das Markparenchym durch eine deutliche *Endodermis E*. abgegrenzt. Das nach aussen folgende *Rindenparenchym Rp.* besitzt wiederum ziemlich grosse Zellen mit zahlreichen Interstitien dazwischen. Unter der aus einer Zellschicht bestehenden verkorkten *Epidermis Ep.* verläuft ebenfalls in einer Zellreihe die *Hypodermis H.* mit regelmässig gebauten grossen Zellen. Zwischen die Zellen der Epidermis sind die einzelligen *Wurzelhaare* eingeschaltet.

Das *Rhizom* (Fig. 3 und 4) besitzt ein *Mark M* mit stark verdickten Wandungen. In ihm liegen radiär angeordnet die *Gefässbündel*, dazwischen die *Markstrahlen Mst.* welche sich nach aussen fächerförmig erweitern. Im Gefässbündel ist der nach innen zu gelegene *Gefässteil G* vom peripher gelegenen *Siebleil S* zu unterscheiden. Jeder Gefässteil besteht aus 4 bis 5, meist in 2 Reihen angeordneten Spiralgefässen mit stark verdickten Wänden. Ein *Cambium* war nicht zu differenzieren. Die Zellen der *Endodermis E* sind stark verkorkt. Es folgt nach aussen weiter das *Rindenparenchym Rp.* die grosszellige, regelmässig gebaute *Hypodermis H* mit nach aussen verdickten Zellwänden und die einreihige *Epidermis Ep* mit aufliegenden Borkenresten.

Derselbe histologische Bau findet sich bei den Wurzeln und Rhizomen der anderen untersuchten Valerianaarten, nur zeigen die stärkeren Rhizome von *V. officinalis* und *V. Phu* ausserhalb der Gefässbündel verlaufend eine deutliche *Cambiumschicht*. Auch sind bei ihnen die Zellen des Markparenchyms zu grösseren Hohlräumen eingeschmolzen, und alte Wurzelstöcke weisen auf dem Längsschnitt makroskopisch sichtbare Höhlungen im Innern auf, welche meist durch horizontal verlaufende Lamellen gefächert sind.

Von besonderem Interesse sind die *Zelleinschlüsse*. Solche krystallinischer Art sind bei keiner der untersuchten Arten zu beobachten. Es kommen nur in Frage: *Stärkeköerner*, *Oeltropfen* und ungeformte granulierte Massen.

Die *Stärkeköerner* sind bei allen 4 Arten im den Zellen des Rinden-

parenchyms und der Hypodermis sowie des Markparenchyms und der Siebteile massenhaft zu sehen. (Der Deutlichkeit der histologischen Struktur wegen sind die Stärkekörner sowie die anderen Zelleinschlüsse in den Figuren 1 bis 4 weggelassen.) Sie liegen meist zu mehreren zusammen und erreichen eine Grösse von 5 bis 10  $\mu$ ; einzelne Körner werden wohl noch grösser.

Die etwa 10  $\mu$  grossen *Oeltropfen* zeigen bei den verschiedenen untersuchten Valerianaarten eine verschiedene Anordnung. Bei *V. celtica* ist ihre Verbreitung die gleiche wie die der Stärkekörner, von denen sie sich durch ihren hellen Glanz, ihre Färbbarkeit mit Alkana und ihre Löslichkeit in Alkohol und Aether leicht unterscheiden. Sie treten besonders deutlich in Erscheinung, wenn die Stärkekörner durch Chloralhydrat zum Quellen und dadurch zum Verschwinden gebracht worden sind.

Im Gegensatz zu dieser Verteilung der Oeltropfen bei *V. celtica* ist bei den 3 anderen Valerianaarten das Vorkommen des Oeles ausschliesslich auf die einzellige Hypodermissschicht beschränkt. In dieser sieht man in einzelnen Zellen die grossen Oeltropfen — meist einzeln — liegen. Es ist von verschiedenen Autoren angegeben, dass die ölführenden Zellen der Hypodermis von *V. officinalis* durch ihre Struktur besonders ausgezeichnet wären, und TSCHIRCH und OESTERLE<sup>(1)</sup> bilden auch derartige Zellen ab, welche im Querschnitt eigenartige Wandverdickungen oder granulierten Einschnitte aufweisen. Ich habe wohl derartig geformte Zellen sowohl bei *V. officinalis* wie bei *V. Phu* in der Hypodermis ebenfalls gesehen, jedoch vermag ich nicht zu sagen, das gerade diese Zellen es wären, welche die Oeltropfen enthalten. Jedenfalls sieht man in Querschnitten häufig Oeltropfen in Zellen, welche keine derartig granulierten oder verdickten Wände besitzen.

Dagegen weisen die ölführenden Hypodermiszellen bei *V. dioica* einen deutlichen Unterschied in Bau und Struktur gegenüber den anderen Zellen auf. Besonders in Tangentialschnitten, wie ein solcher in Fig. 5 wiedergegeben ist, sieht man deutlich die grossen, langgestreckten, stark granulierten Zellen mit dem Oeltropfen darin sich von den anderen kleineren, weniger granulierten Hypodermiszellen abheben.

Es sei hierbei bemerkt, dass Granulationen, ungeformte körnige Massen gerade bei *V. dioica* in den Zellen des Rindenteiles nicht selten sind.

Wir haben also einen prinzipiellen Unterschied in der Verteilung des

---

(1) TSCHIRCH und OESTERLE: *Anatomischer Atlas der Pharmakognosie und Nahrungsmittelkunde*. — Leipzig, 1900.

Oeles bei *V. celtica* auf der einen und den 3 anderen Valerianaarten auf der anderen Seite. Der Grund hierfür dürfte vielleicht in den biologischen Verhältnissen dieser Pflanzen zu suchen sein.

Man darf wohl annehmen, dass die ätherischen Oele in den Wurzeln von Pflanzen die Aufgabe haben diese Organe vor Frass und Beschädigung durch in der Erde lebende Insekten, Schnecken u. a. sowie durch ihre desinfizierenden Eigenschaften vor dem Eindringen von Bakterien zu schützen. Daher sehen wir das Oel bei den 3 Valerianaarten gerade in der unmittelbar unter der deckenden Epidermis liegenden Zellschicht. Die Wurzel und Rhizome dieser Pflanzen werden also von einem Oelmantel umgeben und so geschützt.

Viel ausgiebiger ist der Schutz des ätherischen Oeles bei *V. celtica*. Bei dieser Pflanze sind die sämtlichen Gewebe von Wurzel und Rhizom durchsetzt von öltragenden Zellen, gewissermassen von Oel durchtränkt. Die zarten Gebilde dieser Pflanze bedürfen aber auch eines recht ergiebigen Schutzes. Die einzelne Pflanze wird, worauf oben schon hingewiesen wurde, immer nur von ein oder zwei vom Rhizom senkrecht nach unten wachsenden, dünnen Wurzeln mit Nährstoffen versorgt und im Erdreich festgehalten. Dabei wächst sie als hochalpine Pflanze auf steinigem Untergrund und schiebt ihre Wurzelchen zwischen Ritzen und Spalten der Steine nach unten. Sie ist daher bei den häufigen Verschiebungen des Bodens nach Regengüssen, bei Stürmen, Schneeschmelze u. a. oft Verletzungen ihrer Wurzelteile durch die vorbeischiebenden Steine ausgesetzt und erleidet dabei leicht Verluste an ihrer oberflächlichen Zellschichten. Besässen nur diese Schichten wie bei den anderen Valerianaarten das schützende Oel, so wäre eine solche oberflächlich verletzte Wurzel oder dünnes Rhizom Schädlingen ausgesetzt und dadurch die ganze nur auf wenige Wurzeln als Nahrungsleiter und Stütze angewiesene Pflanze gefährdet.

Ganz anders liegen die Verhältnisse bei den 3 anderen untersuchten Valerianaarten. Diese wachsen in der Ebene oder niederem Gebirgsland auf lockerem Wiesen- oder Waldboden, sind also an ihren Wurzeln nicht so leicht mechanischen Verletzungen ausgesetzt wie *V. celtica*. Es wird daher im Allgemeinen der Schutz der mantelförmigen Oelschicht genügen. Ausserdem verfügt bei diesen Arten jede einzelne Pflanze über ein viel grösseres Wurzelsystem, welches ihr von allen Seiten Nahrung zuführt und Halt gewährt, sodass es noch keine Gefahr für die ganze Pflanze bedeutet, wenn wirklich die eine oder andere Wurzel oder auch ein Stück des Rhizoms zu Grunde geht.

Wir sehen aber auch bei diesen drei Arten Unterschiede im Bau des Wurzelsystems, welche wir vielleicht in Zusammenhang bringen dürfen mit einem grösseren oder geringeren Gehalt an ätherischem Oel.

In allen Fällen handelt es sich um ein gegliedertes Rhizom, welches mit sehr zahlreichen Wurzeln besetzt ist. Man kann aber zwei Arten verschiedener Formen von Rhizomen unterscheiden. Entweder besitzen die Pflanzen — wenigstens in der ursprünglichen Anlage — einen verzweigten Wurzelstock, oder sie haben ein Wurzelsystem mit Ausläufern. Im letzteren Falle entsendet ein als Zentralknollen oder Zentralwurzelstock figurierender Speicherspross, dessen zugehörige Basalregion abstirbt, nach verschiedenen Seiten Ausläufer. Diese Ausläufer verdicken sich an ihrer Spitze knollenartig und bilden auf diese Weise Nebenkollen oder Nebenwurzelstöcke, die ihrerseits wieder Ausläufer entsenden. So entsteht ein weitverzweigtes, im Boden sich oft weithin erstreckendes Wurzelgeflecht.

Diese beiden Typen im Bau des Wurzelstockes finden wir bei den untersuchten Baldrianarten, und zwar besitzen *V. sambucifolia* Mikan und *V. dioica* L. stets Rhizome mit Ausläufern, *V. Phu* L. immer nur einen verzweigten Wurzelstock ohne Ausläufer, und bei *V. officinalis* L. kommen beide Typen vor. Und zwar scheint es, als ob die grössere oben als  $\alpha$ ) *altissima* Mikan bezeichnete Form regelmässig Ausläufer triebe, die zweite, an trockneren Standorten wachsende Form :  $\beta$ ) *angustifolia* TAUSCH = *V. minor* KOCH (= *V. Mikanii*?) jedoch einen verzweigten Wurzelstock besitzt, aber keine Ausläufer treibt.

Die Vermutung liegt nahe, dass die Verschiedenheiten in der Form des Rhizoms abhängig sind vom Standort der Pflanze. Die in feuchten Gebüschern und auf feuchten Wiesen, also in sehr lockerem, nassen Boden wachsenden Arten *V. sambucifolia* und *V. dioica* haben ein lockeres, durch Ausläufer weitverzweigtes Wurzelgeflecht, ebenso wie man bei Bäumen, die an feuchten Standorten, z. B. an Flussufern oder auf morastigem Grunde wachsen, keine tiefgehenden Pfahlwurzeln findet, sondern nur ein oberflächlich sich ausbreitendes Wurzelsystem. Der Grund hierfür liegt bekanntlich einerseits in den Verhältnissen der Ernährung, andererseits in den bei den verschiedenen Standorten verschiedenen Anforderungen, welche an die Wurzel gestellt werden.

Eine von den Pflanzenphysiologen festgestellte Tatsache ist es ferner, dass die Sekretbildungen in der Pflanze, namentlich bei Produktion der riechenden ätherischen Oele bei weitem intensiver vor sich gehen bei Pflanzen an einem trockenen, sonnigen Standort als im tiefen Waldeschatten oder in feuchten Lagen. Man könnte daher wohl auf die Ver-

mutung kommen, dass auch beim Baldrian diejenigen Formen besonders reich an Oel seien, welche einen sonnigen, trockenen Standort bevorzugen. Betrachten wir von diesem Gesichtspunkt aus die Unterarten der *V. officinalis*, so würde die zweite im Wuchse zartere Form die vermutlich öereichere sein. Es ist dies die Form ohne Wurzeläusläufer.

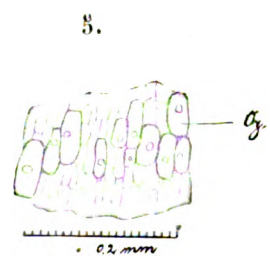
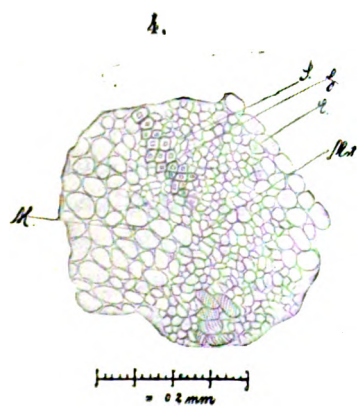
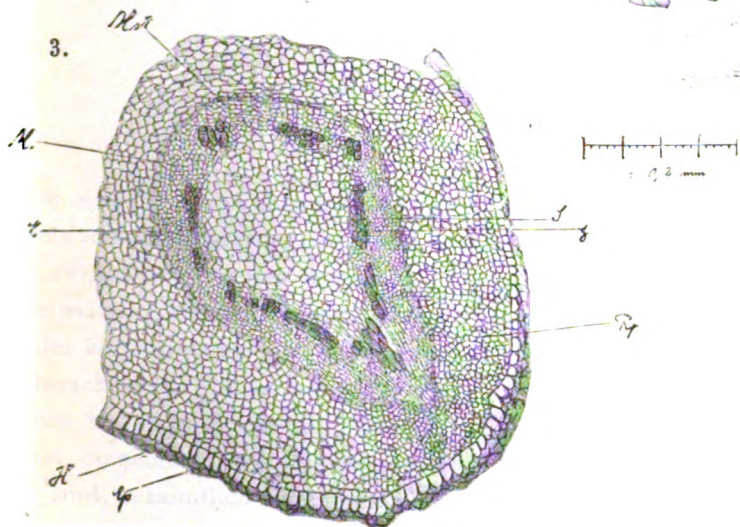
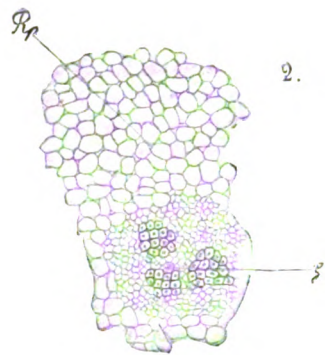
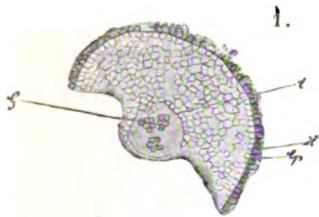
Das deutsche Arzneibuch macht keinen Unterschied zwischen diesen beiden Formen. Es giebt an : « Seitlich trägt es (scil. das Rhizom) kurze beblätterte Zweige oder Reste von Ausläufern », lässt also die Wurzelstöcke beider Formen zu. Auch in den verschiedenen Kommentaren und pharmakognostischen Lehrbüchern wird auf diese Unterscheidung keine Rücksicht genommen. Meist wird nur das Ausläufer treibende Rhizom beschrieben. In einem viel gebrauchten Handbuche ist sogar zur Unterscheidung gegenüber dem Wurzelstock von *V. Phu* angegeben, dass die Rhizomstücke nur auf einer Seite mit Wurzeln besetzt seien, während naturgemäss auch Rhizomzweige eines Wurzelstockes der ausläuferfreien Form von *V. officinalis* dasselbe Verhalten zeigen müssen.

Die Erfahrung scheint aber ergeben zu haben, dass in der Wertigkeit ein Unterschied zwischen diesen beiden Formen von *V. officinalis* besteht. Als die beste deutsche Art gilt die Harzer Droge, welche von einer im Gebirge und zwar an trockenen, sonnigen Stellen gezogenen Pflanze stammt, und über die Stammpflanze des Baldrians aus Derbyshire haben DRABBLE und UPSHER SMITH<sup>(1)</sup> kürzlich Mitteilungen gemacht. Danach ist dieselbe ausschliesslich *V. Mikanii Syme*. Dieselbe soll nach diesen Autoren vorwiegend auf Kalkboden wachsen.

Nach diesen Ueberlegungen dürfte es empfehlenswert erscheinen zu untersuchen, ob tatsächlich, wie ich vermute, die ausläuferlose Form der *V. officinalis* die öereichere sei und ob die Verschiedenheiten in dem Bau des Rhizomes und des Oelgehaltes bei den verschiedenen Formen sich in der Züchtung als konstante Merkmale erweisen. Gerade in Deutschland, wo die Verwendung nur der kultivierten Pflanzen gestattet ist, wäre es äusserst wünschenswert, wenn eine bestimmte in der Kultur beständige Form bezeichnet werden könnte, die auch besonders reich an ätherischem Oele ist.

*Jena, im Juli 1905.*

(1) DRABBLE und UPSHER SMITH : Pharm. Journ., 1905, S. 701.







AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN LABORATORIUM DES KAISERLICHEN  
GESUNDHEITSAMTS IN BERLIN.

## Zur Kenntnis der Ausscheidung der Borsäure

*Nebst einem Anhang : Borsäureliteratur*

VON

Dr E. ROST,

Regierungsrat und Privatdozent.

Für eine Reihe von chemischen Stoffen ist durch neuere Versuche die Kenntnis von den *Wegen*, der *Grösse* und der *Schnelligkeit* ihrer Ausscheidung nicht unwesentlich erweitert worden.

Bei weitem nicht immer ist die *Niere* das Organ, welches die Abscheidung der körperfremden oder schon normalerweise vorkommenden, aber im Ueberschuss im Blut kreisenden Stoffe besorgt. So erfolgt die Abscheidung von Morphin, Eisen- und Strontiumsalzen, wenn sie unmittelbar in das Blut eingebracht werden oder vom Unterhautzellgewebe dorthin gelangt sind, bekanntlich vorzugsweise in den *Magen* und *Darm*, und bei Vergiftungen mit Quecksilber-, Blei- und Wismutsalzen ist eine Elimination in den Verdauungsschlauch hinein festgestellt, wobei Mund-, Magen-, Dünndarm- und Dickdarmschleimhaut sich den verschiedenen Verbindungen gegenüber verschieden verhalten<sup>(1)</sup>. Auch sonst hat sich für viele Stoffe eine Ausscheidung in den Magen und Darm hinein experimentell am Menschen oder am Tier auffinden lassen, wobei aber nur in den wenigsten Fällen erwiesen ist, ob diesen Befunden mehr als eine rein wissenschaftliche Bedeutung zukommt<sup>(1)</sup>.

Auch einen Uebergang von chemischen Stoffen in den *Schweiss*<sup>(1)</sup>, in den *Speichel*<sup>(1)</sup> und in die *Milch*<sup>(1)</sup> hat man beobachtet und auf letzterem Wege sogar eine medikamentös zu verwertende Jod- oder Quecksilbermilch durch Verfütterung von Jod- oder Quecksilberverbindungen an

---

(1) Vergl. hierzu u. a. meinen Aufsatz in « Die Deutsche Klinik am Eingang des XX. Jahrhunderts » : *Ueber die Ausscheidung von Arzneimitteln aus dem Organismus*. Bd. I, 1902, p. 172.

Kühe und Ziegen zu erzielen versucht<sup>(1)</sup>. Da es bei Eingabe einiger Stoffe gelungen war, Spuren derselben im Schweiß wiederzufinden, hat man gehofft, durch Schwitzkuren und dergl. diese Abgabe auf dem Wege der Haut steigern zu können. Diese Erwartungen haben sich aber nicht erfüllt. Wenn man — noch dazu mit Proben, die ausserordentlich geringe Mengen eines Stoffes nachzuweisen gestatten — aus dem positiven Ausfall solcher Reaktionen auf eine unter den gewöhnlichen Lebensbedingungen schon stattfindende, durch ein gesteigertes Schwitzen sich aber steigern lassende nennenswerte Abscheidung durch die Haut schliesst, so fehlen für diese Folgerungen die sicheren Voraussetzungen. Die richtige Beurteilung dieser Verhältnisse basiert auf der ziffernmässig erbrachten Grösse der Ausscheidung<sup>(2)</sup>.

Es ist eben der Befund, dass in der einen oder anderen Abscheidung des Körpers sich chemische Stoffe vorfinden, an sich von geringer Bedeutung; diese Tatsache gewinnt erst an Wert, wenn durch quantitative Versuche erwiesen wird, wieviel von der eingeführten Menge und in welchem Zeitraum auf diesem Wege den Organismus verlässt.

Es liegen ferner Beobachtungen vor, dass die Elimination von Stoffen an einer und derselben Stelle zu den verschiedenen Zeiten wechselnd (intermittierende Bleiausscheidung in den Darm) verlaufen kann und dass bereits bestehende *Erkrankungen* der betr. *Ausscheidungsorgane* auf die Grösse und Schnelligkeit der Elimination verzögernd einwirken, wie die Ausscheidung der Borsäure bei parenchymatös erkrankten Nieren langsamer von statten gehen soll als bei gesunden<sup>(3)</sup>. Ist aber ein Stoff wie die Salizylsäure fähig, die Ausscheidungsorgane zu schädigen und krank zu machen, so kann der Stoff seinerseits die Ursache werden, dass er schliesslich bei längerem Gebrauch langsamer als im Anfang aus dem Körper abgestossen wird. Während aber für die Salizylsäure und für vergiftende Mengen von Quecksilber- und Wismutverbindungen, die unter die Haut, auf grössere Wundflächen usw. gebracht werden, eine solche Schädigung

---

(1) Vergl. hierzu u. a. meinen Aufsatz in « Die Deutsche Klinik am Eingang des XX. Jahrhunderts »: *Ueber die Ausscheidung von Arzneimitteln aus dem Organismus*. Bd. I, 1902, p. 172.

(2) Neuerdings ist auch mit der Möglichkeit eines Uebergangs chemischer Stoffe, so des Methylalkohols, in die *Tränen* gerechnet worden. R. HUNT: *The toxicity of methyl-alkohol*. Johns Hopkins Hospital Bulletin. Vol. XIII, 1902, No 137.

(3) Vergl. hierzu JENNY: *Ueber die Beeinflussung der Jodkaliumausscheidung durch Diuretica nebst Untersuchungen über die Ausscheidung bei Nephritikern*. (Unter Heffter.) Diss. Bern. 1904.

der Ausscheidungsstätten als feststehend angenommen und durch den Uebertritt beträchtlicher Mengen dieser Stoffe in den Harn bzw. Dickdarm (und Mund) bewiesen werden kann, erscheint es nicht ausreichend, z. B. in einer bei Antipyringegebrauch entstandenen Hautblase Antipyrin qualitativ nachgewiesen zu haben, um die Schädigung der Haut in ursächlichen Zusammenhang mit dem Durchtritt von Antipyrin durch dieselbe zu bringen. Die neueren Erfahrungen über die Grösse der Ausscheidung einiger chemischer Stoffe z. B. des Jods durch die Haut lassen solche Schlüsse als nicht genügend gestützt erscheinen, worauf bei Besprechung der im gleichen Sinn ausgefallenen Versuche, Borsäure im Schweiss nachzuweisen, einzugehen sein wird.

Auch liegt ein reiches Beobachtungsmaterial über die Beeinflussung der Grösse und des zeitlichen Ablaufs der Ausscheidung chemischer Stoffe mit dem Harn und anderen Exkreten durch *verschiedene physiologische Verhältnisse* (Plethora, Diurese usw.) oder *krankhafte Zustände* (Schilddrüsenerkrankungen usw.) vor.

Für die Ermöglichung eines Einblicks in die Ausscheidungsverhältnisse und damit in die Schicksale eines in den Organismus eingeführten chemischen Stoffes erwächst also als erste Aufgabe die Notwendigkeit der Feststellung, ob die Gesamtmenge eines in den Magen eingeführten Stoffes in dem Harn, unverändert oder in Form von Umwandlungsprodukten, wiederzufinden ist. Eventuell ist zur Beantwortung dieser Frage eine länger fortgesetzte Beobachtungszeit als die üblichen 1 oder 2 Tage erforderlich. Dann sind die übrigen Ausscheidungen des Körpers auf ihre etwaige Beteiligung an der Entfernung eingeführter Stoffe aus dem Organismus zu untersuchen und ihr Anteil an der Elimination ebenfalls ziffernmässig festzustellen. Nach mancherlei Richtung hin wird es auch von Wert sein zu wissen, ob durch Abänderung äusserer Bedingungen, z. B. vergrösserte Harnbildung infolge reichlichen Wassertrinkens oder Einnahme harn-treibender Mittel, die Grösse und die Schnelligkeit der Ausscheidung mit dem Harn sich willkürlich verändern lässt.

Was im besonderen die **Borsäure** und den **Borax** anlangt, so sind die verschiedenen in Betracht kommenden Ausscheidungsmöglichkeiten seit der grundlegenden Untersuchung BINSWANGERS (1846) (2), der in exakter Weise auch die Frage der Ausscheidung an sich selbst bearbeitete, mannigfach untersucht worden. Abgesehen von JAY (107), der die Elimination der Borsäure im Harn verfolgte, waren aber bis zum Jahre 1902, als die im pharmakologischen Laboratorium des Kaiserl. Gesundheitsamts aus-

geführten, einen Teil der pharmakologischen Untersuchung über die Wirkungen der Borsäure und des Borax (23-26) darstellenden Ausscheidungsversuche von *mir* (24, 109) und SONNTAG (110) veröffentlicht wurden, quantitative Versuche nicht angestellt worden. Ueber diese *nach verschiedenen Richtungen hin neuerdings erweiterten* Untersuchungen soll im Zusammenhang mit der Besprechung der neueren einschlägigen Literatur [WILEY (33)] nachstehend berichtet werden.

Die Versuche I—III sind bereits in den Arbeiten aus dem Kais. Gesundheitsamt (24, 120) veröffentlicht, die Versuche IV—XI teilweise im Arch. f. Anat. u. Physiol., Physiol. Abteilg 1903 (109). Die Versuche XII—XX sind im Jahre 1905 angestellt worden.

Bei der Ausführung dieser Versuche bin ich wiederum aufs dankenswerteste durch Herrn Dr G. SONNTAG unterstützt worden.

Schon BINSWANGER (1846) (2) hat im Harn bei Selbstversuchen und im Harn von Kranken den Beginn und das Ende der Ausscheidung der eingeführten Borsäure durch Prüfung mit der grünbrennenden Borsäure-äthylesterflamme festgestellt und überdies die Borsäure aus dem Harn in glänzenden, weissen, schuppigen Blättchen wiedergewonnen. Später hat JAY (1897) (107) unter Anwendung eines im wesentlichen auf der Destillation der Borsäure mit Methylalkohol beruhenden Verfahrens die Borsäure im Harn quantitativ zu bestimmen gesucht. Neuerdings hat WILEY (1904) (33) bei einer grösseren Zahl von Personen, die täglich eine bestimmte Menge Borsäure oder Borax einnahmen, Borsäure zahlenmässig im Harn ermittelt. Die dabei angewendete Methode ist diejenige von THOMPSON (Suttons Volumetric Analysis, 8. Aufl., S. 98), über die ich Einzelheiten nicht habe finden können. (Vergl. den Schluss der Abhandl.)

Die eigenen Versuche über die Ausscheidung der Borsäure beim Menschen wurden zur Beantwortung folgender Fragen angestellt :

1. *Welche Mengen der in einmaliger Dosis eingeführten Borsäure scheidet der Organismus mit dem Harn aus und in welchem Zeitraum entledigt er sich derselben?*

*Ist die Borsäure mit dem Harn ausspülbar?*

2. *Wie verläuft die Ausscheidung im Harn, wenn Borsäure wiederholt aufgenommen wird?*

3. *Beteiligen sich noch andere Ausfuhrstätten bei der Ausscheidung der Borsäure aus dem Organismus?*

A) *Wird Borsäure auf die Magendarmschleimhaut abgeschieden?*

B) *Tritt Borsäure in den Speichel über?*

C) *Tritt Borsäure in die Milch über?*

D) *Tritt Borsäure in den Schweiss über?*

*Methodik* : Bezüglich der für die quantitative Bestimmung der Borsäure in wässrigen Lösungen, Lebensmitteln usw. zur Verfügung stehenden Methoden, kann auf die soeben erschienene kritische Zusammenstellung K. WINDISCHS(1) verwiesen werden. In den nunmehr zu beschreibenden Versuchen wurde die Borsäure durch *Titration* bestimmt und zwar in der phosphorsäurefrei gemachten Aschelösung. Nachdem POLENSKE (136) durch ausgedehnte Versuche festgestellt hatte, dass das Titrationsverfahren der Borsäure mit Natronlauge in Gegenwart von Mannit (als einem der neutral reagierenden mehrwertigen Alkohole, welche eine Boraxlösung sauer machen und einer Borsäurelösung eine stärkere Azidität verleihen, sie aktivieren) für die Bestimmung der dem Fleisch beim Konservieren zugesetzten Borsäure brauchbar ist, konnte die Anwendbarkeit dieses Verfahrens für die Ermittlung der Borsäure im Harn durch systematische Versuche an Harn, dem Borsäure in bekannter Menge zugesetzt war, und an borsäurefreiem Harn erwiesen werden.

5 solche Versuche mit Harn, dem Borsäure(2) zugesetzt worden war, ergaben :

	I.	II.	III.	IV.	V.
Verwendete Harnmenge. . . . .	1000 c.c.	1000 c.c.	1000 c.c.	100 c.c.	100 c.c.
Borsäure zugesetzt . . . . .	1,000 gr.	1,000 gr.	1,000 gr.	0,100 gr.	0,050 gr.
Borsäure gefunden . . . . .	0,995 gr.	0,994 gr.	1,005 gr.	0,099 gr.	0,0512 gr.

Weiter wurde ein nach Einnahme von 2 gr. Borsäure in 8 Stunden gelassener Harn verarbeitet. Der Harn wurde in 2 gleiche Teile geteilt, worauf dem einen 0,5 gr. Borsäure zugesetzt wurden. Auch diese zu borsäurehaltigem Harn noch obendrein zugesetzte Borsäure liess sich ohne Verlust wiederfinden :

DIE VERWENDETE HARNMENGE NACH BORSÄURE-EINNAHME  
WIRD AUF 1/2 L. AUFGEFÜLLT.

Borsäure ausserdem zugesetzt	—	0,500 gr.
Borsäure gefunden . . . . .	0,294 gr.	0,794 gr.
Von der zugesetzten Borsäure wieder gefunden . . . . .	—	0,500 gr.

(1) K. WINDISCH : *Die Bestimmung der Borsäure*. Zeitschr. f. Untersuch. d. Nahrungs- und Genussmittel. 1905, Band 9, Seite 641.

(2) Für sämtliche Versuche dieser Abhandlung kam ein und dasselbe Präparat einer mehrfach umkristallisierten Borsäure zur Verwendung.

Versuche mit *borsäurefreiem Harn* ergaben, dass in der phosphorsäurefrei gemachten Aschelösung von je 100 c.c. von verschiedenen Harnen, die in gleicher Weise hergestellt war, 0,05, 0,15 und 0,20 c.c. Natronlauge<sup>(1)</sup> verbraucht wurden. Hierdurch sind die Grenzen für die Genauigkeit gezogen; eine Korrektur anzubringen empfahl sich nicht, noch war sie erforderlich. Bei den zu beschreibenden Versuchen am Menschen, bei denen das allmähliche Abklingen der Borsäureausscheidung verfolgt wurde und wobei grosse Mengen Harn verarbeitet werden mussten, wurden diejenigen Harnmengen, die 2 c.c. oder weniger Natronlauge verbrauchten, für die Berechnung nicht mehr berücksichtigt.

Aus diesen Vorversuchen, die neuerdings mit demselben Ergebnis wiederholt wurden, konnte gefolgert werden, dass « die einem Harn zugesetzte Borsäure so genau wie in wässriger Lösung bestimmt werden kann<sup>(2)</sup> ».

Der *Gang der Analyse* war folgender :

Der Harn wird in der Regel in der *Gesamtmenge*, nur bei Tagesharnen, die soviel Borsäure enthielten, dass *einmal* in den angesäuerten Harn eingetauchtes Curcumapapier nach dem Trocknen eine intensive Rotfärbung zeigte, in *Teilmengen* von mindestens 300 c.c., *stets aber in 2 Parallelversuchen*, bei alkalischer Reaktion eingedampft und verascht. Die mit heissem Wasser hergestellte Aschenlösung wird zur Entfernung der Phosphorsäure mit Salzsäure angesäuert, mit Eisenchloridlösung im Ueberschuss versetzt, bis zum Sieden erhitzt, mit Natronlauge neutralisiert, schnell abgekühlt, auf ein bestimmtes Volumen aufgefüllt und rasch filtriert. Von der filtrierten phosphorsäurefreien Flüssigkeit werden *Teile*<sup>(3)</sup> wiederum in Parallelversuchen, zur Entfernung der Kohlensäure mit Salzsäure im Erlenmeyerkölbchen angesäuert und mit aufgesetztem Steigrohr 10 Minuten lang gekocht. Nach dem schnellen Abkühlen erfolgte zur Ermöglichung des Titrierens der Borsäure die vorherige Neutralisierung der Salzsäure durch Natronlauge anfänglich unter Verwendung von Methylorange als Indikator, später zweckmässiger und bequemer nach JONES (135) durch Kaliumjodid und Kaliumjodat, wodurch die Säuren vollständig neutralisiert werden unter Abscheidung von Jod, das durch

---

(1) 1 c.c. Natronlauge entsprach hier wie überhaupt im ersten Teil der Versuche 0,00605 gr. Borsäure.

(2) SONNTAG (110), p. 119.

(3) Die Teilmengen wurden umso grösser gewählt, je geringer die Borsäuremengen im Harn waren, so dass jedesmal eine möglichstgrosse Anzahl c.c. Natronlauge verbraucht wurde.

Zusatz von Natriumthiosulfatlösung gebunden wird. Die nunmehr neutrale (ungefärbte) Flüssigkeit wird unter Verwendung von Phenolphthaleïn als Indikator mit einer durch Baryt kohlenäurefrei gemachten Natronlauge bis zum deutlichen Umschlag in Rot titriert und zwar unter allmählichem Zusatz von 4—5g Mannit. Der Eintritt der bleibenden Rotfärbung erfolgt scharf. Als Endergebnis wird das Mittel aus den zwei Paralleluntersuchungen mit je 2 Titrierungen, die untereinander übereinstimmen müssen, genommen. Ist die Ausfällung der Phosphorsäure nicht völlig gelungen, so dass noch mit Ammoniummolybdatlösung schnell eine gelbe Färbung oder Fällung hervorrufende Mengen von Phosphorsäure vorhanden sind, so wird die Fällung im Filtrat wiederholt, wie in den Versuchen I, II und III (s. vorher), was ohne Verlust an Borsäure geschehen kann.

Die Vorteile der Neutralisierung mit Kaliumjodid und Kaliumjodat bestehen darin, dass diese sehr schnell und sicher auszuführen ist, indem man einfach eine ausreichende Menge einer gesättigten Kaliumjodatlösung, die 10 % Kaliumjodid enthält, zusetzt und dann soviel Natriumthiosulfatlösung zufließen lässt, bis die Flüssigkeit farblos ist, ferner dass ein besonderer Indikator (Methylorange) nicht notwendig ist, was insofern einen Fehler ausmachen kann, als bei Gegenwart von Phosphorsäure die gegen Methylorange neutrale Lösung — da die Reaktion der Phosphate gegen Methylorange und Phenolphthaleïn verschieden ist, — sich gegen Phenolphthaleïn noch sauer verhält, so dass ein zu hoher Wert für Borsäure sich ergeben würde, und endlich, dass durch Vermeidung des Methyloranges die Titrierung nicht in einer gelblich gefärbten, sondern in einer ungefärbten Lösung erfolgt, in der der Umschlag in Rot sich viel schärfer vollzieht. (Ueber die Anwendung desselben Indikators (Phenolphthaleïn) vor und nach dem Zusatz von Mannit vergl. WINDISCH (138) S. 659.)

1. Welche Mengen der in einmaliger Dosis eingeführten Borsäure scheidet der Organismus mit dem Harn aus und in welchem Zeitraum entledigt er sich derselben?

Eine einmalige Menge von 3 gr. Borsäure wurde von 3 verschiedenen Personen in folgender Weise ausgeschieden :

VERS. No	BEOBACHTUNGSZEIT	BORSÄURE IM HARN AUSGESCHIEDEN	
		in gr.	in Prozenten der eingeführten Mengen
I.	77 Stunden	2,679	89,30
II.	96 »	2,931	97,7
III.	108 »	3,048	101,59

Hieraus ergibt sich, dass abgesehen vom Versuch I an S., der orientierend war und deshalb nur auf 77 Stunden ausgedehnt wurde, praktisch

gesprochen, die gesamte dem Körper zugeführte Menge Borsäure im Harn wieder gefunden wurde. Wenn auch diesen durch Summation von mehr als 20 Einzelwerten entstandenen Zahlen nicht eine absolute Sicherheit zukommt, so kann doch als sicher hieraus entnommen werden, dass die Ausscheidung der innerlich genommenen Borsäure jedenfalls ohne nennenswerten Verlust mit dem Harn erfolgte.

Im einzelnen verliefen diese Versuche folgendermassen :

STUNDEN	VERSUCH I. (S.)			VERSUCH II. (R.)			VERSUCH III. (W.)								
	HARN- MENGE in c.c.	BORSÄURE		HARN- MENGE in c.c.	BORSÄURE		HARN- MENGE in c.c.	BORSÄURE							
		in gr.	Prozent der eingeführten Menge		in gr.	Prozent der eingeführten Menge		in gr.	Prozent der eingeführten Menge						
1	—	1,229	40,97%	50	0,055	1,83%	63	0,127	4,23%						
2	—			85	0,202	6,73	78	0,192	6,40						
3	—			115	0,278	9,27	100	0,185	6,17						
4	—			150	0,225	7,50	76	0,130	4,33						
5	—			180	10,67	0,320	70	0,125	4,17						
6	—									86	0,150	5,00			
7	—									44	0,088	2,93			
8	—									102	0,240	8,00			
9	—									330	0,404	13,47	55	0,101	3,37
10	—														
11	—			108	0,188	6,27									
12	—						1—12	—	1,229	40,97	1012	1,724	57,47	786	1,475
13—14	—	0,606	20,20	285	0,263	8,77	—	0,191	6,37						
15—16	—						138	0,210	7,00						
17—24	—						260	0,291	9,70	—	0,305	10,17			
13—24	—	0,606	20,20	545	0,554	18,47	—	0,706	23,53						
während d. 1. Tages	—	1,835	61,17	1557	2,278	75,93	—	2,181	72,70						
25—36	—	0,481	16,03	—	0,303	10,10	—	0,167	5,57						
37—48	—	0,169	5,63	—	0,131	4,37	—	0,212	7,07						
während d. 2. Tages	—	0,650	21,67	—	0,434	14,47	—	0,379	12,63						
49—60	—	0,108	3,60	—	[0,090]	[3,00]	—	0,146	4,87						
61—72	—	0,063	2,10	—	0,067	2,23	—	0,131	4,37						
während d. 3. Tages	—	0,171	5,70	—	0,157	5,23	—	0,277	9,23						
73—77	—	0,023	0,77	Stunden 73—84	0,038	1,27	Stunden 73—84	0,122	4,07						
—	—	—	—	85—96	0,024	0,80	85—86	0,055	1,83						
—	—	—	—	während d. 4. Tages	0,062	2,07	während d. 4. Tages	0,177	5,90						
—	—	—	—	—	—	—	97—108	0,034	1,13						



Die mit dem Morgenkaffee genommene Borsäure (3 gr.) war nach 12 Stunden bei S. zu 40,97 Prozent, bei R. zu 57,47 Prozent und bei W. zu 49,17 Prozent, d. h. etwa zur Hälfte, aus dem Körper heraus. Zur Abscheidung der anderen Hälfte brauchte der Körper — soweit sich dies ziffernmässig verfolgen liess — die 7- bis 8 fache Zeit.

Von dieser einmaligen Gabe von 3 gr. waren ausgeschieden :

	Vers. I (S) in gr.	Vers. II (R) in gr.	Vers. III (W) in gr.	Vers. IV (W) in gr.	Vers. V (W) in gr.	Vers. VI (W) in gr.	Vers. VII (R) in gr.	Vers. VIII (W) in gr.
Nach 12 St.	1,229	1,724	1,475	1,548	1,438	1,496	1,729	1,444
» 24 »	1,835	2,278	2,181	2,153	2,065	2,088	—	—
» 48 »	2,485	2,712	2,560	2,657	—	—	—	—
» 72 »	2,656	2,869	2,837	—	—	—	—	—
» 96 »	—	2,931	3,014	—	—	—	—	—
» 108 »	—	—	3,048	—	—	—	—	—

wobei die Ergebnisse der Versuche IV. bis VIII. hier angefügt sind.

Stellt man die Werte für die in den einzelnen Stunden ausgeschiedenen Mengen Borsäure graphisch dar (der Abhandlung SONNTAGS (S. 122 und 123)<sup>(1)</sup> entnommen), so ergibt sich :

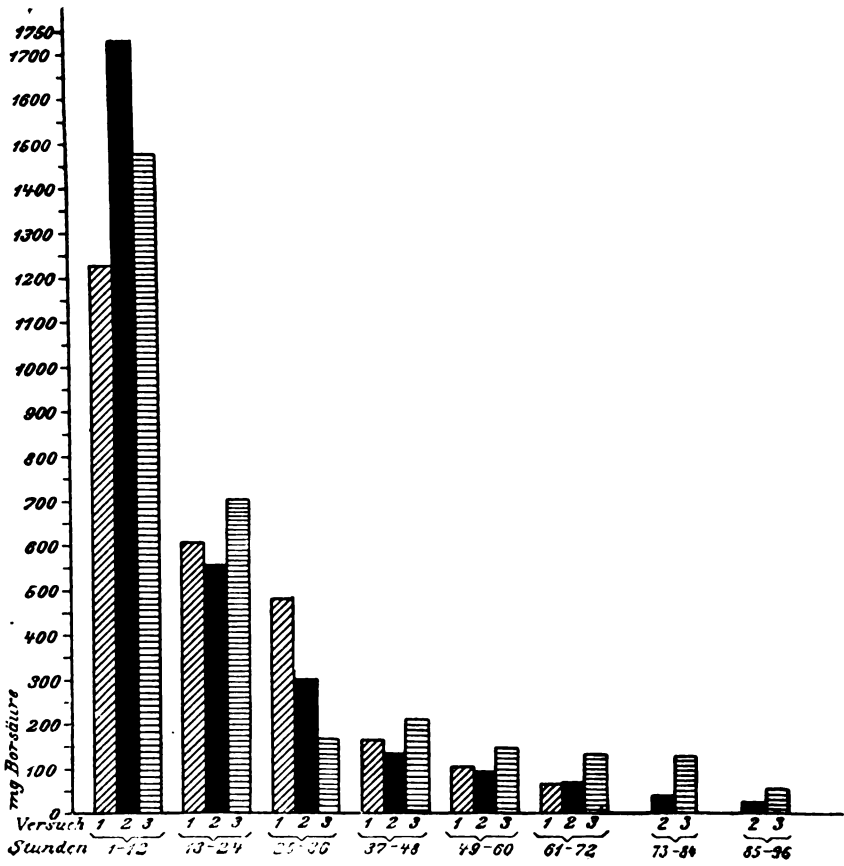
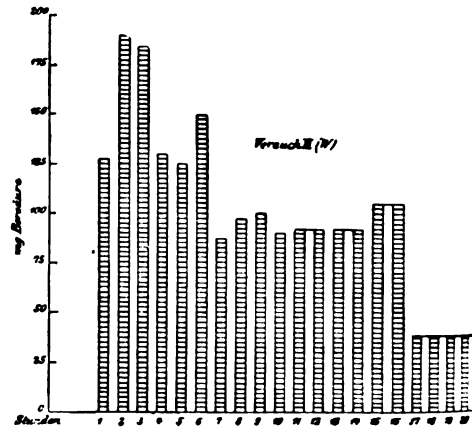
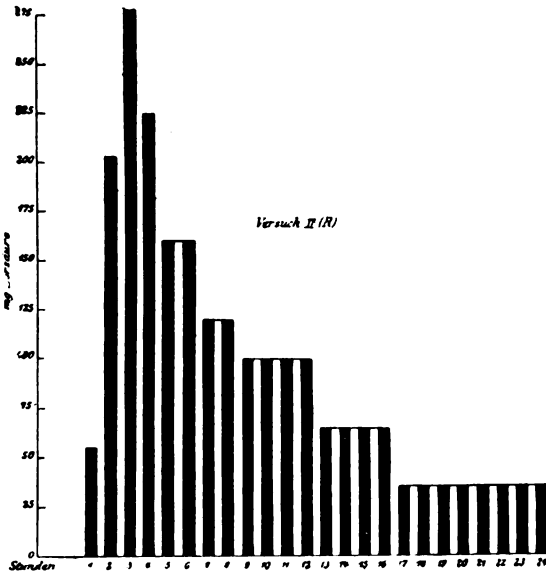
Die Kurve stieg bei R. von einem niedrigen Wert in der ersten Stunde steil in der zweiten Stunde an, erreichte den Gipfel in der dritten Stunde; bei W. erhob sie sich von einem etwas höheren Wert (als bei R.) in der ersten Stunde während der nächsten Stunde auf ihren höchsten Punkt, blieb in der dritten Stunde fast auf derselben Höhe und fiel dann mit einzelnen Schwankungen ganz allmählich ab.

In den ersten Stunden verlief die Ausscheidung der Borsäure im Harn, in Prozenten der eingeführten Menge ausgedrückt :

INGEFÜHRT 3 gr.	Vers. II (R)	Vers. III (W)
1. Stunde	1,83 Prozent	4,23 Prozent
2. »	6,73 »	6,40 »
3. »	9,27 »	6,17 »
4. »	7,50 »	4,33 »
Summa in 4 Stunden	25,33 Prozent	21,13 Prozent

Gelegentlich der beiden *Speichel*versuche (Versuch XII und XIII) wurden die 5- bzw. 7 stündigen Harnmengen nach Einnahme von 2 gr.

(1) Arb. aus dem Kais. Gesundheitsamte (Verlag von JULIUS SPRINGER, Berlin)  
Bd. 19, 1902.



Borsäure stündlich untersucht. Auch in diesen Versuchen zeigte die Ausscheidungskurve die gleiche Form, wie aus nachstehender Zusammenstellung herausgelesen werden kann :

EINGEFÜHRT 2 gr.	Vers. XII (R)		Vers. XIII (W)	
1. Stunde	0,093 gr.	4,65 ‰	0,074 gr.	3,70 ‰
2. »	0,106 »	5,30 »	0,119 »	5,95 »
3. »	0,122 »	6,10 »	0,109 »	5,45 »
4. »	0,099 »	4,95 »	0,087 »	4,35 »
Summa in 4 Stunden	0,420 gr	21,00 ‰	0,389 gr.	19,45 ‰
5. Stunde	0,089 »	4,42 »	0,077 »	3,85 »
6. »	—		0,077 »	3,85 »
7. »	—		0,064 »	3,22 »

Die gleiche Form zeigte die Ausscheidungskurve, als im Versuch IX (S) 1 gr. Borsäure eingenommen wurde :

EINGEFÜHRT 1 gr.	Vers. IX (S)	
1. Stunde	0,011 gr.	1,1 ‰
2. »	0,052 »	5,2 »
3. »	0,069 »	6,9 »
4. »	0,044 »	4,4 »
Summa in 4 Stunden	0,176 gr.	17,6 ‰

Nach einmaliger Gabe von 3 gr. Borsäure war der Körper erst nach 5, 8 und 9 Tagen von der Borsäure wieder frei.

Die Ausscheidung klang allmählich ab; anfänglich fiel die qualitative Reaktion noch im Harn selbst positiv aus, dann nur noch im eingeeengten Harn, und endlich in der Aschenlösung, bis sie auch darin nicht mehr gelang.

Diese und andere von ROST (124) und SONNTAG (110) beschriebenen, hier aber nicht näher zu erwähnende Versuchseinzelheiten bestätigen die früheren Angaben über das lange Verweilen der Borsäure im Organismus.

Zur Beantwortung der von SONNTAG (a. a. O. Seite 124) aufgeworfenen Frage, ob die Ausscheidungsziffern bei derselben Person in zeitlich getrennten Versuchen annähernd dieselben Werte ergeben, liefern die drei unter annähernd den gleichen Lebensbedingungen ausgeführten Versuche an W. einen Beitrag.

Die Versuchsperson W. schied in zeitlich getrennten Versuchen von 3 gr. Borsäure mit dem Harn aus :

	In 12 Stunden	In 24 Stunden	In 48 Stunden
Im Versuch III	1,475 gr. = 49,17 Proz.	2,181 gr. = 72,70 Proz.	2,560 gr. = 85,33 Proz.
» » IV	1,548 » = 51,60 »	1,153 » = 71,77 »	2,657 » = 88,57 »
» » V	1,438 » = 47,93 »	2,065 » = 68,83 »	

d. h. Mengen, die als sehr gleichmässig bezeichnet werden dürfen.

Auch die Ergebnisse der an einer anderen Versuchsperson (ROST) ausgeführten Versuche lassen sich in dieser Richtung verwerten. ROST schied in 2 zeitlich von einander getrennten Versuchen jedesmal nicht unbeträchtlich grössere Mengen Borsäure aus als zum Beispiel die Versuchsperson W. und zwar in 12 Stunden  $1,724 = 57,5\%$  und  $1,729 = 57,6\%$ . Auch in den einzelnen Stunden lagen die Werte bei R. höher als bei W., wie auch die Stundenwerte der beiden vorher beschriebenen Speichelversuche XII und XIII an R. und W. zeigen.

*Hieraus folgt: Die innerlich genommene Borsäure liess sich in den beiden genügend lange ausgedehnten Versuchen an 2 verschiedenen Versuchspersonen im Harn ohne nennenswerten Verlust wiederfinden. Bei Analysierung der Stundenharnre konnte festgestellt werden, dass das Maximum der Ausscheidung in der 2. oder 3. Stunde nach Einnahme der Borsäure liegt (9,2% der eingeführten Menge im Stunden-Maximum) und von da mit kleinen Schwankungen allmählich abfällt. Nach 12 Stunden haben rund 50% den Organismus verlassen; innerhalb 3—5 Tagen ist die quantitativ zu verfolgende Borsäureausscheidung beendet. Der qualitative Nachweis von Borsäure im eingeengten Harn bzw. in der Lösung der Harnasche gelingt noch bisweilen bis zum 9. Tag.*

*Ist die Borsäure mit dem Harn ausspülbar?*

Da in den Versuchen I bis III das Kurvenbild dem der Wasser- und der Stickstoffausscheidung sehr ähnelte, war vermutet worden, es möchten die Unregelmässigkeiten in den Ausscheidungswerten mit dem wechselnden Flüssigkeitsstrom im Körper, mit den Schwankungen der Harnmenge, zusammenhängen. In drei zur Entscheidung dieser Frage angestellten Versuchen konnte jedoch mit Bestimmtheit nachgewiesen werden, dass die Borsäure den Wasserschwankungen im Körper *nicht folgt*, wie in denselben Versuchen der Stickstoff. Dabei erwies es sich als gleichgültig, ob während der 7. Stunde (Versuch VII) 1 Liter Flüssigkeit oder bei Beginn der 4. und der 7. Stunde (Versuch VI) je 1 Liter, oder zugleich mit dem Frühstück und der Borsäure (Versuch VIII) während 25 Minuten 2 Liter Flüssigkeit genossen wurden. Versuchspersonen waren W. und R.

Es folgen zunächst diese Versuche, in denen jedesmal 3 gr. Borsäure zu Beginn genommen wurden, in übersichtlicher Nebeneinanderstellung.  
Versuche an ROST :

STUNDEN	VERSUCH II		VERSUCH VII		
	Harnmenge in c.c.	Borsäure in gr.	Harnmenge in c.c.	Borsäure in gr.	Stickstoff in gr.
1.	50	0,055	46	0,085	0,703
2.	85	0,202	52	0,230	0,770
3.	115	0,278	80	0,233	0,850
4.	150	0,225	116	0,206	0,938
5.	90	0,160	91	0,146	0,725
6.		0,160		0,146	0,725
7.	51	0,120	<b>370<sup>(1)</sup></b>	<b>0,150</b>	<b>1,001</b>
8.	51	0,120	<b>670</b>	<b>0,107</b>	<b>0,770</b>
9.	82,5	0,101	76	0,102	0,584
10.	82,5	0,101	82	0,105	0,616
11.	82,5	0,101	140	0,107	0,763
12.	82,5	0,101	146	0,112	0,847
	<b>1012</b>	<b>1,724</b>	<b>1960</b>	<b>1,729</b>	<b>9,292</b>

## Versuche an WEITZEL :

STUNDEN	VERSUCH III		VERSUCH IV			VERSUCH V		
	Harnmenge in c.c.	Borsäure in gr.	Harnmenge in c.c.	Borsäure in gr.	Stickstoff in gr.	Harnmenge in c.c.	Borsäure in gr.	Stickstoff in gr.
1.	63	0,127	102	0,127	0,798	80	0,149	1,092
2.	78	0,192	84	0,206	0,735	70	0,187	0,903
3.	100	0,185	162	0,211	0,938	76	0,142	0,791
4.	76	0,130	124	0,149	0,791	64	0,128	0,721
5.	70	0,125	120	0,143	0,756	62	0,125	0,687
6.	86	0,150	60	0,113	0,620	46	0,100	0,569
7.	44	0,088	64	0,121	0,606	48	0,109	0,639
8.	46	0,098	56	0,095	0,574	40	0,089	0,542
9.	55	0,101	56	0,100	0,616	50	0,098	0,674
10.	60	0,091	82	0,111	0,777	64	0,115	0,770
11.	54	0,094	68	0,098	0,693	64	0,106	0,742
12.	54	0,094	50	0,074	0,654	56	0,090	0,707
	<b>786</b>	<b>1,475</b>	<b>1028</b>	<b>1,548</b>	<b>8,558</b>	<b>720</b>	<b>1,438</b>	<b>8,837</b>

(1) 1 l. Pilsener Bier getrunken.

## Versuche an WEITZEL (Fortsetzung).

STUNDEN	VERSUCH VI			VERSUCH VIII		
	Harnmenge in c.c.	Porsäure in gr.	Stickstoff in gr.	Harnmenge in c.c.	Borsäure in gr.	Stickstoff in gr.
1.	85	0,151	0,787	190 <sup>(2)</sup>	0,122	0,805
2.	90	0,192	0,868	1140	0,206	1,057
3.	116	0,173	0,882	550	0,169	0,718
4.	375 <sup>(1)</sup>	0,157	1,001	190	0,155	0,763
5.	602	0,128	0,882	95	0,118	0,581
6.	114	0,117	0,682	84	0,110	0,588
7.	480 <sup>(1)</sup>	0,120	0,882	80	0,105	0,570
8.	440	0,103	0,721	50	0,083	0,462
9.	90	0,085	0,525	100	0,110	0,812
10.	80	0,099	0,630	68	0,091	0,578
11.	74	0,090	0,581	64	0,086	0,630
12.	78	0,081	0,595	60	0,069	0,665
	2624	1,496	9,036	2671	1,444	8,229

Versuch No VII. — 7 h. 15'—7 h. 22' Frühstück : 2 Glas Kaffee, 1 Ei, 2 Butterbrötchen, 3 gr. Borsäure; 10 h. 5' und 10 h. 20', je 50 c.c. Milch; 11 h. 45', 1 Brötchen; 1 h. 20'—2 h. 5', 1 l. Pilsener Bier; 2 h. 00', 1 Brötchen; 4 h. 25', Mittagbrot; 6 h. 25', 1 Glas Bier.

Versuch No IV. — 8 h. 00'—8 h. 5' Frühstück : 2 Tassen Kaffee (400 c.c.), 1 Ei, 2 Butterbrötchen, 3 gr. Borsäure; 9 h. 50' und 10 h. 5', je 50 c.c. Wasser; 12 h. 30' 1 Butterbrötchen; 2 h. 45', 2. Brötchen; 4 h. 30', Mittagbrot und 1 Flasche Bier (350 c.c.); 8 h. 15', Abendbrot.

Versuch No V. — Wie bei IV.

Versuch No VI. — 8 h.—11 h., wie bei IV und V; 11 h.—11 h. 10', 1 l. Pilsener Bier; 12 h. 30', 1 Butterbrötchen; 2 h.—2 h. 15', 1 l. Pilsener Bier; 2 h. 45', 1 Butterbrötchen; 4 h. 30', Mittagbrot und 1 Flasche Bier; 8 h. 15', Abendbrot.

Versuch No VIII. — 9 h.—9 h. 5', Frühstück : 1/2 l. Kaffee, 2 Butterbrötchen, 1 Ei, 3 gr. Borsäure; 9 h. 5'—9 h. 15', 1 l. Tee; 9 h. 15'—9 h. 24', 1/2 l. Tee; 11 h. 30', 100 c.c. Wasser; 1 h. 30', 1 Butterbrötchen; 3 h. 45', 1 Butterbrötchen; 4 h. 30', Mittagbrot und 1 Flasche Bier; 8 h. 15', Abendbrot<sup>(3)</sup>.

Im Versuch VIII schied W. nach Aufnahme von 2 Liter Flüssigkeit 1140 c.c. Harn in der 2. Versuchsstunde aus; trotzdem stieg die Menge

(1) Je 1 l. Pilsener Bier getrunken.

(2) 2 l. Flüssigkeit getrunken.

(3) Innerhalb der ersten 8 Stunden wurde also die gleiche Flüssigkeitsmenge aufgenommen und zwar stets zu bestimmten Zeiten und eine annähernd gleiche (aber nicht analysierte) Nahrung genossen; nach der achten Stunde war die Ernährung wieder die

der ausgeschiedenen Borsäure nicht an. Stellt man zum Vergleich Harnzahlen und Borsäuregehalt derselben Stunde aus anderen Versuchen zusammen, so ergibt sich wohl einwandfrei, dass die Borsäure unabhängig von den Schwankungen des Wassers bei Organismisdurchspülung ausgeschieden wird.

In der 2 Versuchsstunde wurden von W. ausgeschieden :

	HARNMENGEN in c.c.	BORSÄURE IM HARN	
		in gr.	in Proz.
Versuch III	78	0,193	6,40
» IV	84	0,206	6,87
» V	70	0,187	6,23
» VI	90	0,192	6,40
» VIII	<b>1140</b>	<b>0,206</b>	6,87

Die im Versuch an R. (Versuch VII) auftretende Zunahme von 0,004 gr. und diejenige von 0,003 gr. bei W. (Versuch VI) von der 6. zur 7. Stunde sind weit niedriger als die Schwankungen in den betreffenden Einzelstundenwerten ohne gesteigerte Flüssigkeitszufuhr. In dem Versuch VII stellt sich — entsprechend den Erfahrungen der Physiologie, dass der Stickstoff ausspülbar ist — nach der Aufnahme eines Liters Flüssigkeit ein Ansteigen des Harnstickstoffs von 0,725 auf 1,001 gr., in dem Versuch VI von 0,882 ebenfalls auf 1,001 gr. ein. Diese beiden Stickstoffwerte sind die höchsten Werte in sämtlichen Versuchen.

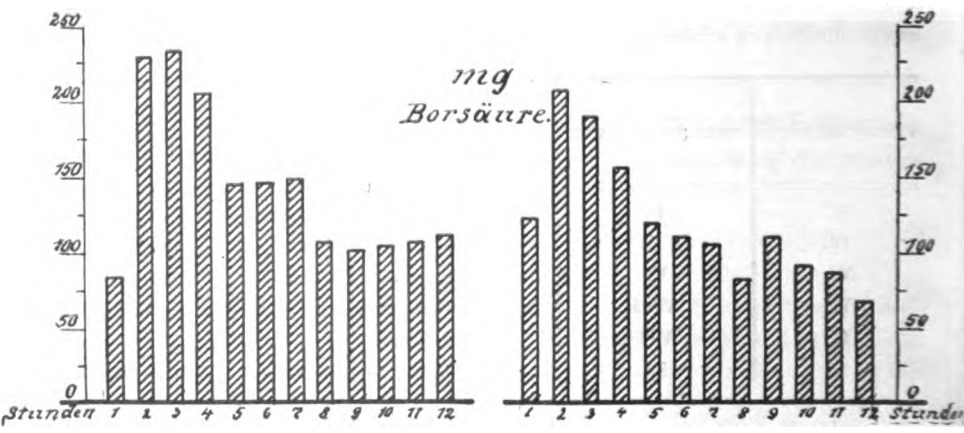
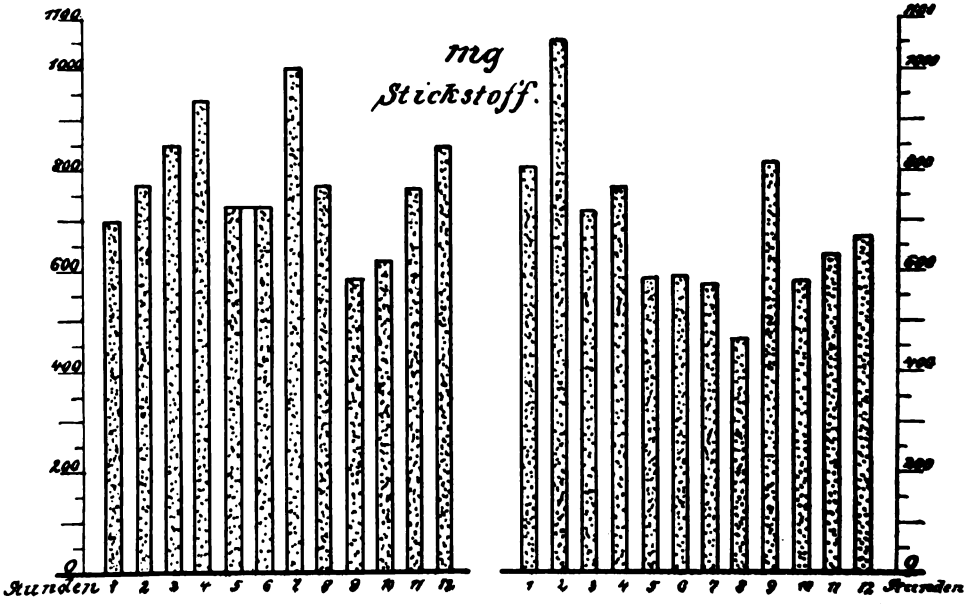
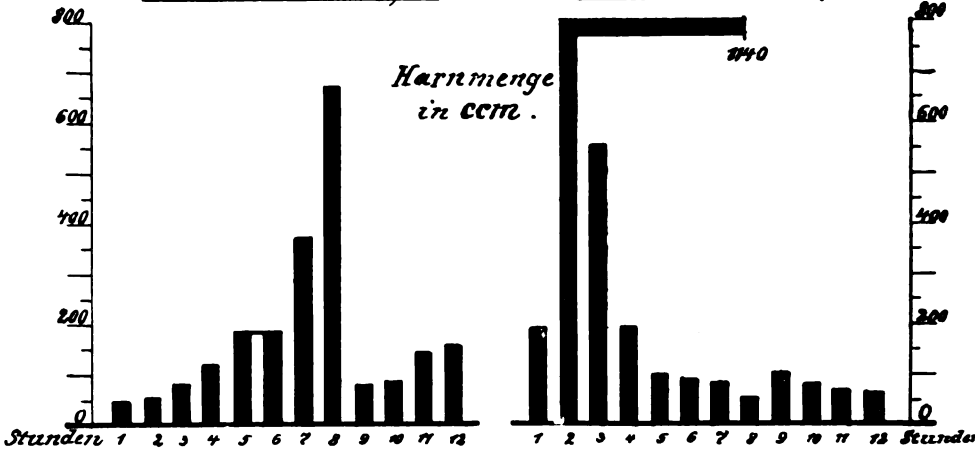
Auch in den Zwölfstundenwerten wurden keine höheren Zahlen als ohne gesteigerte Flüssigkeitszufuhr erhalten.

für die betreffende Person übliche. Die Versuchsbedingungen dürfen, nach den Harnstickstoffzahlen zu schliessen, als genügend gleichmässig betrachtet werden.

VERSUCHSPERSON	VERSUCHSNUMMER	DATUM	STICKSTOFF	
			innerhalb 12 St. im Harn in gr.	innerhalb 24 St. im Harn in gr.
W.	IV	28. April 1902	8,558	16,429
W.	V	30. Mai 1902	8,837	16,278
W.	VI	16. Juni 1902	9,036	15,525
W.	VIII	23. September 1902	8,229	nicht bestimmt
R.	VII	23. Juni 1902	9,292	» »
S.	IX	Juni 1902	8,098	» »

Versuch III (R).

Versuch III (W).





In 12 Stunden wurden von R. und W. ausgeschieden :

	HARNMENGE in c.c.	BORSÄURE IM HARN	
		in gr.	in Proz.
Von ROST :			
Versuch II . . . . .	1012	1,724	57,47
» VII (1 Liter Flüssigkeit extra). . . . .	1960	1,729	57,63
Von WEITZEL :			
» III . . . . .	786	1,475	49,17
» IV . . . . .	1028	1,548	51,60
» V . . . . .	720	1,438	47,93
» VI (2 Liter Flüssigkeit extra). . . . .	2624	1,496	49,87
» VIII (2L. Flüssigkeit bei Beginn des Versuchs)	2871	1,444	48,13

Nur scheint während der Mittagsmahlzeiten mit dem Ansteigen des Stickstoffgehalts des Stundenharns eine geringe Erhöhung der Borsäureausfuhr einherzugehen.

Die Borsäure verhält sich also wesentlich anders als das Kochsalz, das ebenfalls annähernd vollständig durch die Nieren mit dem Harn abgegeben wird, das aber sehr schnell den Körper verlässt und das den *Wasserschwankungen* im Harn folgt, wie neuerdings wieder durch H. MEYER<sup>(1)</sup> bestätigt worden ist. In Folge der Fähigkeit des Körpers, den normalen Kochsalzgehalt zu erhalten, wird bei Zufuhr eines gewisse Grenzen übersteigenden Ueberschusses dieser alsbald abgegeben, wie C. VOIT<sup>(2)</sup>, FALCK<sup>(3)</sup> und RÖHMANN<sup>(4)</sup> durch Versuche gezeigt haben.

Somit gehört die Borsäure zu denjenigen Stoffen, deren Ausscheidung durch Diurese nicht beeinflusst wird, wie Harnsäure, Phosphate, Zucker bei Phloridzindiabetes (H. MEYER). Für diese nimmt H. MEYER auf Grund ausgedehnter Versuche als Ursache dieser Unabhängigkeit in der Ausscheidung von der Diurese das Vorhandensein in kolloidalem Zustand an. In welcher Weise die Borsäure im Körper zurückgehalten wird, ob in den Geweben fixiert, in Fett oder fettähnlichen Stoffen gelöst oder ob sie

(1) H. MEYER: *Ueber Diurese*. Sitzungsber. der Ges. z. Beförderung der ges. Naturwiss. zu Marburg, 1902, Nr 6 (Juli). Vgl. hierzu LOEWI, Archiv. f. exp. Pathol. u. Pharmacol., 1902, Bd. XLVIII, S. 410.

(2) C. VOIT: *Untersuchungen über den Einfluss des Kochsalzes... auf den Stoffwechsel*. München, 1860, S. 46.

(3) FALCK: *Ein Beitrag zur Physiologie des Chloratriums*. Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol., 1872, Bd. LVI, S. 315.

(4) RÖHMANN: *Ueber die Ausscheidung der Chloride im Fieber*. Zeitschr. f. klin. Medicin, 1880, Bd. I, S. 513.

in kolloidalem Zustand kreist, darüber können sichere Angaben nicht gemacht werden.

Es dürfte nicht ohne Interesse sein, hier auf die Untersuchungen von ANTEN<sup>(1)</sup> und JENNY<sup>(2)</sup>, die unter HEFFTERS Leitung seither veröffentlicht worden sind, hinzuweisen. Von ANTEN wurde an verschiedenen gesunden Personen die Ausscheidung einer ein- oder mehrmaligen Gabe von Jodkalium stundenweise quantitativ kolorimetrisch untersucht. Das Jodkalium wird nur zu rund 75 Proz. mit dem Harn ausgeschieden, während der übrige Teil mit dem Speichel und mit anderen Ausscheidungen den Körper verlassen dürfte. 0,5 gr Jodkalium wurden in etwa 40 Stunden, zwei solcher Gaben in etwa 56 Stunden, drei solcher Gaben in etwa 77 Stunden ausgeschieden. In allen Fällen war der Speichel früher frei von Jodkalium als der Harn. Sowohl die Kurvenform, als auch die Kurvenhöhe ähnelt sehr derjenigen bei der Borsäure. Das Maximum der Ausscheidung im Harn fiel in die dritte Stunde. In den Versuchen JENNY's zeigten sich bisweilen Abweichungen von dem Maximum der Ausscheidung in der dritten Stunde. Merkwürdigerweise gelang es nur durch eine Theobromindoppelverbindung (Th. natrio-aceticum) und durch Emserwasser ebensowie durch Pilsener Bier die Jodausfuhr im Harn um ein wenig zu steigern, nicht aber durch Berner Bier.

2. *Wie verläuft die Ausscheidung im Harn, wenn Borsäure wiederholt aufgenommen wird?*

In vier Versuchen (an S., R. und zwei anderen Personen) wurde der Verlauf der Ausscheidung *mehrerer* Gaben beobachtet.

S., der innerhalb 13 Stunden 6 gr. Borsäure nahm, schied während 24 Stunden 2,935 gr., also etwa die Hälfte der eingeführten Gesamtmenge mit dem Harn aus. Die Gaben wurden bei Beginn der 1., 5., 9., 11., 13 und 14. Stunde eingenommen.

Die im Harn zur Ausscheidung gelangten Mengen Borsäure betragen:

NACH DER ERSTEN GABE von 1 gr.	NACH DER ZWEITEN GABE von 1 gr.	NACH DER DRITTEN GABE von 1 gr.
In der 1. Stunde 0,011 gr.	In der 5. Stunde 0,091 gr.	In der 9. Stunde 0,087 gr.
» » 2. » 0,052 »	» » 6. » 0,102 »	» » 10. » 0,142 »
» » 3. » 0,069 »	» » 7. » 0,085 »	
» » 4. » 0,044 »	» » 8. » 0,085 »	

(1) ANTEN: *Ueber den Verlauf der Ausscheidung des Jodkaliums im menschlichen Harn.* Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., 1902, Bd. XLVIII, S. 331.

(2) JENNY: *Ueber die Beeinflussung der Jodkaliumausscheidung durch Diuretica nebst Untersuchungen über die Ausscheidung bei Nephritikern.* Diss. Bern. 1904.

NACH DER VIERTEN GABE von 1 gr.		NACH DER FÜNFTEN UND SECHSTEN GABE von 1 gr.	
In der 11. Stunde	0,153 gr.	In der 13. Stunde	0,175 gr.
» » 12. »	0,125 »	» » 14. »	0,163 »
		» » 15. »	0,177 »
		» » 16. »	0,260 »

Man sieht hieraus, dass die Ausscheidungskurve nach der zweiten Gabe von 1 gr. Borsäure annähernd dieselbe Form hat wie diejenige nach der ersten Gabe, nur dass sie entsprechend höher steht. Das Maximum der Ausscheidung liegt in der 16. Stunde (in der dritten Stunde nach der letzten Borsäureaufnahme); diese Menge von 0,260 gr. Borsäure kommt noch nicht einmal derjenigen gleich, die R. im Versuch II nach einmaliger Dosis von 3 gr. Borsäure in der dritten Stunde ausschied (0,278 gr.).

R. nahm im Versuch XIV an vier auf einander folgenden Tagen morgens 8 Uhr je 2 gr. Borsäure.

TAG	EINGENOMMEN	IM HARN AUSGESCHIEDEN
1.	2 gr.	1,3802
2.	2 »	1,6684
3.	2 »	1,7685
4.	2 »	1,8560
	8 gr.	6,6731

Endlich wurden die Reste der Harne der Personen Brakelmann und Albrecht, (aus den Stoffwechselversuchen V und VI (24, 26) während ihres Aufenthalts im Respirationsapparat RUBNERS (26) und bei Versuch V in den sich anschliessenden Tagen ausserhalb des Apparats) untersucht. Die Ergebnisse waren folgende :

DATUM	BORSÄURE eingenommen in gr.	Im Harn ausgeschiedene BORSÄURE in gr.	DATUM	BORSÄURE eingenommen in gr.	Im Harn ausgeschiedene BORSÄURE in gr.
Versuch X (BR.)			1901		
29. Oktober	3	1,869	11. November	3	1,081
30. »	3	2,279	12. »	3	2,411
31. »	3	2,692	13. »	3	2,712
1. November	3	2,733	14. »	3	2,608
2. »	3	2,842	Versuch XI (ALBR.)		
3. »	3	2,138	8. November	3	1,849
4. »	3	3,055	9. »	3	2,522
5. »	—	0,918	10. »	3	3,026
6. »	—	0,318	11. »	3	2,920
7. »	—	0,156	12. »	3	2,644
8. »	—	0,178	13. »	3	2,232
9. »	—	0,121	14. »	3	2,219
10. »	—	0,064			

Diese Befunde stehen insofern im Einklang mit den Versuchen WILEYS (33<sup>c</sup>), als dieser ebenfalls nach beendigter Borsäurearreicherung im Harn noch Tage lang Borsäure im Harn nachweisen konnte, wie die hierunter folgenden Ergebnisse seiner sechs ersten Versuche beweisen.

TAG	N <sup>o</sup> 1		N <sup>o</sup> 2		N <sup>o</sup> 3		N <sup>o</sup> 4		N <sup>o</sup> 5		N <sup>o</sup> 6	
	BORSÄURE		BORSÄURE		BORSÄURE		BORSÄURE		BORSÄURE		BORSÄURE	
	zugeführt in gr.	im Harn aus- geschieden in gr.	zugeführt in gr.	im Harn aus- geschieden in gr.	zugeführt in gr.	im Harn aus- geschieden in gr.	zugeführt in gr.	im Harn aus- geschieden in gr.	zugeführt in gr.	im Harn aus- geschieden in gr.	zugeführt in gr.	im Harn aus- geschieden in gr.
1.	1	0,6049	1	0,5582	1	0,5702	1	0,6184	1	0,5513	1	0,5029
2.	1	0,8713	1	0,8642	1	0,8029	1	0,8650	1	0,7932	1	0,7882
3.	1	0,9028	1	0,9341	1	0,9057	1	0,9132	1	0,8444	1	0,8517
4.	1	0,9387	1	0,9357	1	0,8743	1	0,9278	1	0,8873	1	0,8799
5.	1	0,9213	1	0,9412	1	0,8881	1	0,9311	1	0,8901	1	0,9009
6.	2	1,1321	2	1,2411	2	1,2167	2	1,2289	2	1,4013	2	1,4098
7.	2	1,6039	2	1,6245	2	1,2976	2	1,3746	2	1,6081	2	1,5878
8.	2	1,7514	2	1,7489	2	1,7451	2	1,6131	2	1,5941	2	1,6047
9.	2	1,7821	2	1,8018	2	1,4763	2	1,5028	2	1,6054	2	1,6457
10.	3	1,9821	3	2,0011	3	1,7516	3	1,8879	3	1,8547	3	1,8019
11.	3	2,2837	3	2,2440	7(?)	3,9124	1	1,3125	3	2,1077	3	1,9529
12.	3	2,4016	3	2,4579	2	3,3233	3	1,4341	3	2,2139	3	2,2012
13.	3	2,5356	3	2,4214	2,5	2,9002	2,5	1,5816	3	2,3393	3	2,1075
14.		1,0683		1,6422		0,9323		1,2104		1,5562		1,6960
15.		0,8545		0,5154		0,3702		0,2253		0,2271		0,3157
16.		0,1061		0,1176		0,0589		0,1114		Spuren		0,0869
17.		Spuren		0,0790		0,0771		Spuren		»		0,0718
18.		»		Spuren		Spuren		»		»		Spuren
19.		»		»		»		»		»		»
20.		»		»		»		»		»		»
21.		»		»		»		»		»		»

Im übrigen ist WILEY insofern zu einem andern Ergebnis gekommen, als er auf Grund seiner fünf Versuchsreihen behauptet, durchschnittlich nur 77 % der eingeführten Borsäure im Harn wiedergefunden zu haben.

WILEY	Reihe 1	Reihe 2	Reihe 3	Reihe 4	Reihe 5	GESAMT
Borsäure eingeführt . . gr.	150,00	98,00	132,90	99,50	127,00	607,40
Borsäure im Harn gefunden »	124,58	81,19	84,90	82,55	95,47	468,69
	%	83,05	82,85	63,88	82,96	77,16

Da die Methode, welche von WILEY zur Borsäurebestimmung im Harn angewendet wurde, im einzelnen nicht angegeben ist, insbesondere

auch nicht vermerkt ist, ob systematische Versuche an Harn, dem Borsäure zugesetzt war, ausgeführt worden sind, hat diese Methode nicht nachgeprüft und mit dem von uns eingeschlagenen Verfahren verglichen werden können. (Vergleiche den Schluss dieser Abhandlung.)

Wenn auch zufolge der Ergebnisse der eigenen Versuche als ausgeschlossen gelten kann, dass eine in betracht kommende Menge Borsäure, sei es unresorbiert mit dem Stuhl, sei es durch den Speichel, den Schweiß (oder die Milch) abgeschieden wird, so ist meine (109) früher ausgesprochene Behauptung, dass die innerlich eingegebene Borsäure ohne Verlust mit dem Harn wieder abgegeben wird, nicht nur auf den eindeutigen Harnbefund gestützt, sondern ausser den Erfahrungen anderer Autoren auch durch das Ergebnis der Untersuchung der Kote in einigen Versuchen auf ihre Richtigkeit geprüft worden, worüber hier berichtet sei :

*Die Untersuchung der Darmentleerung auf Borsäure nach Eingabe von Borsäure.*

Bei der Untersuchung der Kote in den Versuchen X und XI schwankten die Mengen der im Tageskot gefundenen Borsäure zwischen 0 und 0,00895; nur einmal betrug sie 0,0183, d. h. also 0 bis 9 bis 18 mgr. bei einer täglichen Zufuhr von 3000 mgr. Borsäure. Diese Mengen sind zu klein, um sie bei der ziffernmässigen Verfolgung der Ausscheidung der Borsäure unter den gewöhnlichen Lebensbedingungen zu berücksichtigen.

Was die *Methodik* bei der Untersuchung des Kots, Speichels, Schweißes und der Milch betrifft, so ist sie dieselbe, die für den Harn erprobt worden ist. Durch systematische Versuche konnte nachgewiesen werden, dass ein minimaler Verbrauch von Natronlauge (einige Tropfen einer Lauge, von der 1 c.c. 0,00502 gr. Borsäure ( $H_3BO_3$ ) entspricht) bei allen diesen Objekten eintraf. Auch musste die Ausfällung der Phosphate überall (selbst im Schweiß) vorgenommen werden.

3. *Beteiligen sich ausser der Niere noch andere Ausfuhrorgane an der Ausscheidung der Borsäure aus dem Organismus?*

a) *Wird Borsäure auf die Magendarmschleimhaut abgeschieden?*

Die von mir 1899 (108) angestellten Versuche an *Kaninchen* ergaben, dass in allen Fällen, sowohl nach intravenöser als auch nach subkutaner Einverleibung von Borax in Lösung, Borsäurereaktion im Inhalt des Magendarms vorhanden war. Die intensivste Rötung des Curcumapapiers zeigte der Dünndarm; daran schloss sich der Dickdarm und am schwächsten reagierend der Magen. Die für Borsäure charakteristische Flammenfärbung (Borsäureäthylester) gelang nur mit dem Inhalt des Dünndarms und des Dickdarms anzustellen.

Die Borsäure schliesst sich also an die grosse Reihe von Stoffen an, die zu einem mehr oder weniger grossen Teil auf die Schleimhaut des Magendarms ausgeschieden werden.

Quantitative Versuche wurden seinerzeit nicht angestellt.

Neuerdings ist ein entsprechender Versuch an einem *Hund* ausgeführt und dabei die in dem Innern der einzelnen Darmabschnitte vorhandene Borsäure *quantitativ* bestimmt worden.

Einem tief mit Chloroform narkotisierten Hund wurden 43 c. c. einer 8 %-igen Lösung von krystallwasserhaltigem Borax (= 3,44 gr. Borax) von 1 h. 48'—2 h. 10' in die Drosselvene einfliessen gelassen. 2 h. 30', d. h. 20 Min. nach Beendigung des Einlaufs, Beginn der Verblutung, die 2 h. 39' endet. Der Tod des Tieres tritt 2 h. 48' ein. Das aufgefangene Blut wird durch Schlagen defibriniert und filtriert. Nach dem Verbluten des Tieres werden die nachgenannten Teile nach beidseitiger Unterbindung herausgeschnitten, unter fliessendem Wasser aufgeschnitten und ihr Inhalt aufgefangen: Magen (fast leer), Darm, Dickdarm, Blase (gefüllt). Der Dünn- und Dickdarm werden reichlich mit Wasser ausgespült.

VERSUCH XX. — 11. Mai 1905	CURCUMA-REAKTION direkt angestellt	QUANTITATIVE UNTERSUCHUNG Borsäure in gr.
Blut . . . . .	—	0,104
Harn . . . . .	intensiv	0,264
Mageninhalt . . . . .	deutlich	0,004
Dünndarminhalt (sehr verdünnt)	fraglich	0,005
Dickdarminhalt . . . . .	schwach	0,0015 (?)

Dass H. QUINCKE 1868 an einem Hund mit THIRY'scher (49) Fistel, dem in 2 Versuchen jedesmal 4 gr. Borax in den Magen eingeführt wurden, in der ausgespülten Darmschlinge nach 4, 8 und 27 Stunden Borsäure mit der Flammenfärbung nicht hat nachweisen können, sei hier nur gestreift, da diese Experimente bei einer völlig anderen Anordnung angestellt worden sind und vorliegende Untersuchungen infolge dessen nicht berühren.

Bei der leichten Löslichkeit der Borsäure und des Borax in den Körperflüssigkeiten war zu erwarten, dass nach Einführung von Borsäure in den Magen, kleinste Mengen Borsäure auch in den Speichel, in den Schweiss und in die Milch übertreten können. Bei der ausserordentlichen Empfindlichkeit der Nachweisverfahren der Borsäure können schon äusserst kleine Mengen Borsäure nachgewiesen werden. Näher darauf experimentell einzugehen, lag bei der Untersuchung der pharmakologischen

Eigenschaften der Borpräparate nicht vor, da angenommen werden musste, dass der Uebertritt von so geringen Mengen Borsäure, wie sie nach dem Ausfall der beschriebenen Versuche über die Elimination im Harn überhaupt nur möglich sind, in diese Sekrete höchstens ein rein wissenschaftliches Interesse haben kann. Ueberdies lagen hierüber auch bereits Versuche anderer Autoren vor, aus deren Ergebnissen hervorgeht, dass Borsäure auf diesen Wegen höchstens in so geringen Mengen den Körper verlässt, dass von einer eigentlichen « Ausscheidung » nicht wohl die Rede sein kann (1).

Auf diese Versuche von BINSWANGER und JOHNSON braucht hier nicht eingegangen zu werden. Neuerdings sind auch nach diesen Richtungen quantitative Versuche angestellt und zwar mit der Milch, dem Speichel und dem Schweiss.

---

(1) Mit Rücksicht auf die später folgende Widerlegung der Liebreichschen Angriffe auf meine einschlägigen Versuche führe ich hier wörtlich an, dass ich im Jahre 1902 in meiner Abhandlung über die Borsäure (24) ausdrücklich darauf hingewiesen habe, dass « neben der Abgabe der Borsäure durch die Niere » auch « die Ausscheidung beobachtet » ist « mit dem Schweiss, dem Speichel und der Milch, » dass « die Hauptausfuhr » aber « auch für die Borsäure die Niere » besorgt. In derselben Abhandlung ist noch einmal und zwar bei der Besprechung der Borexantheme die Ausscheidung der Borsäure mit dem Schweiss auf die Haut (JOHNSON) ausdrücklich erwähnt worden, ebenso wie mein Mitarbeiter SONNTAG auf S. 111 seiner der erwähnten Abhandlung sich anschliessenden Arbeit (110) diesen Befund JOHNSON's ausführlich besprochen hat.

In dem von mir verfassten Bericht über meinen am 15. Dezember 1902 in der Physiologischen Gesellschaft zu Berlin gehaltenen Vortrag (109) heisst es « Nach den Angaben in der Literatur wird die Borsäure in der Hauptsache mit dem Harn wieder abgeschieden ».

Mit dem Kot verlässt Borsäure nur dann den Körper, wenn Diarrhöen sich einstellen. « Auch eine Ausscheidung der Borsäure mit dem Speichel und dem Schweiss kommt nicht in Betracht (BINSWANGER, JOHNSON) ». Denn, so heisst es dort weiter: « der Beweis für die vollständige Ausscheidung der innerlich eingenommenen Borsäure beim Menschen auf dem einzigen Ausfuhrweg, durch die Niere, ist durch SONNTAG geführt worden ».

In der ausführlichen Druckschrift [1903], (129) habe ich mich hierzu folgendermassen geäussert .... « durch die Tatsache, dass die Borsäure bei Einführung in den Magen sich in dem Harn ohne nennenswerten Verlust wieder auffinden lässt, sodass analytisch in Betracht kommende Mengen auf anderen Wegen den Körper nicht verlassen können und dann durch die Ergebnisse der Untersuchung des Kots, Speichels und des Schweisses, in denen sich Borsäure höchstens in qualitativ nachweisbaren Spuren vorfindet. »

Auch in meinem Aufsatz in der Deutsch. med. Wochenschr. [1903] (130) heisst es « Da auch auf anderen Wegen, mit dem Speichel und dem Schweiss, eine in Betracht kommende Ausscheidung nicht stattfindet, .... ».

b) *Tritt Borsäure in die Milch über?*

Bisher scheint diese Frage nur am Tier verfolgt zu sein.

1847 hat HARNIER (1) unter FALCK's und BUNSENS Leitung in einer Reihe von Untersuchungen über den Uebergang von Arzneimitteln in die Milch bei einer Ziege nach Verfütterung von 12—14 gr. Borax in der Milch Borsäure durch die Flammenreaktion nachweisen können.

Später hat ECKEROTH, von der Entdeckung E. O. VON LIPPMANN'S ausgehend, dass Rübenblätter Borsäure enthalten, die Milch von Kühen, die Rübenblätter als Futter erhielten, untersucht und die Milch frei von Borsäure gefunden. Diese letzteren Beobachtungen sind ohne grösseres Interesse, da nicht bekannt war, ob auch die verfütterten Rübenblätter Borsäure aufwiesen und wieviel die Kühe Borsäure aufgenommen haben.

Durch das Entgegenkommen des Direktors der Frauenklinik in der Charité, Herrn Geh. Med.-Rats Prof. Dr. BUMM, bin ich in die Lage versetzt worden, verschiedene Proben Milch von Frauen, denen zu therapeutischen Zwecken Borsäure verabreicht worden war, und normale Frauenmilch als Vergleichsmilch zu untersuchen. Ihm und Herrn Stabsarzt Dr. HELMBOLD bin ich für diese Freundlichkeit zu Danke verpflichtet.

Zur Untersuchung kam die Milch dieser Frauen am 6—8. Tag des Puerperiums. Jedesmal ist die 1 1/2 Stunde nach der vorletzten 1 = Grammgabe (Vorm. 9 h. 30') und die 2 1/2 Stunden nach der letzten 1 = Grammgabe (Nachm. 2 h. 30') mit der Milchpumpe gewonnene Milch gemischt untersucht worden. Bei Versuch XV und XVI sind an 3 aufeinanderfolgenden Tagen zu den gleichen Zeiten (früh 8 h. und Mittags 12 h.) insgesamt 6 gr. Borsäure gegeben worden. Versuchsperson XVII erhielt an 5 aufeinanderfolgenden Tagen insgesamt 10 gr. Borsäure.

(1) Boracis, quam nusquam, ubi de transitu medicamentorum in lac agitur, commemoratum inveni, per II dies, altero septem, altero sex binor. grammatum doses, ergo in universum VII fere drachmas caprae porrexi, lac prioris diei vespertinum simul cum alterius matutino vespertinoque evaporavi, combussi et ad carbonem contritum primum acidi sulphurici aliquid, tum alcohol affudi totumque incendi: flamma colorem clare viridem exhibuit et ita boracem in lac transgressum esse nos docuit

	LAC MATUTINUM		LAC VESPERTINUM	
	c.c.	Pond. spec.	c.c.	Pond. spec.
8. Sept. septies 2gr. biborat. natr.	340	1035	305	1033
9. Sept. sexies 2gr. » »	347	1031	330	1031



VERSUCHSPERSON	BORSÄURE eingenommen in gr.	MILCH c.c.	BORSÄURE in der Milch gefunden in gr.
N <sup>o</sup> XV (L)	6	128	0,0035
N <sup>o</sup> XVI (M)	6	132	0,006
N <sup>o</sup> XVII (K)	10	78	0,001

Bei diesen Milchproben wurde die Methylalkoholflammenreaktion in der Weise ausgeführt, dass die Asche mit Methylalkohol und Schwefelsäure verrieben, sodann der Methylalkohol abdestilliert und endlich Wasserstoff durch das Destillat geleitet wurde. Der durch ein Glasrohr mit Platin-Spitze geleitete Wasserstoff brannte, angezündet mit grün gesäumter Flamme, am intensivsten und längsten bei Versuch XVI.

Diese Mengen von 1—6 mgr., die nach Einnahme von täglich 2 gr. Borsäure in der Milch von Frauen festgestellt worden sind, erscheinen zu klein, um die Milchdrüse bei säugenden Frauen als eine Organ anzusehen, das bei der Elimination der Borsäure in Betracht kommt.

Wie auch beim Speichel und dem Schweiß zeigte sich bei der Untersuchung einer Probe *normaler* Milch (110 c.c.) ein ganz geringer Verbrauch von Natronlauge bei der Titrierung der Aschenlösung. Während bei den Milchproben nach Borsäureeinnahme in der Aschelösung sowohl die in üblicher Weise ausgeführte Flammenreaktion als auch die Curcumapapierreaktion positiv ausfiel, zeigte diese Milch erst dann Borsäure durch die Grünfärbung der Flamme an, als die soeben beschriebene Wasserstofflamme erzeugt wurde. Trotzdem darf, wie beim Schweiß und dem Speichel sich hat erweisen lassen, für die Milch angenommen werden, dass sie normalerweise frei von Borsäure ist. Dieser Befund deutet nur darauf hin, dass es trotz grösster Vorsicht bei der Gewinnung der Milch (Benutzung neuer Milchpumpen, Vermeidung von Auflegen eines in Borsäurelösung getauchten Lappchens auf die Brustwarzen, wie es in der Charité z. Z. sonst geübt wird) sich doch nicht hat vermeiden lassen, dass bei der sonst vielfachen Verwendung der Borsäure in der Charité eine Spur von Borsäure sich der Milch beim Abnehmen derselben beigemischt hat.

### c) *Tritt Borsäure in den Speichel über?*

Nachstehend beschriebene Versuche sind an 2 Personen (ROST und WEITZEL) in der Weise angestellt worden, dass 2 gr. Borsäure auf einmal in Oblaten genommen und mit Flüssigkeit herunter gespült wurden. Während 5 bzw. 7 Stunden wurde der Speichel unter möglichster Vermeidung des Verschluckens gesammelt; gleichzeitig wurde der Harn

stündlich entleert (über das Ergebnis dieser Harnuntersuchungen siehe oben!) In den einzelnen Speichelproben wurde unmittelbar die Curcumpapierreaktion angestellt; die Gesamtmenge Speichel wurde quantitativ auf Borsäure untersucht.

STUNDEN	Versuch XII (ROST). 2 gr. Borsäure			Versuch XIII (WEITZEL). 2 gr. Borsäure		
	SPEICHEL			SPEICHEL		
	Menge in c.c.	Borsäurereaktion im Speichel	Borsäure in gr.	Menge in c.c.	Borsäurereaktion im Speichel	Borsäure in gr.
1.	31	nach 35 Min. negativ	0,0025	—	nach 10 Min. Borsäurereaktion	0,004
2.	31,5	nach 50 Min. schwach (?)		20		
3.	22	im Gesamtspeichel der 1. Stunde Reaktion negativ		38	nach 3 Stunden nur noch zweifelhaft	
4.	13	mit Ausnahme des Speichels der 4. Stunde, wo die Reaktion zweifelhaft war: keine Reaktion		26		
5.	15,5			32		
6.				34		
7.				26		
	113,0			176		

Auch diese in den beschriebenen beiden Versuchen gefundenen geringen Mengen Borsäure im Speichel zeigen, dass eine in Betracht zu ziehende Ausscheidung der Borsäure mit dem Speichel nicht stattfindet. Ueberdies darf nicht übersehen werden, dass selbst diese Mengen unter den gewöhnlichen Verhältnissen aus dem Körper nicht abgeführt werden dürften, da der Speichel zum weitaus grössten Teil verschluckt zu werden pflegt.

#### d) Tritt Borsäure in den Schweiss über?

Die Frage nach dem Uebertritt chemischer Stoffe in den Schweiss scheint bisher nur vereinzelt bearbeitet worden zu sein. Untersuchungen, wie die von E. PURPUS<sup>(1)</sup>, bei denen indirekt aus einer bei stärkerem Schwitzen früher als unter gewöhnlichen Verhältnissen im Harn auftretenden Ausscheidung der untersuchten Stoffe (salicylsaures Natrium und Jodkalium qualitativ geprüft), auf eine Ausscheidung durch die Haut geschlossen wurde, kommen hier nicht in Betracht. Erst neuerdings ist die Beantwortung der Frage nach der Fähigkeit des Organismus, Stoffe mit dem Schweiss abzugeben, insbesondere von KELLERMANN<sup>(2)</sup> exakt in Angriff genommen worden. KELLERMANN fand in der hydrotherapeutischen Anstalt

(1) E. PURPUS: *Untersuchungen über die Ausscheidung verschiedener Arzneimittel (salicylsaures Natron und Iodkali) durch den Harn bei Gesunden und Kranken*. Diss.-Erlangen, 1898.

(2) KELLERMANN: *Ueber die Ausscheidung des Iods im Schweiss*. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therap., 1904, Bd. I, S. 189.

der Universität Berlin bei Untersuchung von Mengen von 25 bis 115 c.c. Schweiß 0,00035 gr bis 0,002 gr. (= 0,0005 bis 0,007 % der eingeführten Menge) Jodkalium wieder und schliesst aus diesen Versuchen, dass im Schweiß nur ganz minimale Mengen Jod den Körper verlassen, Mengen, die viel zu klein sind, um daraufhin von einer nennenswerten Abscheidung von Jodverbindungen durch die Haut sprechen zu können.

Ueber eine etwaige Ausscheidung von Borsäure im Schweiß bei Menschen hat neuerdings WILEY (33<sup>c</sup>) mehrere Versuche angestellt. Der Schweiß wurde dadurch gewonnen, dass die Versuchspersonen neue Flanellkleidung anzogen, die nach Beendigung des Versuchs ausgelaugt wurde. Wieviel Schweiß zur Untersuchung kam, hat sich hierbei bedauerlicherweise nicht feststellen lassen. In dem einen Fall (1 stündiger Versuch) war nach Einnahme von Borsäure diese nicht einmal qualitativ im Schweiß vorhanden; in den beiden anderen Fällen, als nach Aufnahme von 3 gr. Borsäure der Versuch auf 24 Stunden ausgedehnt wurde, waren die Mengen im Schweiß so gering, dass sie quantitativ nicht bestimmbar waren. WILEY schreibt hierüber (p. 39) :

In order to determine whether boric acid was lost to any extent by perspiration, one of the assistants in the laboratory carefully extracted with water a set of flannels worn for one hour during a game of tennis on a hot day. Before the game he had carefully bathed and put on a clean suit of flannels. As a result no boric acid could be detected.

Two further trials were made for a longer period of time. The men undertaking them bathed, put on clean suits of flannels, and wore them for a period of twenty-four hours. During this time they played tennis for several hours, and rode their bicycles for about an hour. The temperature was quite high and perspiration was profuse. The water used in bathing and in extracting the flannels was mixed, evaporated to dryness, and tested for boric acid. A very strong reaction for boric acid was obtained, but the amount present was not sufficient to permit its quantitative determination with certainty.

Meine eigenen Versuche wurden mir dadurch ermöglicht, dass mir der Direktor der hydrotherapeut. Anstalt der Universität Berlin, Herr Geh. Med. Rat Prof. Dr BRIEGER, in zuvorkommendster Weise gestattete, 2 gesunde Versuchspersonen auf seiner Abteilung im elektrischen Glühlichtbad schwitzen zu lassen. Herrn Geheimrat BRIEGER, sowie Herrn Oberarzt Dr KAISERLING und Herrn Dr BRAUNE, die die ärztliche Ueberwachung dieser Versuche übernahmen und Schweiß gesunder Männer zur Verfügung stellten, danke ich auch an dieser Stelle bestens für ihre Unterstützung.

Zunächst wurde mit der eingangs beschriebenen Methode Schweiß von Personen untersucht, die keine Borsäure eingenommen hatten,

Die aus 128 und 325 c.c. *normalen* Schweiss gewonnenen Aschenlösungen wurden nach Entfernung der Phosphorsäure auf 100 c.c. gebracht. 50 c.c. dieser Lösung verbrauchten, nach dem eingangs erwähnten Verfahren titriert, 2 bzw. 3 Tropfen Natronlauge. Wollte man hieraus die den 1 zur Erzeugung alkalischer Reaktion und der Rotfärbung notwendigen Tropfen übersteigende Menge als Korrektionsfaktor entnehmen, so würde bei der Verarbeitung von 100 c.c. *borsäurehaltigem* Schweiss höchstens etwa 0,0005 von dem gefundenen Borsäurewert abzuziehen sein.

Die Versuche mit Einnahme von Borsäure wurden so angeordnet, dass die eine Person nach Einnahme von 3 gr. Borsäure innerhalb 30 Min., die andere nach Einnahme von ebenfalls 3 gr., denen aber an den beiden vorhergehenden Tagen die Einnahme von 6 gr. Borsäure vorausgegangen war, schwitzte.

In einzelnen verliefen die Versuche folgendermassen :

Versuch XVIII. — (ALBRECHT), 18. Mai 1905.

12 h. }  
 12 h. 15' } je 1 gr. Borsäure  
 12 h. 30' } = 3,0 gr. Borsäure.

Im Schwitzbad 1 h. 30'—2 h. 20', 550 c.c. neutral reagierender Schweiss.

Versuch XIX. — (LADHOFF), 18.—20. Mai 1905.

18. V. 05. Von Nachmittags 3 h. 15' an 3 mal 1 gr. Borsäure.

19. V. 05. 8 h., 12 h., 4 h., je 1 gr. Borsäure.

20. V. 05. 11 h 30' }  
 11 h. 45' } je 1 gr. Borsäure  
 12 h. } (Summa 9 gr. Borsäure)

Im Schwitzbad 12 h. 45'—1 h. 30', 110 c.c. Schweiss.

Versuch XVIII (ALBRECHT). 3gr. Borsäure    Vers. XIX (LADHOFF). 9 gr. Bors. an 3 Tagen

SCHWEISS		HARN		SCHWEISS		HARN	
Menge in c.c.	Borsäure in gr.	Menge in c.c.	Borsäure in gr.	Menge in c.c.	Borsäure in gr.	Menge in c.c.	Borsäure in gr.
550	0,0201	1.--3 $\frac{1}{2}$ St. 65	0,3944	110	0,0080	10 h. 30'—3 h. d. h. vorder Einnahme der 7., 8., 9. Grammdosis u. nach derselben.	0,4115
		3 $\frac{1}{2}$ —6. St. 80	0,2908				
			0,6992				

Selbst als von der einen Person Schweiss in der ausserordentlich grossen Menge von 550 c.c. erhalten wurde, liessen sich nur 0,0201 gr.

Borsäure im Schweiß nachweisen, eine Menge, die günstigenfalls, selbst wenn man eine Korrektur auf Grund der Normalversuche nicht vornimmt, nur 0,7 % der eingeführte Menge ausmachen würde<sup>(1)</sup>. Dass solche

(1) In den *Therapeutischen Monatsheften*, 1904, S. 416, erhebt d. Geh. Med. Rat. Prof. Dr. LIEBREICH gegen mich den Vorwurf, dass alle meine Untersuchungen über die Borsäure « an dem Fehler » leiden, ich hätte die « beträchtliche Ausscheidung der Borsäure durch den Schweiß unberücksichtigt gelassen ». Meinen ausgedehnten Versuchen an gesunden Personen unter den gewöhnlichen Lebensbedingungen, wonach die in den Magen eingeführte Borsäure im Harn ohne wesentlichen Verlust wiedergefunden worden ist, stellt er Versuche an Menschen im russisch-römischen Bad und im Schwitzbad gegenüber, bei denen er mit Hilfe qualitativer Nachweismethoden im aufgefangenen Schweiß « deutlich » Reaktion auf Borsäure erhielt. Er schliesst hieraus, dass auch unter den gewöhnlichen Lebensbedingungen ein « nicht unbeträchtlicher Teil der Borsäure » auch durch die Schweißdrüsen entleert wird und dass deshalb die Ergebnisse meiner quantitativen Versuche falsch sein müssen. Des weiteren sagt er, hätte ich, wenn ich diese von ihm ausgeführten Versuche angestellt hätte, vermieden, meinen « früheren unrichtigen Behauptungen noch eine neue mangelhafte Beobachtung hinzuzufügen und dementsprechend unrichtige Schlussfolgerungen daran zu knüpfen. » Ich meinerseits hatte den Standpunkt vertreten, dass « aus der nicht mit dem Harn abgegebenen Borsäure auf Zurückhaltung des Restes im Organismus ein Rückschluss gemacht werden » dürfe und dass bei wiederholter Borsäurezufuhr in bestimmten Zwischenräumen « mit der Anhäufung derselben im Körper zu rechnen ist ».

*Auf welche Tatsachen stützt sich die Behauptung LIEBREICH's, dass ein « beträchtlicher » Teil der eingenommenen Borsäure nicht mit dem Harn, sondern mit dem Schweiß ausgeschieden wird, so dass meine Beobachtungen als mangelhaft und die darausgezogenen Schlüsse als unrichtig bezeichnet werden dürfen ?*

Den Angriffen gegen mich sucht Herr Prof. LIEBREICH eine Stütze zu geben, indem er sich erstens an eine damals soeben veröffentlichte Angabe WILEY's (33<sup>a</sup>) anlehnt, wonach « beträchtliche Mengen » Borsäure durch die Haut entfernt werden sollen, und zweitens 5 Versuche aus seinem Laboratorium anführt, bei denen nach vorausgegangenem Einnehmen von Borsäure Herr Dr. S. ein russisch-römisches Bad nahm und vier Studenten 1/2 Stunde in einem Schwitzbad zubrachten, worauf der aufgefangene Schweiß qualitativ auf Borsäure untersucht wurde.

Was die Angabe WILEY's anlangt, so durfte diese nicht in den Kreis wissenschaftlicher Diskussion gezogen werden, da sie einen Ausspruch WILEY's darstellte, für den auch nicht der geringste Beleg in der Beschreibung der betr. Versuche, der verabreichten Mengen Borsäure, der angewendeten quantitativen Nachweisverfahren u. s. w. beigebracht war. Sie bildete einen Schlusssatz in seiner vorläufigen Mitteilung. Unterdessen hat WILEY (33<sup>b</sup>) in einer ferneren Veröffentlichung (United States Department of Agriculture, Bureau of Chemistry, Circular N<sup>o</sup> 15) diese Behauptung eingeschränkt, indem er sagt : Es ist « wahrscheinlich » (probable), dass die im Harn nicht gefundenen 20 % der eingenommenen Borsäure « hauptsächlich mit der Perspiration » (chiefly with the perspiration) ausgeschieden werden, und später sie in der endgültigen Mitteilung im Bulletin N<sup>o</sup> 84 (33<sup>c</sup>) genau präzisiert. Hieraus geht aber hervor, dass die ursprünglicher

Verhältnisse, wie sie hier erzwungen wurden, weder bei den von mir angestellten Stoffwechselversuchen noch überhaupt bei Menschen unter gewöhnlichen Bedingungen vorliegen, bedarf keiner weiteren Erwähnung.

---

Behauptung WILEY's in keiner Weise geeignet ist, zu beweisen, dass 20 % Borsäure den Körper mit dem Schweiss verlassen; denn sie sind nicht im Versuch gefunden, sondern nur erschlossen worden. WILEY hat nämlich im Mittel aller seiner Versuche 23 % der eingeführten Borsäure mit seiner Methode im Harn nicht wiedergefunden. Hieraus und aus dem Befund in Versuchen an Männern, die nach reichlichem Schwitzen Borsäure im Schweiss aber nur qualitativ, nicht quantitativ nachweisbar enthielten, hat WILEY in der endgiltigen Veröffentlichung geschlossen, dass der grösste Teil der nicht im Harn wiedergefundenen 23 % wahrscheinlich durch die Haut abgeschieden werde. Diese Schlussfolgerung ist unbegründet. Jedenfalls ist, nachdem WILEY gegenüber seiner ersten, von LIEBREICH aufgegriffenen uneingeschränkten Behauptung dass *beträchtliche* Mengen durch den Schweiss ausgeschieden würden, später dies dahin eingeschränkt hat, dass *wahrscheinlich* beträchtliche Mengen durch die Haut abgegeben würden und endlich, dass der *grössere Teil der nicht im Harn aufgefundenen Borsäure* mit dem Schweisse den Körper verlasse, LIEBREICH die eine Stütze für seine Behauptung entzogen worden: nach WILEY's und nach vorliegenden Versuchen ist erwiesen, dass in Betracht kommende Mengen Borsäure mit dem Schweiss nicht zur Ausscheidung gelangen.

Es bleibt infolgedessen nur noch übrig, LIEBREICH's eigene Versuche zu betrachten:

In den 5 erwähnten Versuchen, in denen LIEBREICH im Schweiss nach Schwitzkuren Borsäure *qualitativ* hat nachweisen können, ist der ablaufende Schweiss aufgefangen worden, « abgedampft, und der Rückstand in Wasser gelöst » worden. « Die konzentrierte Lösung zeigte, mit Methylalkohol und Schwefelsäure versetzt, deutlich die bekannte grüne Flamme von Borsäuremethylester. Ferner zeigte ein Curcumastreifen mit der Salzsäurelösung des Schweissrückstandes getränkt, beim Trocknen die für die Borsäure charakteristische Rotfärbung ».

Abgesehen davon, dass Angaben über die Mengen des aufgefangenen Schweisses fehlen, ist nach keiner Richtung hin versucht worden, den Begriff « deutliche » Reaktion näher zu bestimmen, indem weder darauf geachtet wurde, wie lange die Aschenlösung grün brannte, noch ob der Schweiss schon direkt, ohne eingedampft zu sein, Borsäurereaktion gab, wie derartige Angaben z. B. von uns gemacht worden sind. Im Hinblick auf WILEY's und unsere Versuche muss ausgesprochen werden, dass es sich in diesen Versuchen nur eben um qualitativ nachweisbare Mengen Borsäure handelte.

Auch hier hat man es nicht für nötig gehalten, den mühevollen und zeitraubenden *quantitativen* Versuchen aus dem Kais. Gesundheitsamt ebenfalls ziffernmässig bestimmte Angaben gegenüberzustellen, sondern sich damit begnügt, unter Anlehnung an eine damals durch keinerlei Versuche gestützte Behauptung WILEY's mir vorzuwerfen, *ich* hätte diese Versuche anzustellen unterlassen. Aus der Tatsache, dass nach Schwitzkuren Borsäure in *qualitativ* nachweisbaren Mengen in den Schweiss übergeht, wird ohne weiteres geschlossen, dass auch unter den üblichen Lebensbedingungen in Betracht kommende Mengen Borsäure mit dem Schweiss den Körper verlassen und dass diese *beträchtlich* sein müssen, so dass es nicht zulässig sei, allein aus dem Harnbefund einen Schluss auf den

*Auch mit dem Schweiss erfolgt also keine irgend wie beträchtliche Abgabe der eingeführten Borsäure.*

Die Ergebnisse dieser am *Tier* und am *Menschen* angestellten Versuche lassen sich folgendermassen zusammenfassen :

### I. Versuche am **Tier**.

*In Versuchen an Kaninchen und an einem Hund ist bei Einspritzung von Boraxlösung in das Blut oder unter die Haut Borsäure auf den Magen und den Darm abgeschieden worden. Diese Mengen haben sich beim Hund quantitativ bestimmen lassen.*

### II. Versuche am **Menschen**.

*1. Die innerlich genommene Borsäure wird ohne in Betracht kommenden Verlust mit dem Harn abgeschieden. Rund 50 % sind vom Organismus in 12 Stunden abgestossen; für die Ausscheidung der übrigen 50 % bedarf es der 6—8 fachen Zeit. Bei Untersuchung der Einzelstunden fällt das Maximum der Ausscheidungskurve in die 2. oder 3. Stunde nach der Borsäureaufnahme, die Ausscheidung klingt dann allmählich, aber mit kleinen Schwankungen ab.*

---

noch nicht aus dem Körper ausgeschiedenen und deshalb noch im Körper zurückgehaltenen Rest der aufgenommenen Borsäure zu machen.

Die Untersuchungsmethode, die meinen Schlüssen als Grundlage gedient hat, ist weder von Herrn Prof. **LIEBREICH**, noch von anderer Seite irgendwie bemängelt worden. Ueberdies hat sich ihre Brauchbarkeit und Zuverlässigkeit durch weitere Versuche von neuem dartun lassen. Hätte den Angriffen in den Therap. Monatsheften eine Berechtigung zukommen sollen, so hätte erstens die von mir und **SONNTAG** angewendete quantitative Nachweismethode als unzuverlässig erwiesen werden müssen, und zweitens mit einer zuverlässigeren meine Befunde, wonach die innerlich genommene Borsäure ohne nennenswerten Verlust sich im Harn hat wieder auffinden lassen, nachgeprüft und widerlegt werden müssen. Beides ist nicht geschehen.

Anstelle seiner Versuche, in denen qualitativ nach Borsäure im Schweiss gesucht wurde, hätte **LIEBREICH** den « beträchtlichen » Gehalt einer bestimmten Menge Schweiss an Borsäure ziffernmässig ermitteln und versuchen müssen, an derselben Person festzustellen, ob beim Schwitzen eine der im Schweiss zur Ausscheidung gelangenden *beträchtlichen* Menge entsprechend geringere Menge im Harn aufzufinden war.

Die oben im Text beschriebenen Versuche haben aber den Beweis geliefert, dass **LIEBREICH** zu seiner Behauptung, dass beträchtliche Mengen Borsäure den Körper mit dem Schweiss verlassen, nicht berechtigt war. Selbst seine eigenen Versuche sind also nicht imstande, seine Behauptung zu stützen. Meine Schlüsse werden durch diese qualitativen Schwitzversuche **LIEBREICH**'s nicht berührt.

*Auf die Angriffe **LIEBREICH**'s auf meine wissenschaftliche Zuverlässigkeit und Ehre werde ich, nachdem ich in vorliegenden Versuchen die Untersuchungen, die **LIEBREICH** hätte anstelle sollen, ausgeführt und damit meine Behauptung experimentell durch weitere und zwar direkte quantitative Versuche gestützt habe, mit keinem Worte eingehen.*

*Der qualitative Nachweis im Harn gelingt bisweilen bis zum 9. Tag nach beendigter Borsäurezufuhr.*

2. *Die Borsäure ist nicht ausspülbar, d. h. die Ausscheidungsgrösse und Schnelligkeit verläuft unabhängig von der gesteigerten Wasseraufnahme und Harnabsonderung.*

3. *Die wiederholt aufgenommenen Mengen Borsäure können sich zum Teil im Organismus anhäufen.*

4. *Mit dem Kot verlassen höchstens minimale Mengen Borsäure den Körper (0,0—0,006 gr., in einem Fall 0,018 gr. nach Einnahme von täglich 3 gr. Borsäure).*

5. *Nach den quantitativen Untersuchungen findet weder mit dem Speichel noch mit der Milch eine in Betracht kommende Abscheidung statt.*

6. *Selbst wenn nach Einnahme von 3000 milligr. 550 c.c. Schweiss, und nach während 3 Tagen aufgenommenen 9000 milligr. 110 c.c. Schweiss abgegeben wurden, waren höchstens 20 bzw. 8 milligr. Borsäure im Schweiss wiederzufinden. Diese Ergebnisse, wonach auch der Schweiss sich an der Ausscheidung der Borsäure nicht beteiligt, stehen im Einklang mit den Ergebnissen der Versuche WILEY's.*

7. *Da sich aus dem direkten Harnbefund ergibt, dass die Borsäure ohne nennenswerten Verlust durch die Niere abgegeben wird, und aus den quantitativen Versuchen hervorgeht, dass im Speichel, in der Milch und selbst unter extremsten Verhältnissen im Schweiss in Betracht kommende Mengen Borsäure nicht ausgeschieden werden, so ist — praktisch gesprochen — die Niere das für die Ausscheidung der Borsäure in Betracht kommende Organ.*

8. *Als zwingender Schluss folgt hieraus, dass — praktisch gesprochen — alle Borsäure, soweit sie zu einem bestimmten Zeitpunkt nicht im Harn enthalten ist, noch im Organismus steckt und in der darauf folgenden Zeit mit dem Harn zur Abscheidung gelangen muss.*

#### NACHSATZ BEI DER KORREKTUR.

Einer gütigen Auskunft des Herrn Dr WILEY vom 29. Juni 1905 entnehme ich folgende Einzelheiten seiner Methode und folgende systematischen Versuche :

A suitable amount of the urine (depending upon its content of boric acid) was transferred to a porcelain dish, partially neutralized with sodium hydroxid, and barium hydroxid added to a strongly alkaline reaction. The sample was then evaporated to dryness and ignited. After cooling the residue was digested on the water bath with hydrochloric acid for some time, after which it was diluted with water, the digestion on the water bath continued until the solution was as complete as possible, when it was made alkaline with sodium hydroxid and filtered.

The insoluble material was again dissolved as completely as possible in hydro-



chloric acid and digested on the water bath for some time, diluted with water, made alkaline with sodium hydroxid with the addition of a small amount of baryta water, and again filtered, and the insoluble material thoroughly washed. Great care must be taken of course that the amount of barium hydroxid present at all time is sufficient to combine with all of the phosphoric acid. Care must also be taken to work with a definite amount of solution and conduct all operations in an absolutely uniform manner. By so doing, the error due to the solubility of barium phosphate will be uniform and a correction may be made from the known solubility of barium phosphate, or better by blank determinations: that is, by the figure obtained from urine containing no boric acid.

In case the amount of boric acid present is considerable it is best to again dissolve the insoluble matter, digest with acidulated water, make alkaline and filter a third time. The filtrate containing all of the boric acid and a small amount of barium phosphate is acidified with hydrochloric acid and brought to the boiling point for the purpose of expelling carbon dioxid. It is then cooled quickly a drop of methyl orange added, and exactly neutralized with sodium hydroxid, free from carbon dioxid. From 2 to 4 grams of mannite (depending on the amount of solution) and a few drops of a solution of phenyl phthalein are then added, and the solution titrated with sodium hydroxid (free from carbon dioxid) which has been standardized against a known solution of boric acid. If the solution of sodium hydroxid employed be standardized by any of the ordinary methods the results will be 3 or 4 per cent too high.

The results obtained by this method in the examination of urine were checked from time to time by ignition and distillation with methyl alcohol, the distilled boric acid sometimes being titrated and sometimes determined by weighing in the presence of lime. The volumetric method above given, however, was found to give perfectly satisfactory results.

The limit of error ordinarily experienced in this method is illustrated by 2 sets of results given below. These results were obtained by different operators at different times which explains the fact that the correction necessary to apply to the volume of standard alkali used as determined by the blank is not uniform in the 2 experiments. In both cases the standard alkali employed was of such strength that 1 c.c. equalled 0.0078 grams of boric acid ( $\text{HBO}_3$ ).

Volume of Urine (c.c.)	Boric acid added (grams)	Volume alkali consumed (c.c.)	Corrected volume alkali consumed (c.c.)	Boric acid found (grams)
200	0	2,1	—	—
200	0	1,4	—	—
200	0	1,3	—	—
200	0	1,6	—	—
200	0	1,8	—	—
200	0	1,4	—	—
Average		1,6		
200	0,065	9,9	8,3	0,0647
200	0,065	9,6	8,0	0,0624
200	0,065	9,8	8,2	0,0640
200	0,130	18,0	16,4	0,1279
200	0,130	18,1	16,5	0,1287
200	0,130	17,5	15,9	0,1240
200	0,130	17,7	16,1	0,1256
200	0,130	17,8	16,2	0,1264
200	0,195	26,0	24,4	0,1903
200	0,195	25,5	23,9	0,1864
200	0	2,1	—	—
200	0	1,9	—	—
200	0	2,1	—	—
200	0	2,5	—	—
200	0	2,4	—	—
200	0	2,5	—	—
200	0	2,3	—	—
Average		2,3		
200	0,13	19,7	17,4	0,1357
200	0,13	19,9	17,6	0,1373
200	0,13	18,5	16,2	0,1264
200	0,13	18,1	15,8	0,1232
200	0,13	18,3	16,0	0,1248

Die von WILEY angewendete Bestimmungsmethode der Borsäure beruht also ebenfalls auf dem Prinzip der *Titration* (bei Gegenwart von Mannit). Von dem von uns benutzten Verfahren unterscheidet sie sich durch die Art der Phosphorsäure-Ausfällung mittels Barythydrat. Ohne Gelegenheit gehabt zu haben, WILEY's Methode mit der unserigen zu vergleichen, kann in eine kritische Besprechung nicht eingetreten werden. Auffällig ist, dass in WILEY's Versuchen an *normalcm Harn* ein so grosser Verbrauch an Natronlauge (bei 200 c.c bis zu 2,5 c.c. einer stärkeren Natronlauge als der von uns angewendeten) eintrat, während in unseren Versuchen nur einige Tropfen der schwächeren Natronlauge (bei 100 c.c. Harn) verbraucht wurden.

## Borsäure-Literatur.

## Experimentell-pharmakologisch.

1. C. G. MITSCHERLICH : *De acidi acetici... et boracici effectu in animalibus observato.* Commentatio, Berlin, 1845.
2. BINSWANGER : *Würdigung der Borsäure u. s. w. auf den gesunden und kranken thierischen Organismus.* München, 1846.
3. PANUM : *Ueber die Sekretionskurve des Harnstoffes und des Harns... nach einer aus... mit einem Zusatz von Borsäure... bestehenden Mahlzeit.* Jahresber. f. Tierchemie, 4, 1874, p. 365.
4. CYON : *Sur l'action physiologique du borax.* Compt. rend., 87, 1878, p. 845.
5. J. NEUMANN : *Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Borsäure.* Diss. Dorpat (Kaiserl. Veterinär-Institut unter Semmer), 1879; auszugsweise im Archiv für exp. Path. u. Pharmak., 14, 1881, p. 149.
6. GRUBER : *Ueber den Einfluss des Borax auf die Eiweisszersetzung im Organismus.* Zeitschr. f. Biol., 16, 1880, p. 198.
7. FORSTER : *Ueber die Verwendbarkeit der Borsäure zur Konservierung von Nahrungsmitteln.* Arch. f. Hyg., 2, 1884, p. 75 und Ber. d. Deutsch. chem. Gesellschaft, 16, 1883, p. 1754.
8. MATTERN : *Ueber die Verwendung der Borsäure.* Ber. über d. 7. Vers. d. fr. Ver. bayr. Vertr. d. angew. Chem., 1888.
9. GAUCHER : *Note sur le pouvoir toxique de l'acide borique, etc.* Gazette hebdom., 1888, p. 102 und la Semaine médicale, 1888, p. 38, 54, 74.
10. PLAUT : *Untersuchungen über die Rückwirkung der Borsäure auf die Nieren in ihrer Anwendung als Antisepticum.* Diss. Würzburg, 1889.
11. PAUL A. E. WAGNER : *Ueber die diuretische Wirkung des Borax.* Diss., Kiel, 1892.
12. POUCHET : *Expériences sur l'action du borax dans l'alimentation in BROUARDEL, Les empoisonnements criminels et accidentels.* 1902.
13. MORRO und GAEBELEIN : *Ueber das Resorptionsvermögen der Harnblase.* Zeitschr. f. klin. Med., 32, 1897, p. 12.
14. CHITTENDEN und GIES : *The influence of borax and boric acid upon nutrition with special reference to proteid metabolism.* Am. Journ. of Physiol., 1, 1898, p. 1.
15. ANNETT : *Boric acid and formalin as milk preservatives.* Lancet, 1899, II, p. 1282.
16. LIEBREICH : *Gutachten über die Wirkung der Borsäure und des Borax.* Vierteljahrsschrift für gerichtl. Med., III. Folge, Bd. 19, 1900, p. 83.
17. — *Ueber die Wirkung der Borsäure und des Borax* (ein zweites Gutachten). Berlin, Hirschwald, 1903.
18. SANTESSON : *Einiges über pathologische Veränderungen bei Borsäurevergiftung.* Skand. Arch. f. Physiol., 10, 1900, p. 191.
19. BACKHAUS u. BRAUN : *Das Milcheiweiss als Nahrungsmittel.* Ber. d. Landw. Instituts Königsberg, 1900, Heft 5, p. 34.
20. KISTER : *Ueber Gesundheitsschädlichkeit der Borsäure als Konservierungsmittel für Nahrungsmittel.* Zeitschr. f. Hygiene, 37, 1901, p. 225.
21. RÖSE : *Untersuchungen über Mundhygiene.* Zeitschr. f. Hygiene, 36, 1901, p. 161.
22. TUNNICLIFFE und ROSENHEIM : *On the influence of boric acid and borax upon the general metabolism of children.* Journ. of Hygiene, 1, 1901, p. 168.

23. HEFFTER : *Ueber den Einfluss der Borsäure auf die Ausnutzung der Nahrung.* Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amt, 19, 1902, p. 97.
24. E. ROST : *Ueber die Wirkungen der Borsäure und des Borax auf den tierischen und menschlichen Körper, mit besonderer Berücksichtigung ihrer Verwendung zum Konserviren von Nahrungsmitteln.* Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amt, 19, 1902, p. 1.
25. R. O. NEUMANN : *Ueber den Einfluss des Borax auf den Stoffwechsel des Menschen.* Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amt, 19, 1902, p. 89.
26. RUBNER : *Ueber die Wirkung der Borsäure auf den Stoffwechsel des Menschen.* Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amt, 19, 1902, p. 70 und Hygienische Rundschau, 12, 1902, p. 161.
27. E. OVERTON : *Beitr. zur allgemeinen Muskel- und Nervenphysiologie.* Arch. f. d. ges. Physiologie, 92, 1902, p. 243.
- 27<sup>a</sup>. DOANE and PRICE : *The influence of preservatives upon the food value of milk.* Maryland-Agriculture Exp. Station. September 1902.
28. FR. HOFMANN : *Die angebliche Unschädlichkeit von Borsäure im Fleische.* Deutsch. med. Wochenschr., 1902, p. 832.
29. A. LOEWY : *Bemerkungen zur Wirkung der Borpräparate auf den Stoffwechsel.* Verhandl. d. Physiol. Gesellsch. zu Berlin. Arch. f. Physiol., 1903, p. 378.
30. TH. A. MAASS : *Ueber die Einwirkung von Borax, Borsäure u. s. w. auf die lebende Froschhaut.* Therap. Monatshefte, 1903, p. 115.
31. FRANZ : *Beitrag zur Kenntnis der Wirkung des neutralen schwefligsauren Natriums... sowie einiger anderer Stoffe auf Kaulquappen.* Arb. Kais. Ges.-Amt, 21, 1904, p. 309 ff.
32. CH. HARRINGTON : *Borated food as a cause of lesions of the kidneys.* The American journal of the med. sciences, 1904, September.
33. H. W. WILEY : a) *Vorläufige Mitteilung.* Yearbook of the United States Departm. of Agriculture, 1903, p. 302; b) *Circular No 15.* United States Department of Agriculture, Bureau of Chemistry, einen Auszug darstellend aus : c) *Influence of food preservatives and artificial colors on digestion and health. I. Boric acid and borax.* U. S. Departm. of Agriculture. Bull. No 84, part. I, Washington, 1904.

#### **Einfluss auf Fermente.**

34. L. WOLBERG : *Ueber den Einfluss einiger Salze und Alkaloide auf die Verdauung.* Arch. f. d. gesamte Physiologie, 22, 1880, p. 291.
35. LEFFMANN : *Ueber Verdauungsfermente unter besonderer Berücksichtigung ihrer Beeinflussung durch Konservierungsmittel in Speisen.* Journ. Frankl.-Inst., 147, 1898, p. 97, zitiert nach Chem. Centralbl., 1899, I, p. 754.
36. KEPPLER : *Ueber den Wirkungswerth von Pepsin und Pankreatin in Gegenwart von Borsäure.* Pharm. Centralh., 1899, No 2.
37. FOULERTON : *The influence on health of chemical preservatives.* Lancet, 1899, II, p. 1427.
38. LIEBREICH : *Ueber die Wirkung der Borsäure und des Borax.* Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Med., III, F., Bd. 19, 1900, p. 83.
39. HALLIBURTON : *Remarks on the use of borax and formaldehyde as preservatives of food.* Brit. med. Journ., 1900, II, p. 1.
40. HAHN und GERET : *Ueber das Hefendotrypsin.* Zeitschr. f. Biologie, 40, 1900, p. 117.

41. WEITZEL : *Ueber die Labgerinnung der Kuhmilch unter dem Einfluss von Borpräparaten und anderen chemischen Stoffen.* Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amt, 19, 1902, p. 126.
42. H. R. WEISS : *Zur Kenntnis der Trypsinverdauung.* Zeitschr. f. physiol. Chemie, 40, 1903/1904, p. 480.

#### Bakteriologisch.

43. BUCHOLTZ ; *Bakterien und Antiseptika.* Arch. f. experim. Path. u. Pharm., 4, 1875, p. 1.
44. KOSEGARTEN : *Der Einfluss des Kali chloricum und des Borax auf niedere pflanzliche Organismen untersucht.* Dissert. Kiel, 1878.
45. HABERKORN : *Das Verhalten von Harnbakterien gegen Antiseptika.* Dissert. Dorpat, 1879.
46. P. KÜHN : *Ein Beitrag zur Biologie der Bakterien.* Dissert. Dorpat, 1879.
47. R. KOCH : *Ueber Desinfektion.* Mitt. a. d. Kais. Gesundheitsamte, I, 1881, p. 234.
- 47<sup>a</sup>. DE LA CROIX : *Das Verhalten der Bakterien des Fleischwassers gegen Antiseptika.* Arch. f. exp. Path. und Pharmakol., 13, 1881, p. 175.
48. KOSSIAKOF : *De la propriété que possèdent les microbes de s'accomoder aux milieux antiseptiques.* Annal. Inst. Pasteur, 1, 1887, p. 465.
49. KITASATO : *Ueber das Verhalten der Typhus- und Cholera Bazillen zu saure- oder alkalihaltigen Nährböden.* Zeitschr. f. Hygiene, 3, 1888, p. 404.
50. LAZARUS : *Die Wirkungsweise der gebräuchlichen Mittel zur Konservierung der Milch.* Zeitschr. f. Hygiene, 8, 1890, p. 207.
51. PETTERSON : *Experim. Untersuchungen über das Konserviren von Fleisch und Fischen mit Salzen.* Arch. f. Hygiene, 37, 1900, p. 171.
52. LANGE : *Beitrag zur Frage der Fleischkonservierung mittels Borsäure, Borax u. s. w.* Arch. f. Hygiene, 40, 1901, p. 143.
53. ROLLY : *Zur Analyse der Borax u. s. w.-Wirkung bei Fäulnisvorgängen, etc.* Arch. f. Hygiene, 41, 1901, p. 348.
54. O. SACHS : *Experim. Unters. über Harnantiseptika.* Wiener klin. Wochenschr., 1902, No 17, p. 443.
55. TH. BOKORNY : *Empfindlichkeit der Milchsäurebakterien gegen verschiedene Substanzen.* Pharmaz. Zentralhalle, 1905, No 12, p. 223.
56. BASSENGE : *Ueber die Wirkung der Borsäure auf einige Bakterien der sogen. Fleisch- und Wurstvergiftungen.* Zeitschr. f. exper. Path. und Therapie, 1905, Bd. II, p. 113.

#### Therapeutisch.

57. POLLI : *Maladies par ferment morbifique. Des propriétés anti-fermentatives de l'acide borique, etc.* Paris, 1877 und Berichte d. deutschen chem. Gesellschaft, 1877, p. 1382.
58. GOWERS : *On psoriasis from borax.* Lancet, 1881, II, p. 546.
59. STEWART-LOCKIE : *Treatment of epilepsy by borax.* Brit. med. journ. 1882, II, p. 789.
60. VIGIER : *Note préliminaire sur l'action physiologique du borate de soude.* C. rend. soc. biol., 1883, p. 44.
61. M. ROSENTHAL : *Untersuchungen und Beobachtungen über Arzneimittel.* Anzeiger der K. K. Gesellschaft der Aerzte zu Wien, 1884, No 12, p. 58 und Wien. med. Blätter, 1884, p. 78.
62. JOHNSON : *Virchow-Hirsch's Jahresber., 1885, I, p. 401.*
63. WILDNER : *Zur therapeutischen Verwerthbarkeit der Borsäure.* Dissert. Würzburg, 1885,

64. CORLETT : *Clinical observations on the ingestion of boracic acid and its effect on the skin, the boracic acid eruption so-called.* Journ. of the Amer. Med. Assoc., 15, 1890, p. 918.
65. RUSSEL u. TAYLOR : *The treatment of epilepsy by biborate of soda.* Lancet, 1890, I, p. 1061.
66. JAENICKE : *Ueber die therapeutische Verwertung der Borsäure, etc.* Therap. Monatshefte, 1891, p. 477.
67. CH. FÉRÉ : *De l'influence de l'antisepsie intestinale sur la tolérance de quelques médicaments.* La semaine médicale, 1891, p. 38.
68. P. J. B. CURE : *De l'emploi du borate de soude dans le traitement de l'épilepsie.* Thèse, Montpellier, 1891.
69. ROVIGHI : *Die Aetherschwefelsäuren im Harn und die Darmdesinfektion.* Zeitschr. f. physiol. Chemie, 16, 1892, p. 20.
70. MAIRET : *Traitement de l'épilepsie par le borate de soude.* Le Progrès médical, 1891, II, p. 257 u. 1892, I, p. 97.
71. CH. FÉRÉ : *Note sur l'action du borax administré par la voie gastrique sur les sécrétions cutanées.* C. rend. soc. biol., 1893, p. 987 und *Le borisme, etc.* Semaine médicale, 1894, p. 497.
72. — *Du borax dans le traitement de l'épilepsie.* Revue de médecine, 15, 1895, p. 750.
73. A. HALL : *The possible dangers of treating extensive burns with boracic ointment.* Lancet, 1896, I, p. 993.
74. RASCH : *Ein Fall von Borsäure-Exanthem.* Virchow-Hirsch's Jahresber., 1877, I, p. 351.
75. R. B. WILD : *Dermatitis and other toxic effects produced by boric acid and borax.* Lancet, 1899, I, 23.
76. A. HALL : *Boracic acid poisoning.* Lancet, 1899, I, p. 261.
77. GRUMPELT : *Symptoms of poisoning by boracic acid.* Brit. med. Journ. 1890, I, p. 17.
78. EVANS : *Toxic effects of boracic acid.* Brit. med. Journ., 1899, I, p. 209.
79. A. HALL : *Erythematous rash due to boric acid.* Brit. med. Journ., 1900, II, 1821.
80. HANDFORD : *Erythematous rash due to boric acid.* Brit. med. Journ., 1900, II, p. 1495.
81. RINEHART : *Zwei Fälle von Vergiftung mit Borsäure.* Münchener med. Wochenschr., 1902, p. 204.
82. LE CLERC : *Effets caustiques d'un gargarisme boriqué.* Semaine médicale, 1902, N° 6, p. 48.
83. C. GERHARDT : *Ueber Entfettungskuren.* Therapie der Gegenwart, 1902, N° 6, p. 241.
84. MANKIEWICZ : Berl. klin. Wochenschr., 1903, p. 87.
85. MENDEL : Berl. klin. Wochenschr., 1903, p. 87.
86. G. MERKEL : *Die Verwendung der Borsäure in der inneren Medizin.* Münchn. med. Wochenschr., 1903, p. 100. Entgegnung hierauf : O. LIEBREICH, Therap. Monatshefte, 1903, III. u. VII.; G. MERKEL : Münchn. med. Wochenschr., 1903, p. 908.
87. HOPPE : *Ueber schädlich wirkende Eigenschaften der Borsäure bei innerlicher Verabreichung.* Arztl. Sachverst. Ztg., 1903, p. 257.
88. v. NOORDEN : *Bemerkungen über die Schädlichkeit der Borsäure.* Therap. d. Gegenwart, 1903, p. 93.
89. K. SENZ : *Ueber Erfahrungen bei Entfettungskuren mit Borsäure.* Ther. d. Gegenw., 1903, p. 158.
90. V. VOHRZYK : *Ueber den therapeutischen Wert der Borsäure bei Skorbut.* Klin.-ther. Wochenschr., 1903, p. 268.

91. M. CLOETTA : *Zur Kenntnis der Borsäurewirkung*. Ther. d. Gegenwart, 1903, No 3.  
 92. L. WAELSCH : *Ueber unangenehme Nebenwirkungen nach Applikation medikamentöser Salben auf die Haut (Borsalbe)*. Prag. mediz. Wochenschr., 1903, No 35.

### Vergiftungen.

93. MOLODENKOW : *Zwei Fälle von Vergiftung durch Borsäure*. Petersb. med. Wochenschr., 1881, No 42.  
 94. BRUZELIUS : *Ueber Borsäurevergiftung*. Virchow-Hirsch's Jahresber., 1883, I, p. 400.  
 95. WARFWINGE : *Fall von Borsäurevergiftung*. Virchow-Hirsch's Jahresber., 1883, I, p. 401.  
 96. ALMCQVIST : Schmidt's Jahrbücher d. ges. Medizin, 198, 1883, p. 28.  
 97. HOGNER : *Vergiftungsfälle durch Borsäure*. Virchow-Hirsch's Jahresber., 1884, I, p. 359.  
 98. G. T. WELCH : *Toxicological effects of boracic acid*. Medical Record, 34, 1888, p. 531.  
 99. G. LEMOINE : *De la toxicité de l'acide borique*. Gaz. méd. de Paris, 1890, p. 205 u. 222.  
 100. SCHWYZER : *Ueber Borsäurevergiftung*. New-Yorker med. Wochenschr., 1895, p. 263.  
 101. BRANTHOMME : *Zwischenfälle nach Borsäure*. Therap. Monatsh., 1897, p. 175.  
 102. ZUM BUSCH : Münchener med. Wochenschr., 1902, No 5, p. 204.  
 103. CHARLES L. BEST : *Boric acid poisoning*. Report of a fatal case with autopsy. Transact. of the Chicago Patholog. Society, 6, 1904, p. 161.

### Ausscheidung.

104. G. L. HARNIER : *Quaedam de transitu medicamentorum in lac*. Diss. Marburg, 1847.  
 105. H. QUINCKE : *Ueber die Ausscheidung von Arzneistoffen durch die Darmschleimhaut*. Arch. f. Physiol., 1868, 2, p. 150.  
 106. JOHNSON : Virchow-Hirsch's Jahresber., 1885, I, p. 401, und Jahresber. f. Tierchemie, 15, 1885, p. 235.  
 107. JAY : *Sur la vitesse de l'élimination de l'acide borique par l'urine*. Annal. d'hygiène publ., III. Serie, 37, 1897, p. 493.  
 108. E. ROST : *Notiz zur Kenntniss der Ausscheidung des Borax*. Arch. f. Physiol., 1899, Suppl., p. 568.  
 109. E. ROST : *Zur pharmakolog. Beurteilung der Borsäure unter besonderer Berücksichtigung ihrer Ausscheidung*. Verh. der Physiol. Gesellsch. zu Berlin, 15. XII. 1902, Arch. f. Physiologie, 1903, p. 369.  
 110. SONNTAG : *Ueber die quantitative Untersuchung des Ablaufs der Borsäureausscheidung aus dem menschlichen Körper*. Arb. a. d. Kais. Gesundh.-Amte, 19, 1902, Heft 1.  
 110<sup>a</sup>. LIEBREICH : *Ueber Ausscheidung der Borsäure beim Menschen durch den Schweiß*. Therap. Monatshefte, 1904, p. 416.  
 110<sup>b</sup>. WILEY : Vergl. No 33.

### Konservierungsmittel.

111. NYSTRÖM : *Ueber Aseptin (Borsäure)*. Schmidt's Jahrb., 154, 1872, p. 211.  
 112. LE BON : *Sur les dangers du borax pour la conservation de la viande, etc*. Compt.-rend. 87, 1878, p. 936.  
 113. LIEBREICH : *Ueber Konservierung mit Borsäure*. Berl. klin. Wochenschr., 1887, No 33, p. 605, und Therap. Monatsh., 1887, p. 353.

114. POPP und FRESENIUS : *Die Frankfurter Würste und deren Büchsenkonserven*. Zeitschr. f. öffentl. Chemie, 1807, p. 155.
115. POLENSKE : *Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte*, 12. 1896, p. 548; 17, 1900, p. 561; 19, 1902, Heft 1.
116. LEBBIN : *Ueber die Zulässigkeit der Borsäure zur Nahrungsmittelkonservierung*. Die mediz. Woche, 1901, p. 409.
117. BEYTHIEN und HEMPEL : *Ueber Bestimmung der Borsäure in Fleischkonserven und die Abnahme des Borsäuregehaltes beim Wässern*. Zeitschr. f. Untersuchung d. Nahrungs- und Genussm., 1890, p. 842.
118. KISTER : *Ueber Gesundheitsschädlichkeit der Borsäure als Konservierungsmittel für Nahrungsmittel*. Zeitschr. f. Hygiene, 37, 1901, p. 226.
119. Report of the departmental committee on the use of preservatives and colouring matters. London, 1901.
120. A. P. F. RICHTER : *Bakterielles Verhalten der Milch bei Boraxzusatz*. Arch. f. Hyg., 43, 1902, p. 151.
121. KUSCHEL : *Ueber die Wirkung des Einlegens des Fleisches in verschiedene Salze*. Arch. f. Hyg., 43, 1902, p. 134.
122. VAUGHAN u. VEENBOER : *The use of borax and boric acid as food preservatives*. American medicine, 1902, 15. März.
123. R. BOEHM : *Zur Beurteilung der Borsäure und des Borax als Fleischkonservierungsmittel*. Münchn. med. Wochenschr., 1902, p. 2049.
124. DOSQUET-MANASSE : *Ueber den Missbrauch der Borsäure*. Berl. klin. Wochenschr., 1902, p. 1167.
125. E. HARNACK : *Einige Betrachtungen über Fleischpräservesalze*. Deutsch. med. Wochenschr., 1902, p. 887.
126. *Technische Begründung der Vorlage, auf Grund deren der Bundesrat gemäss § 21 des Fleischbeschaugesetzes den in der Bekanntmachung des Reichskanzlers vom 18. II. 1902 (Reichsgesetzblatt, S. 48) veröffentlichten Beschluss über gesundheitsschädliche und täuschende Zusätze zu Fleisch und dessen Zubereitung gefasst hat*. Deutsch. Reichs-Anzeiger, 1902, N<sup>o</sup> 47; auch abgedruckt in Arztl. Sachverst.-Ztg., 1902.
127. V. GERLACH : *Zur Borsäure-Frage*. Nürnberg, Tümmel, 1902.
128. H. MEYER : *Beitrag zur pharmakolog. Beurteilung der Borpräparate*. Hygienische Rundschau, 12, 1902, p. 1233.
129. E. ROST : *Borsäure als Konservierungsmittel*. Beiträge zur Beurteilung der Angriffe gegen das Verbot der Verwendung von Borsäure und deren Salzen bei der Zubereitung von Fleisch. Berlin, Springer 1903.
130. E. ROST : *Sind Borsäure und Borax wirkungs- und gefahrlos für den Organismus?* Deutsch. med. Wochenschr., 1903, N<sup>o</sup> 7 u. 8.
131. *Boric acid and potted shrimps*. Lancet, 1903, I, p. 979.
132. BERTENSON : *Ueber die Konservierung von Kaviar mit Bor- und Salizylsäure zu industriellen Zwecken*. Russ.-mediz. Rundschau, 1, 1903, p. 311.
133. P. BROUARDÉL : *Accidents causés par l'addition des antiseptiques aux aliments*. Annal. d'hyg. publ. III. Serie, 49, 1903, p. 420.



**Chemisch.**

134. HÖNIG u. SPITZ : Zeitschr. f. angew. Chemie, 1896, p. 549.  
 135. IONES : Zeitschr. f. anorgan. Chem., 20, 1899, p. 112.  
 136. POLENKE : Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte, 17, 1900, p. 561.  
 137. A. HEDEBRAND : *Ueber Menge und Bestimmung der Borsäure in Vegetabilien*. Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- u. Genussmittel, 1902, p. 1044.  
 138. KARL WINDISCH : *Die Bestimmung der Borsäure*, Zeitschr. f. Unters. d. Nahrungs- und Genussmittel, 1905, N° 11, p. 641.

**Borsäure als normaler Bestandteil in Pflanzen.**

139. RIPPER : *Weinbau und Weinhandel*, 6, 1888, p. 331.  
 140. G. BAUMERT : *Zur Frage des normalen Vorkommens der Borsäure im Weine*. Berichte d. Deutschen Chem. Gesellsch., 21, 1888, p. 3290.  
 141. HOTTER : Zeitschrift für Nahrungs-Unters., 9, 1895, p. 1.  
 142. K. WINDISCH : *Ueber die Zusammensetzung der Trinkbranntweine*. Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt, 14, 1898, p. 391.  
 143. F. SCHAFFER : *Ueber den Borsäuregehalt des Weines*. Schweiz. Wochenschr. f. Chemie und Pharmazie, 40, 1902, p. 478.  
 144. LIPPMANN : *Borsäure in Citronen und Apfelsinen*. Chem. Ztg., 1902, p. 465.  
 145. ALLEN und TANKARD : *Determination of boric acid in fruits etc.* The Analyst, 29, 1904, p. 301.



Composés arsénicaux en présence d'albuminoïdes

PAR

M. IDE,

Professeur de Thérapeutique à Louvain.

Le rôle évident et important de l'arsenic dans l'organisme a préoccupé les chimistes et les thérapeutes de tout temps.

Alors que l'hypothèse la plus simple à première vue était d'admettre avec LIEBIG que des poisons aussi toxiques que les composés arsénicaux entraient en combinaison avec les substances protéiques, BINZ parvint à démontrer, il y a déjà 25 ans, que cette hypothèse n'avait aucune observation positive en sa faveur. Par contre, avec ses élèves SCHULZ et WATTS il démontra dans une série de mémoires<sup>(1)</sup> que l'arsenic peut jouer un tout autre rôle : S'oxydant et se réduisant alternativement dans certains organes, il pourrait de ce chef activer notre métabolisme et cela seul suffirait pour expliquer bien des choses sur l'action biologique des arsénicaux.

Quand nous introduisons dans le milieu vivant qui est si riche en composés instables et oxydables, un agent porteur d'oxygène sous une forme facile à utiliser nous pouvons nous attendre à des conséquences étendues.

Si nous livrons de l'oxygène sous une forme trop virulente, ozone, nitrates, chlorates, nous provoquerons des véritables accidents moléculaires dans les masses vivantes; nous aurons empoisonné les cellules.

---

(1) BINZ et SCHULZ : Arch. f. exper. Path. und Pharmakol., 1879 à 1882. Bd. 11 et 13, 14 et 15.

Mais de l'oxygène sous une tension proche de celle de l'hémoglobine oxygénée, pourra parfois supplier avec avantage à la paresse de nos agents vitaux quels qu'ils soient.

Comme dans l'hémocyanine de L. FRÉDÉRICQ le cuivre joue pour les poulpes le rôle du fer de notre sang : nous pouvons nous attendre à trouver d'autres métaux ou métalloïdes dans un rôle analogue.

Quand on se représentait les combustions organiques comme devant se faire en vertu de la seule affinité de l'oxygène pour les substances instables de nos tissus, le jeu des oxydants et des réducteurs chimiques devait être considéré comme de première importance.

Mais aujourd'hui on constate de plus en plus que nos composés organiques ne sont ni si instables, ni si avides d'oxygène; il faut *plus* que la présence d'oxygène pour entraîner la combustion biologique, il faut en outre des ferments hydrolysants et oxydants, auxquels nous commençons à attribuer le rôle principal.

Ces notions plus modernes ne doivent pas jeter par une conclusion hâtive dans une erreur en sens contraire, en attribuant toutes les vertus actives aux ferments et en ne comptant pour rien les composés oxydables et réductibles en présence.

Sans escompter les surprises que la Biologie occasionne fréquemment aux conceptions chimiques courantes, nous devons être d'autant plus réservés dans nos hypothèses, qu'il s'agit dans le cas spécial qui nous occupe de corps chimiques que nos cellules vivantes modifient autrement que nos cellules mortes.

Et à ce point de vue les analyses si rigoureuses faites par BINZ conserveront toujours leur poids dans l'appréciation des phénomènes et ils méritent d'être rappelés succinctement.

Quand on introduit de l'arséniate (arsenic au maximum d'oxydation) dans le corps, une partie de cet arsenic se retrouve sous une forme réduite. Tous nos tissus *morts* ou *vivants* font cette réduction.

Quand on introduit de l'arsénite (arsenic incomplètement oxydé) on en retrouve une partie complètement oxydée.

Seuls *certain*s organes *vivants* surtout le foie sont capables de provoquer cette oxydation. Le sang reste inactif.

Les analyses chimiques de BINZ ont été faites très soigneusement et ne semblent redouter aucune critique.

La polémique que ces faits ont soulevé quant à leur interprétation, montre assez que la thèse de BINZ était inattendue. Actuellement encore l'absence de combinaison chimique entre les arsénicaux et les albuminoïdes,

est un de ces faits dont on aime à se convaincre soi-même, tant il paraît exceptionnel pour un poison si violent.

Sans exclure la possibilité d'une combinaison chimique, BINZ soutenait avec raison qu'elle n'avait jamais été constaté et que seuls les phénomènes d'oxydation et de réduction provoqués par la molécule arsénicale libre avaient été prouvées.

Dans un travail dont nous regrettons de ne pouvoir retrouver l'original, HERAPATH aurait reconnu que toutes les tentatives de faire la synthèse de l'arsénique et de l'albumine, avaient échoué.

Un quart de siècle d'intervalle ayant apporté des idées et des méthodes nouvelles, concernant les albuminoïdes et concernant l'analyse moléculaire, il nous a paru intéressant de reprendre une de ces questions intimement liées aux travaux de BINZ.

Nous avons proposé à un de nos élèves M<sup>r</sup> VANDENBULCKE de faire l'examen cryoscopique de mélanges déterminés de solutions albumineuses et de solutions arsénicales.

Ce sont les premiers résultats de ces recherches que nous donnons ici, ils confirment beaucoup plus nettement que nous n'osions le prévoir, les idées de BINZ concernant l'absence de réaction entre les albuminoïdes et les arsénicaux.

### Plan des expériences.

Nous faisons d'abord des solutions aussi pures que possibles d'albuminoïdes. Partant de sérum sanguin de cheval recueilli aseptiquement nous isolons par la méthode de HOFMEISTER sérines et pseudo-globulines. Les précipités exprimés à la presse sont vivement dialysés, de manière à enlever tous les sels dialysables; les solutions obtenues étaient aussi concentrées que le sérum lui-même.

Il nous est arrivé d'obtenir ainsi des solutions albumineuses très concentrées qui se congelaient pourtant à un centième de degré près comme l'eau distillée. Mais cela n'est pas indispensable, quand il reste des traces de sulfates ammoniques elles ne gênent pas fort l'opérateur.

D'autre part nous faisons des solutions arsénicales. L'arséniat sodique pur était dissous directement dans l'eau distillée puis filtrée au moins 24 heures avant l'observation.

L'anhydride arsénieux était mis en quantité exagérée dans une solution normale — décime de NaOH. Il se forme ainsi de l'arsénite dissout en quantité suffisante pour influencer le point de congélation : un excès de NaOH libre doit être soigneusement évité car il entrerait certainement

en combinaison avec les albuminoïdes et modifierait les résultats cryoscopiques.

Les solutions étant prêtes, on détermine pour chacune d'elles le  $\Delta$  ou l'abaissement sous  $0^\circ$  du point de congélation. Pour éviter les erreurs, les solutions furent toujours prises en quantité notable, 25 à 35 grammes; la surréfrigération est évitée au delà de quelques dixièmes de degré et les épreuves dont le contrôle donnait des différences dépassant le  $1/100$  de degré furent rejetées. Le  $0^\circ$  du thermomètre est vérifié avant et après chaque série de déterminations, le mercure du thermomètre est maintenu, tant que possible dans la zone graduée de son réservoir entre les déterminations. Enfin la cristallisation est provoquée par un échantillon minime de la même solution congelée à part.

La richesse moléculaire de chaque solution étant déterminée, on fait des mélanges en proportions connues entre les solutions albumineuses et arsénicales. On vérifie le  $\Delta$  des mélanges et on constate ainsi, si la richesse moléculaire s'est abaissée par l'effet du mélange.

La cryoscopie des mélanges se faisait tantôt après avoir conservé le mélange à la température ambiante, tantôt après l'avoir maintenu un certain temps à  $38^\circ$ .

### Résultats.

Solutions examinées	$\Delta$ trouvé	$\Delta$ calculé pour l'absence de réaction.
A) Arséniate sodique	— 0,26	
B) Pseudoglobulines concentrées	— 0,03	
Mélange 25 A + 5 B	— 0,24	— 0,22 à 0,23
Id. chauffé à $40^\circ$ pendant 60'	— 0,25	Id.
C) Sérines concentrées	— 0,05	
Mélange 25 A + 5 C	— 0,25	— 0,23 à 0,24
Id. chauffé à $40^\circ$ , pendant 60'	— 0,25	Id.
D) Arsénite sodique	— 0,14	
Mélange 25 D + 5 B	— 0,10 à 0,11	— 0,12 à 0,13
Id. chauffé	— 0,09 à 0,10	— 0,12 à 0,13
Mélange 25 D + 5 C	— 0,15 à 0,16	— 0,13 à 0,14
Id. chauffé	— 0,18	— 0,13 à 0,14

Nous constatons dans cette série que toujours la richesse moléculaire des mélanges reste très rapprochée de ce qu'elle serait en l'absence de toute combinaison chimique de la part des solutions employées. Mais si d'une part les solutions d'arséniates donnent même des chiffres un peu élevés qui

feraient croire à une certaine dissociation, les solutions d'arsénites, manifestent un mouvement contraire. Mais l'instabilité de l'arsénite et le mode de formation auquel nous devons recourir ne permet pas de donner trop d'importance aux irrégularités dues à ces mélanges.

Laissant là les solutions d'arsénite nous avons repris en contrôle les expériences avec l'arséniat et les pseudo-globulines, et elles ont donné grâce à toutes les précautions des chiffres encore plus concordants.

Solutions	$\Delta$ trouvé	$\Delta$ calculé.
A) Arséniat sodique	0,79	
B) Pseudo-globulines concentrées	0,00	
Mélange	0,64 à 0,65	0,642

Ces chiffres indiquent nettement que dans le mélange d'albuminoïdes et d'arséniates la richesse moléculaire ne se modifie pas et se comporte comme si aucune synthèse moléculaire n'intervenait.

### Conclusions.

Devant déterminer la valeur de ces constatations nous devons remarquer d'abord que la cryoscopie ne donne que le nombre absolu d'ions ou de molécules libres, quels qu'ils soient. Ainsi un échange intermoléculaire faisant passer le radical sodique de l'arséniat à l'albumine ne serait pas perçu par la cryoscopie.

Ensuite une synthèse partielle d'une partie pourrait être compensée et masquée par une dissociation moléculaire d'une autre partie.

Enfin si chaque molécule albumineuse ne s'attachait qu'une molécule arsénicale, la synthèse ne serait jamais perceptible par la cryoscopie, le nombre des molécules albumineuses ne jouant qu'un rôle imperceptible en cryoscopie, même pour des solutions aussi concentrées que celles du sérum.

Si la dose toxique tout entière était liée par les protéides elle échapperait encore à la cryoscopie. En effet la dose toxique d'après les expériences les plus récentes du laboratoire d'HEYMANS ne semble pas devoir dépasser le centigramme par kilogramme d'animal.

Nos expériences ne permettent donc pas d'affirmer qu'il n'existe aucune synthèse entre l'albumine et les arsénicaux.

Mais quand on songe que même une synthèse très labile, comme les albumines en font avec beaucoup de sels neutres, avec les bases et les

acides, serait aussi bien perçu qu'une synthèse forte, et qu'ici les chiffres obtenus coïncident de si près avec les chiffres de l'inertie complète, on ne peut nier qu'il existe une forte probabilité en faveur de l'indépendance réciproque des molécules albuminoïdes et arsénicales, telle que BINZ la comprenait.

De plus il semble que si une synthèse débutante était masquée par des modifications secondaires l'influence des températures à 38° pendant une heure, aurait modifié notablement la richesse moléculaire.

Ce genre d'expériences est susceptible de nombreuses variantes et il demande à être mis en parallèle avec des analyses d'autre genre, dialyse, modifications chimiques, etc. Et si même la thèse de l'indépendance des molécules ne se vérifiait pas entièrement, si on trouvait encore une autre influence que l'action oxydante et réductrice de BINZ, le résultat final semble bien devoir rester autre que LIEBIG ne l'avait cru d'abord. Et nous devons à BINZ d'avoir rompu courageusement avec ces anciennes conceptions simplistes concernant ces poisons.

*Louvain, le 10 juillet 1905.*



AUS DEM INSTITUTE FÜR ALLGEMEINE UND EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE  
IN WIEN.

Ueber die entgiftende Funktion der Leber gegenüber Strychnin, Atropin,  
Nikotin und Kurare

VON

Dr C. J. ROTHBERGER  
Assistenten am Institute

und

Dr H. WINTERBERG,  
Privatdozent f. allgem. u. exper. Pathologie.

Die bisher beim Studium der entgiftenden Leberfunktion verwendeten Methoden sind zum Teil an sich nicht einwandfrei, zum Teil können sie nur bei sehr exakter Ausführung und vorsichtiger Verwertung der gewonnenen Tatsachen zu sicheren Ergebnissen führen.

Die unbedingt notwendige Kritik vermissen wir aber gerade hier sehr häufig; die Literatur über die entgiftende Funktion der Leber ist reich an Irrtümern, welche durch schlechte Versuche entstanden sind. Aber merkwürdigerweise finden wir auch hier so manche richtige Tatsache, obwohl die Versuche, durch welche sie gefunden wurde, nichts weniger als einwandfrei sind. Daher mag es kommen, dass Autoren, welche durch die offenbare Unzulänglichkeit dieser Versuche zu Nachprüfungen veranlasst worden sind, in das andere Extrem verfielen, indem sie glaubten die als richtig erkannte Tatsache auf ganz andere Art deuten zu müssen. So erklären sich viele Widersprüche in der Literatur: die Leber wurde von den einen als das Entgiftungsorgan katexochen dargestellt, sie sollte eine ganz spezifische, in dieser Art keinem andern Organe zukommende Schutzkraft besitzen, andere behaupteten wieder, die Leber könne nicht besser entgiften, als jedes andere Organ, von Entgiftung könne man eigentlich gar nicht sprechen, da doch die Verdünnung mit dem Leberblute

oder die Zwischenschaltung eines ausgedehnten Kapillargebietes das eigentlich wirksame sei, eine Zerstörung oder Umwandlung der Gifte jedoch nicht stattfindet.

Wenn wir nun die Frage nach der entgiftenden Funktion der Leber neuerdings in Angriff genommen haben, so waren nicht allein die skizzierten Umstände massgebend, dass trotz der Einfachheit der Methoden die verschiedenen Autoren zu widersprechenden Anschauungen gekommen sind, sondern namentlich der Umstand, dass uns zur Lösung dieser Frage ein sehr geeignetes, bisher aber nur sehr wenig benütztes Versuchsobjekt zur Verfügung stand, nämlich Hunde mit Eck'scher Fistel. In unseren Untersuchungen über die bei Hunden mit Eck'scher Fistel nach Fleischnahrung auftretenden Vergiftungserscheinungen (17), haben wir bereits über einige Versuche mit Giften berichtet; an dieser Stelle wollen wir kurz teils über diese, teils über daran angeschlossene neuere Versuche berichten; sie beziehen sich speziell auf die Frage, ob und inwiefern die Leber tatsächlich die Alkaloide Strychnin, Nikotin, Atropin und Kurare entgiftet. Die Rolle der Leber als Schutzorgan gegen Vergiftungen in ihrer allgemeinen Bedeutung hat der eine von uns an anderer Stelle besprochen (16).

Die verschiedenen, bisher verwendeten Methoden lassen sich in folgende Gruppen einteilen :

- 1) Verreibung einer Giftlösung mit Leberbrei.
- 2) Durchleitung von Giftlösungen
  - a) durch die herausgeschnittene Leber;
  - b) durch die Leber des lebenden Tieres.
- 3) Ausschaltung der Leber :
  - a) Exstirpation;
  - b) Ligatur der v. portae;
  - c) Ausschaltung der Leber aus dem Portalkreislaufe (Eck'sche Fistel).
- 4) Verstärkte Durchblutung der Leber :
  - a) Ligatur d. vv. renales afferentes bei Oviparen;
  - b) Eck'sche Fistel mit Ligatur der v. cava inf.

Die *Verreibung einer Giftlösung mit Leberbrei* ist seit SCHIFF (1877) viel angewendet worden. Nach verschieden langem Kontakt wurde meist eine Giftabschwächung gefunden und daraus auf eine spezifisch entgiftende Fähigkeit der Leberzelle geschlossen; man hatte zwar bei Verreibung mit anderen Organen auch eine Abnahme der Giftigkeit der betreffenden Lösung gefunden, dieselbe war aber nie so weit gegangen wie bei der

Leber. Nun ist ja offenbar, wie schon CZYLHARZ und DONATH (4) betont haben, dieser Schluss mindestens voreilig, denn die entgiftende Kraft eines Organbreies hängt in erster Linie von seinem Zellreichtum ab. Es darf uns daher nicht wundern, wenn die Leber, welche sich ja viel leichter verreiben lässt als Niere oder Muskel, stärker entgiftend wirkt. Eine spezifische Fähigkeit der Leberzelle ist damit keineswegs bewiesen. CZYLHARZ und DONATH haben Milz- und Gehirnbrei sogar konstanter wirksam gefunden als Leberbrei.

Die *Durchleitung von Giftlösungen durch die Leber* ermöglicht eine direkte Bestimmung der retinierten Giftmenge, indem das zugeleitete und das abfließende Blut auf ihren Giftgehalt geprüft werden; dabei hat die Verwendung des überlebenden Organs den Vorteil, dass dieselbe Giftlösung mehrmals durch die Leber geleitet werden kann, wodurch die Möglichkeit geboten wird, viel mehr von dem Gift zu retinieren als es bei einmaligem Durchtritte der Fall sein könnte.

Die Durchströmung der herausgeschnittenen Leber hat schon Heger (6) im Jahre 1873, allerdings in sehr primitiver Weise angewendet und dabei gefunden, dass die Leber Nikotin zurückhalte. Er erschloss diese Tatsache aus dem Umstande, dass das Blut nach dem Austritte aus der Leber den charakteristischen Nikotingeruch verloren hatte, ohne der von ihm selbst vermerkten Veränderung der Leber, welche im Laufe des Versuches ödematös geworden war und das Blut nur mehr tropfenweise ausfließen liess, die gebührende Bedeutung beizumessen und ohne die Verdünnung mit der schon zu Beginn des Versuches in der Leber vorhandenen Blutmenge zu berücksichtigen, obwohl doch diese allein schon das Verschwinden des Nikotingeruches hätte erklären können. Diese Versuchsfehler, welche sich auch in der Dissertation von HEGER's Schüler JACQUES finden, müssen natürlich vermieden werden, wenn die gewonnenen Ergebnisse richtig sein sollen. Die Verwendung überlebender Organe überhaupt ist ja nur mit dem Vorbehalte zulässig, dass ihr normaler Zustand, so weit es eben möglich ist, erhalten wird. Unter diesen Kautelen ausgeführt [VAMOSSY] (22), ist die Durchströmung der herausgeschnittenen Leber allerdings geeignet, darüber Aufschluss zu geben, ob im abfließenden Blute weniger Gift enthalten sei als im zufließenden, ob also die Leber im weitesten Sinne des Wortes entgiftend gewirkt habe. Die nachfolgende Auswaschung und chemische Untersuchung des Organes kann überdies feststellen, ob und in welchem Ausmasse eine Bindung des Giftes an das Lebergewebe stattgefunden hat.

Die *Durchleitung von Giftlösungen durch die in situ belassene Leber*

besteht in der Injektion in einen Pfortaderast des lebenden Tieres. Wir kommen auf diese Methode noch weiter unten zurück.

Von den die *Ausschaltung der Leber* bezweckenden Operationen ist die radikalste, die Leberextirpation, seit SCHIFF (19) [1877] wiederholt am Kaltblüter ausgeführt worden. Frösche überleben dieser Eingriff nach einigen Autoren 3—4 Tage, nach andern fast ebensoviele Wochen. Man injizierte nun einem entlebten und einem normalen Frosche gleiche Giftmengen und schloss auf eine Schutzwirkung der Leber, wenn das operierte Tier früher zugrunde ging, als das normale, was meist der Fall war. Nun haben allerdings die meisten Autoren sich davon überzeugt, dass die Folgen der Operation allein länger ertragen werden, aber es fehlen genügende Kontrollversuche, welche zeigen würden, dass entlebte Frösche gegenüber anderen Giften, bezüglich welcher der Leber keine Schutzkraft zukommt, keine erhöhte Empfänglichkeit aufweisen. Es starben eben die entlebten Frösche rascher, wenn sie noch dazu vergiftet wurden. Die Beschleunigung des Todes darf aber nicht einfach auf den Wegfall der Leber bezogen werden, man muss auch die tiefgreifende Schädigung, welche die Operation nach sich zieht, mit berücksichtigen; man hat ja nicht ein gesundes Tier ohne Leber vor sich. Es ist daher ganz unzulässig, so wie SCHUPFER (20) es tat, aus der Tatsache, dass man einen entlebten Frosch schon mit der Hälfte der für das normale Tier letalen Giftmenge töten könne, den Schluss zu ziehen, dass die Leber die Hälfte des injizierten Giftes zurück halte.

An Säugetieren konnte die Leberextirpation erst in jüngerer Zeit ausgeführt werden, da sie, wenn der Pfortaderkreislauf nicht ganz unterbrochen werden soll, die vorherige Verbindung der Pfortader mit der Hohlvene — die Anlegung der Eck'schen Fistel — voraussetzt. Zu toxikologischen Studien ist diese Operation, welche die Tiere nur um wenige Stunden überleben, wenig geeignet.

Eine der Exstirpation der Leber analoge, aber weniger eingreifende Operation ist die *Abbindung der Leber*, welche im Körper hinterlassen wird oder die *Ligatur d. v. portae*, besonders in Kombination mit der Abbindung der art. hepatica. Am Frosch hat SCHIFF nach dieser Operation eine bedeutend erhöhte Empfindlichkeit gegen Nikotin nachweisen können, und zwar bei Injektion in einen Lymphsack deutlicher als bei Injektion in eine Darmschlinge. Dieselbe Uebersensibilität gegen Nikotin hat ROGER (14) bei Hunden mit ligierter Porta gefunden, wobei das Gift in die v. saphena injiziert wurde, ferner bei Meerschweinchen bei subkutaner Injektion. Die Unbrauchbarkeit dieser zuletztgenannten Operationen, welche zu einer

vollständigen Unterbrechung des Portalkreislaufes führen, braucht wohl nicht näher begründet zu werden.

Auf die Eck'sche Fistel, bei welcher die Leber ausgeschaltet wird, ohne dass der Pfortaderkreislauf gestört würde, kommen wir noch zurück.

Es bleiben uns nun nur noch die Methoden zu besprechen übrig, welche eine *verstärkte Durchblutung der Leber* herbeiführen. Dahin gehört zunächst die Ligatur der *venae renales afferentes* bei Oviparen. SCHIFF (19) fand nach dieser Operation bei Fröschen eine erhöhte Resistenz gegen Nikotin. Am Hunde hat KOTLIAR (10) nach Anlegung der Eck'schen Fistel die untere Hohlvene unterhalb der Leber ligiert, so dass nicht nur das Pfortaderblut sondern auch das Blut der Hohlvene die Leber passieren musste. Auf diesen vermehrten Blutgehalt der Leber führte er die erhöhte Resistenz gegenüber intravenöser Atropin-Injektion zurück. Da aber das Kontrolltier überhaupt nicht operiert war, so wäre wohl zunächst der Durchtritt des Giftes durch die Leber für die geringere Wirkung verantwortlich zu machen, aber diese Abschwächung ist auch nach den Protokollen KOTLIAR's eine recht unbedeutende; es handelt sich um Differenzen, die wohl innerhalb individueller Unterschiede liegen

Wenn wir von den beiden zuletzt erwähnten Methoden absehen, welche nur eine sehr beschränkte Anwendung erfahren haben, so müssen wir gegen alle anderen den Einwand erheben, dass sie ausserordentlich schwere Eingriffe für das Versuchstier bedeuten, welche eine so tiefgreifende und weitgehende Alteration zur Folge haben, dass bei der Einbringung des Giftes nicht mehr die einfachen Verhältnisse vorliegen, welche zur einwandfreien Beurteilung der entgiftenden Leberfunktion notwendig sind.

Diesen Vorwurf kann man nun nicht erheben gegen die im folgendem zu besprechenden Methoden 1) *der vergleichsweisen Injektion des Giftes in verschiedene Blutgefäße des Körpers* und 2) *der Ausschaltung der Leber aus dem Portalkreislaufe durch die Anlegung der Eck'schen Fistel*. Durch diese Methoden wird das Allgemeinbefinden der Tiere in keiner Weise gestört und deswegen haben wir sie auch allein zu unseren Untersuchungen herangezogen.

Injiziert man eine bestimmte Giftmenge das einmal in die *v. saphena* das andermal in einen Pfortaderast, so findet man sehr oft, dass bei der letzteren Applikation viel weniger intensive Krankheitserscheinungen auftreten als bei der ersteren. Da hier der einzige Unterschied in der Zwischenschaltung der Leber bei der Injektion in eine Mesenterialvene besteht, so ist man berechtigt, der Leber die Milderung der Vergiftungs-

symptome zuzuschreiben, wenn wir auch über die Art dieser Entgiftung dadurch nichts erfahren. Eine von früheren Autoren (ROGER u. a.) oft nicht berücksichtigte Bedingung ist aber bei solchen Versuchen unerlässlich: *Es muss bei jeder Applikationsart in der Zeiteinheit dieselbe Giftmenge in derselben Verdünnung einfließen.* Die Wirkung vieler Gifte ist in erster Linie abhängig von der Konzentration in der sie beigebracht werden und man kann, wie auch VAMOSSY (22) hervorhebt, das Verhältnis dadurch zu Ungunsten der Leber umkehren, dass man in die Körpervene sehr langsam, in die Pfortader hingegen rasch injiziert. Bringt man das Gift, wie es zuerst CHOUPPE u PINET (3) getan haben, in den Blutstrom einer Arterie ein, so ist die danach auftretende Abschwächung der Vergiftungserscheinungen der Ausdruck der entgiftenden Fähigkeit des von der betreffenden Arterie versorgten Kapillargebietes.

Können wir uns auf diese Weise auch über die Schutzkraft der verschiedensten Organe Aufschluss verschaffen, so besitzen wir doch nur eine einzige Methode, welche uns gestattet, die entgiftende Funktion der Leber unter Bedingungen zu studieren, wie sie den normalen Verhältnissen entsprechen, nämlich die Ausschaltung der Leber aus dem Portal-kreislaufe durch die Anlegung der Eck'schen Fistel. Sie gestattet uns, am gesunden Tier diejenige Eintrittspforte zu wählen, welche bei Vergiftungen fast ausschliesslich in Betracht kommt, den Magendarmkanal.

Hunde können die Operation der Eck'schen Fistel um viele Monate überleben, ohne dass sie sich, was ihr Wohlbefinden anlangt, von normalen Tieren auch nur im geringsten unterscheiden. Bringt man einem operierten Tiere dieselbe Giftmenge per os bei, so kann man aus dem Unterschiede in der auftretenden Wirkung auf die Schutzkraft der Leber zurückschliessen. Man wird gut tun, zu solchen Versuchen operierte Hunde zu wählen, welche auf Fleischfütterung nicht reagieren, weil sie dadurch ein noch geringeres Abweichen von der Norm dokumentieren.

Ausserdem empfiehlt es sich, die Tiere vor dem Versuch hungern zu lassen, da der Füllungszustand des Magens bei intrastomachaler Applikation des Giftes eine wichtige Rolle spielt.

Wir wollen nun zur Besprechung unserer Versuche übergehen, welche wir ausschliesslich an Hunden ausgeführt haben.

### Strychnin.

Da eine Uebersicht über die Literatur der entgiftenden Leberfunktion gegenüber Strychnin von dem einen von uns an anderer Stelle gegeben

worden ist (16), so wollen wir uns hier darauf beschränken, über unsere Versuche zu berichten. Solche haben wir einerseits an Hunden mit Eck'scher Fistel ausgeführt und andererseits haben wir auch an normalen Hunden vergleichsweise Injektionen in die v. saphena, in einen Pfortaderast und in die art. femoralis vorgenommen.

A) *Versuche an Hunden mit Eck'scher Fistel.*

Nachdem wir uns davon überzeugt hatten, dass für normale Hunde eine Dosis von 0,375 mgr. Strychnin pro Kilogr. per os nicht tödlich sei, aber stets wiederholt schwere Krampfanfälle auslöse, haben wir dieselbe Menge, in 100—250 c.c. Wasser auch Hunden mit Eck'scher Fistel per os beigebracht und gefunden, dass diese ausnahmslos zugrunde gingen. In nachfolgender Tabelle stellen wir die Versuche übersichtlich zusammen :

Normale Hunde	Hunde mit ECK'scher Fistel	
	SYMPTOME	BEMERKUNGEN
a) Krämpfe nach 21 u. 42 Min. <i>lebt</i>	VII. stirbt nach 17 Min.	bekam irrtümlich die doppelte dosis (0,75 mgr. p. k.)
b) Krämpfe nach 55 Min. <i>lebt</i>	VIII. stirbt nach 4 St.	
c) Krämpfe nach 26 Min. u. ff. <i>lebt</i>	IX. stirbt nach 1 St. 10'	
d) Geringe Reflexsteigerung nach 2 Stunden. <i>lebt</i>	XII. stirbt nach 35 Min.	
	XVII. stirbt nach 13 Min.	
	XIX. stirbt nach 2 St.	

B) *Vergleichsweise Injektion von Strychninlösung.*

Nachdem die vorerwähnten Versuche uns die Richtigkeit der Ansicht, dass die Leber bei der Vergiftung per os entgiftend wirke, so eklatant gezeigt hatten, begnügten wir uns damit, die Abschwächung der Giftigkeit beim Durchtritte durch irgend ein anderes Kapillargebiet zu untersuchen. Wir haben daher eine Strychninlösung von bestimmter Konzentration das einemal in die vena femoralis einfließen lassen, das andremal unter Druck in die art. femoralis eingebracht; den Druck lieferte eine Sauerstoffbombe mit Reduktionsventil. Wir haben auf diese Weise feststellen können, dass auch der Durchtritt durch das Kapillargebiet einer Hinterextremität die Giftwirkung deutlich abzuschwächen vermöge. Wir führen als Beispiel folgende Versuche an :

DACHSBASTARD, 3800 gr.

Von einer Strychninlösung 0,01 : 250 c.c. Kochsalzlösung fließt jede halbe Minute 1 c.c.

NACH c.c.	IN DIE VENA FEMORALIS	IN DE ART. FEMOR. (1 MONAT SPÄTER)
12	Deutliche Reflexsteigerung	Schwache Reflexsteigerung
15	Beginn spontaner Zuckungen	Reflexsteigerung etwas deutlicher
18	Spontan schwere Streckkrämpfe	Deutliche Reflexsteigerung der Versuch wird fortgesetzt
<p>Liegt nach dem Versuch in schweren Krämpfen; dann Lähmungserscheinungen und heftige Dyspnoe. Kann sich 3 h. nach d. Versuch noch nicht auf den Beinen halten, ist aber tags darauf erholt.</p> <p><i>Bekam in 9 Min. 0,72 mgr. Strychnin.</i></p>		<p>Beim Vernähen der Wunde Zuckungen, beim Abbinden Streckkrampf, der sich später beim Anfassen der Extremität wiederholt, stirbt 1/2 h. nach Beendigung des Versuches.</p> <p><i>Bekam in 16 Min. 1,28 mgr. Strychnin.</i></p>

2) RATTLER, 5900 gr.

Strychninlösung 0,01 : 500 c.c. Kochsalzlösung. Davon fließt jede halbe Minute 1 c.c. in d. vena femoralis.

Nach 18 c.c. deutlicher Beginn der Reflexsteigerung.

- » 23 c.c. spontane Zuckungen.
- » 35 c.c. Beginn anhaltender Reflexkrämpfe.
- » 36 c.c. kurzdauernde spontane Krämpfe.

Beim Vernähen der Hunde starke Streckkrämpfe, welche sich nach dem Abbinden noch wiederholen.

Der Hund erhielt in 18' 0,72 milligr. Strychnin.

10) DERSELBE HUND, 1 Monat später.

Von derselben Strychninlösung wird unter 200 mm. Hg. Druck jede halbe Minute 1 c.c. in d. art. femor gebracht. Nachdem, wie im vorigen Versuche 36 c.c. in 18' eingebracht worden waren, kann man noch kaum mit Sicherheit den Beginn der Reflexsteigerung konstatieren. Abgebunden verhält sich der Hund ganz normal.

Der Dachbastard hatte schon nach dem ersten Versuch so schwere Erscheinungen gezeigt, dass wir an seinem Ueberleben zweifelten. Bei der Wiederholung des Versuches sind wir um wenigstens zuweit gegangen, und das Tier starb. Der Unterschied der sich in den ersten 9 Minuten gegenüber dem Kontrollhund zeigte, ist jedoch sehr deutlich.

Es erscheint demnach auch nach unseren Versuchen die Entgiftung des Strychnins durch die Leber sicher erwiesen. Diese Entgiftung kommt zustande

1) durch Bindung an die Nucleine der Leberzellen [VAMOSSY] (22);



2) durch die Verdünnung mit den Leberblute [CHOUPE u. PINET] (3) [IPSEN] (7);

3) durch Ausscheidung in die Galle [JACQUES] (8).

Da eine Zerstörung des Strychnins in der Leber nicht stattfindet, so müssen wir von einer Entgiftung im weiteren Sinne sprechen, da das Alkaloid seiner giftigen Eigenschaft nicht beraubt, sondern nur indirekt daran gehindert wird, seine schädliche Wirkung ungeschwächt auszuüben.

### Atropin.

LAUTENBACH (11) hatte der Leber jede Einwirkung auf das Atropin abgesprochen, ROGER (14) hatte die Froschleber nur sehr schwach wirksam gefunden und JUSSEWITSCH (9) stellte an Kaninchen fest, dass sich der Atropingehalt der verschiedenen Organe nach ihrem Blutreichtum richte; die blutfrei gewaschenen Organe fand er fast frei von Atropin, während sich das Blutserum immer als stark gifthaltig erwies. Demnach habe die Leber für Atropin kein besonderes Absorptionsvermögen. SCHUPFER (20) stellte die grösste nicht letale Dosis für gesunde Frösche mit 0,316 mgr. pro Kilogr. fest, für entlebte Frösche mit 0,180 mgr. Daraus schliesst er, dass sie Leber fast die Hälfte des injizierten Atropins zurückhalte.

VAMOSSY fand bei der Durchspülung der herausgeschnittenen Leber, dass diese ebenso wie Strychnin auch Atropin deutlich retiniere.

Wir haben uns darauf beschränkt, die von KOTLIAR (10) an Hunden mit Eck'scher Fistel gefundenen Verhältnisse nachzuprüfen und zwar hauptsächlich deshalb, weil dieser Autor angab, dass bei operierten Tieren nach Atropindarreichung ein anderes Vergiftungsbild auftrate, als bei normalen.

KOTLIAR verabreichte in der I. Versuchsserie zwei normalen und einem operierten Hunde 0,23—0,3 mgr. Atropin in 1‰-Lösung in den Magen und konstatierte als eine bisher noch nicht beobachtete Erscheinung das Auftreten einer *Pulsverlangsamung*, welche nach wenigen Minuten, beim Eckhunde am raschesten einsetzte und nach 5—24 Minuten, wieder beim operierten Hunde am raschesten von einer *Pulsbeschleunigung* gefolgt war; diese war beim Eckhunde intensiver und dauerte länger an als bei den normalen Hunden.

Eine Dilatation der Pupillen entwickelte sich in ausgesprochener Weise *nur beim Eckhunde*. Hier bestand also nicht ein quantitativer Unterschied wie bei der Pulsfrequenz, sondern es trat ein Symptom auf, welches beim Kontrollhunde fehlte. Daraus schloss KOTLIAR, dass eine gewisse Menge von Atropin in der Leber zurückgehalten werde.

Die Hunde mit Eck'scher Fistel sollten sich so verhalten wie Tiere, denen das Atropin direkt in die Blutbahn gebracht wird. KOTLIAR beschreibt an ihnen eine spezifische Allgemeinreaktion, « starke Aufregung, Unruhe, Tendenz im Kreise zu wandeln, Schwäche, besonders der Hinterextremitäten, Unsicherheit des Ganges ». In einer II. Versuchsserie ligierte KOTLIAR nach Anlegung der Eck'schen Fistel nicht die Pfortader sondern die Hohlvene, so dass also auch das Blut des Hinterkörpers die Leber passieren musste. Injizierte er nun Atropin in die v. femoralis, so konnte er wieder eine Abschwächung und Retardation der Giftwirkung feststellen. An so operierten Hunden lehrte auch die vergleichsweise Injektion in die v. facialis und v. femoralis (III. Serie), dass bei letzterer Applikationsart wieder eine deutlich schwächere Wirkung eintrat. Dasselbe liess sich auch bei Verwendung grosser Dosen (3 mgr. pro Kilogr. IV. Serie) feststellen. Die bei Wiederholung der Versuche an denselben Tieren auftretende Gewöhnung an das Atropin führte KOTLIAR auf eine « chemische Vaccination » vonseiten der Leber zurück; diese sollte das Atropin mit andern Körpern zu ungiftigeren Modifikationen verbinden und durch Abgabe dieser Substanzen an das Blut den Körper gegen neuerliche Vergiftung weniger empfindlich machen.

Die in der I. Versuchsserie von KOTLIAR erhobenen Befunde konnte SCHUPFER (21) nicht bestätigen. Bei normalen Hunden trat nach 0,3 mgr. pro Kilogr. vorübergehende Pupillendilatation und deutliche Pulsbeschleunigung auf, nach vorheriger Verlangsamung; hingegen zeigte eine nach der Modifikation von QUEIROLO operierte Hündin nach 0,4 mgr. pro Kilogr. nur schwache Pulsbeschleunigung, welcher ebenfalls eine Verlangsamung vorherging, und keine Pupillendilatation. Alle andern von KOTLIAR als charakteristisch beschriebenen Symptome (Exzitation, Kreisbewegung etc.) fehlten.

Auch in unseren Versuchen gelangten wir zu wesentlich andern Ergebnissen als KOTLIAR. Wir konnten einen entscheidenden Unterschied zwischen normalen und nach ECK-PAWLOW operierten Hunden nicht feststellen. Vor allem können wir der Angabe KOTLIAR's dass eine ausgesprochene Pupillendilatation sich nur beim Eckhunde zeige, nicht beipflichten, da wir dieselbe auch bei normalen Tieren in unzweideutiger Weise auftreten sahen. Was die der Pulsbeschleunigung vorhergehende Verlangsamung anbelangt, so stellt sie einen sehr inkonstanten Befund dar und muss überdies dort, wo sie eintritt durchaus nicht auf das Atropin bezogen werden. Man darf nicht nicht vergessen, dass die Aufregung des Tieres beim Aufbinden bzw. beim Einführen der Schlund-

sonde mit beträchtlicher Pulsbeschleunigung einhergehen kann. Nimmt man diese als die Normalfrequenz des Tieres, dann muss die mit der Beruhigung des Tieres einhergehende Rückkehr der Frequenz zur Norm eine Pulsverlangsamung vortäuschen. Alle diese Veränderungen können, aber auch eintreten, bevor noch überhaupt Atropin gegeben worden ist, sie sind daher nicht auf dieses zu beziehen.

KONTROLLHUND, schwarzer Spitz.

Pulsfrequenz vor dem Aufbinden 88—90 in 1 Min.

» nach dem » 100—108 in 1 Min.

11 h. 09'. 0,23 milligr. Atropin pro kilogramm per Schlundsonde.

11 h. 10'—11 h. 13'. Puls 104—112.

11 h. 14'—11 h. 40'. » 88—96. Rückkehr zur Norm, scheinbare Verlangsamung.

11 h. 42'. » 240. Eintritt der Atropinwirkung.

11 h. 45'. » 222. Beginn der Pupillenerweiterung.

1 h. 05'. » 192. Pupillen erweitert, keine Reaktion auf Lichteinfall.

Die von KOTLIAR für Hunde mit ECK'scher Fistel « spezifische Allgemeinreaktion » haben wir ebensowenig feststellen können wie SCHUPFER.

Wir geben im folgenden eine tabellarische Übersicht über unsere Versuche.

Kontrolltiere				Hunde mit ECK'scher Fistel				BEMERKUNGEN
	DOSIS per kgr.	BEGINN DER		No	DOSIS per kgr.	BEGINN DER		
		Pulsbeschl.	Pupillendil.			Pulsbeschl.	Pupillendil.	
Foxterrier	0,3	18'	23'	X	0,3	23'	5c'	am Kymogr. (art. femoralis).
				XII	0,3	58'	55'	nicht am Kymogr. Nach 5 h. wie d. Kontrolltier (Pupille maximal dil. starr, Puls 120 in 1 Min.).
					0,3	ca. 50'	> 50'	am Kymogr. (art. femor.) Pupille nach 3 h. weit und starr.
schwarzer Spitz	0,23	32'	36'	XIX	0,2	31'	51'	
				XXVIII	0,3	25'	32'	

Beim Eckhunde X, dessen art. femor. mit dem Hg.-Manometer verbunden war, schien za. 5 Min. nach der Atropinverabreichung eine Pulsverlangsamung einzutreten, doch war die Zählung der Pulse gerade hier wegen der grossen Schwankungen des Manometers nicht ganz einwandfrei.

Wir haben in der Reaktion auf Atropindarreichung keinen deutlichen Unterschied gefunden zwischen normalen Hunden und Hunden mit

Eck'scher Fistel und insbesondere können wir die Angabe KOTLIAR's, dass bei letzteren die Erscheinungen früher und intensiver auftreten und länger andauern mit Rücksicht auf die grossen individuellen Schwankungen nicht bestätigen. Bei operierten Tieren scheint Pulsbeschleunigung und Pupillendilatation eher später einzutreten, was vielleicht mit veränderten Resorptionsverhältnissen zusammenhängt.

Wir haben keine Veranlassung gefunden, die übrigen Versuche KOTLIAR's nachzuprüfen, da wir die der I. Serie nicht bestätigen konnten, und die übrigen Versuche ja nur unter der Voraussetzung der Richtigkeit der früheren nachzuprüfen gewesen wären.

*Unsere Versuche ergaben demnach keinen Anhaltspunkt dafür, dass die Leber die Giftwirkung von Atropin wesentlich zu modifizieren vermöge.*

### Nikotin.

Bezüglich des Nikotins ist der Leber fast von allen Autoren eine entgiftende Fähigkeit zugeschrieben worden, nur RENÉ (13) stellte diese in Abrede. HIEGER (6) fand Retention von Nikotin bei Durchspülung der herausgeschnittenen Leber; SCHIFF (19) konstatierte, dass Frösche nach Exstirpation oder Abbindung der Leber weniger resistent gegen Nikotin werden, während Ligatur der venae renales afferentes und die darauf folgende erhöhte Durchblutung der Leber die Resistenz gegen Nikotin erhöhte. SCHIFF zeigte ferner, dass Verreibung einer Nikotininlösung mit Leberbrei die Giftigkeit herabsetze, während Nierenbrei unwirksam sei. Ausserdem sollte nach dem Durchtritte von Nikotin durch die Leber ein anderes Vergiftungsbild entstehen. ROGER (14) konnte SCHIFF's Angaben in allen wesentlichen Punkten bestätigen.

Auch unsere Versuche zeigten, dass die Leber Nikotin zurückhalte. Wir haben eine Nikotininlösung einmal in die v. femoralis, dann in eine Magenvene und endlich in eine Arterie einfliessen lassen und die Menge festgestellt, welche notwendig war, um den Tod des Tieres herbeizuführen. Dabei haben wir alle Versuche so eingerichtet, dass in der Zeiteinheit stets dieselbe Menge Nikotin eingebracht wurde. Da die Gesamtmenge des einverleibten Giftes sowie die Verdünnung nach dem Körpergewichte des Versuchstieres so berechnet waren, dass jedes Tier pro Kilogr. und Minute dieselbe Giftmenge bekommen musste, so stellt die Zeit, welche notwendig war, um das Tier zu töten, das tertium comparationis dar. Je länger der Versuche dauerte, umso eklatanter war die entgiftende Funktion des von der Giftlösung durchströmten Organes. Dabei ergab sich, dass die Nikotininlösung am raschesten bei Einbringung in die v. femoralis tötete,

während die Injektion in die art. femor. länger, die in die Magenvene am längsten ertragen wurde.

Zu den Versuchen der I. Serie diente ein älteres Präparat (MERCK); von diesem haben wir 0,25 mgr. pro Kilogr. und Minute einverleibt. Die Versuche der II. Serie sind mit einem frischen Präparat ausgeführt (MERCK), vor welchem wir nur 0,17 mgr. pro Kilogr. und Minute einfließen liessen. Wir benützten stets eine 1 % Stammlösung, welche wir je nach dem Gewichte des Tieres weiter verdünnten. Von dieser letzteren Lösung wurden in jedem Versuche 3 c.c. in 1/2 Minute einverleibt.

In den Versuchen 11 und 13 wurde irrtümlich die alte Lösung mit der Dosierung für die neue verwendet. Auch hier zeigte sich jedoch das oben erwähnte Verhalten.

Schon nach den ersten Einläufen trat die typische Wirkung auf die Atmung auf, welche beschleunigt, bei intensiverer Giftwirkung auch vertieft wurde. Dann folgte gewöhnlich ein längeres Intervall ohne besondere Symptome; später, wenn schon grössere Giftmengen eingeflossen waren, trat Erbrechen auf, dann wurde die Atmung angestrengter und langsamer, es traten aktive Expirationen auf; darauf folgte ein Stadium der verflachten, durch Stillstände unterbrochenen Atmung, es zeigten sich Tremor und faszikuläre Zuckungen, dann folgten Krämpfe und nach diesen terminale Atemzüge. Die Herzaktion überdauerte stets den Stillstand der Atmung.

Dieses Vergiftungsbild haben wir, mit geringen Abweichungen bei jedem Versuch beobachtet. Wir haben nicht gefunden, dass wie SCHIFF (19) angab, beim Durchtritte durch die Leber alarmierende Symptome (Krämpfe, fibrill. Zuckungen etc.) ausblieben und dafür andere Symptome (Vertiefung der Atmung, aktive Expirationen, Herabsetzung der Berührungsempfindlichkeit Erbrechen etc.) auftraten. Diese letzteren Symptome finden sich vielmehr auch bei Durchströmung anderer Kapillargebiete.

Wir geben im folgenden eine tabellarische Uebersicht über unsere Versuche.

No	GEWICHT in gr.	APPLIKATIONS- WEISE	LÖSUNG in ‰	GESAMMT- MENGE in gr.	ZEIT bis zum Tode in Min.	PRO KGR. U. MIN. in milligr.	
5	9700	v. femoralis	0,04	0,07	32	0,25	} Serie I.
7	6500	art. iliaca	0,026	0,067	41 1/2	0,246	
8	5700	art. femor.	0,023	0,059	43	0,25	
6	9100	Magenvene	0,037	0,1137	50 1/2	0,247	
11	4300	v. femor.		0,037	50	0,17	} altes Nikotin
13	7700	art. femor.		0,1	80	0,17	
15	3500	v. femor.		0,0228	38	0,17	} Serie II (neues Nikotin)
12	6700	art. femor.		0,06	48	0,17	
14	5100	Milzvene		0,056	64	0,17	

### Kurare.

Die Tatsache, dass Kurare vom Magen aus in so auffallend grossen Mengen vertragen wird, hat zu verschiedenen Erklärungsversuchen Veranlassung gegeben. CL. BERNARD (2) nahm an, das Kurare werde vom Darm aus langsam resorbiert und von den Nieren rasch ausgeschieden, sodass nie eine zur Vergiftung ausreichende Giftmenge im Blute vorhanden sei. Nach Ligatur der Ureteren oder Exstirp. der Nieren wirke Kurare auch per os. LAUTENBACH (11) fand zu einer Zeit, als man gerade anfang der entgiftenden Funktion der Leber seine Aufmerksamkeit zuzuwenden, dass der Leber keine Einwirkung auf das Kurare zugeschrieben werden könne. Zwei Jahre später behauptete LUSSANA (12) auf Grund vergleichsweiser Injektionen gerade das Gegenteil; er konnte von einem Präparat, von welchem 1/2 milligramm pro Kilogramm Hund bei Injektion in die jugularis tödlich war, von einer Mesenterialvene aus unbeschadet die doppelte Menge injizieren. ROGER (14) wiederholte und bestätigte diese Versuche. GAGLIO (5) schloss aus Versuchen welche ganz im Sinne CL. BERNARD's ausgefallen waren, doch auf eine Schutzkraft der Leber gegenüber dem Kurare. Er ligierte bei Hunden die Nierengefässe und den ductus choledochus und brachte ihnen dann ein in Fliesspapier gewickeltes Stückchen Kurare zwischen die Muskeln. Dieses wurde beim Eintritt der ersten Erscheinungen entfernt und nun sollte die Leber das kreisende Kurare entgiften. Die Tiere gingen aber ausnahmslos zugrunde, und GAGLIO schloss daraus, dass die relative Unschädlichkeit des Kurare vom Magen aus wirklich, wie CL. BERNARD annahm, auf der verlangsamten Resorption (welche GAGLIO nachzuahmen trachtete) beruhe, aber der Damm, den das Kurare so langsam überschreite, sei durch die Leber

gegeben. Das Wesen dieser Schutzwirkung sollte in einer Lähmung der Pfortadergefäße bestehen.

GAGLIO wiederholte diese Versuche an Hunden, deren Harn- und Gallenausscheidung nicht behindert war, und fand, dass bei ihnen keine Kurarewirkung auftrat. Die Kurarestückchen lösten sich sehr langsam in den Gewebssäften, die Lösung musste dann erst noch das Filtrierpapier passieren, welches so wie die Leber wirken sollte. Man sieht, dass die Versuche GAGLIO's nichts gegen die ursprüngliche Annahme CL. BERNARD's beweisen, welcher in der Darmwand das Hindernis für die rasche Wirkung sah.

ALBANESE (1) behauptete dann auf Grund von Versuchen an entlebten Fröschen, dass die Unwirksamkeit des Kurare vom Magen her ausschliesslich auf Zerstörung durch die Leber beruhe, Verreibung von Kurare mit Ochsenleber setzte die Giftigkeit auch bedeutend herab.

Dagegen sprachen SAUER's (18) Versuche gegen irgendwelche Schutzwirkung der Leber, die Vergiftungserscheinungen waren bei Injektionen in die v. facialis und in einen Ast der v. mesenterica in Bezug auf Intensität und Schnelligkeit des Auftretens ganz gleich.

ZUNTZ (23) berichtete endlich über Versuche von Jess, welcher gefunden hatte, dass der in der ersten 24 Stunden nach Verabreichung von 250 mgr. Kurare per os abgesonderte Harn des Kaninchens viel weniger wirksam ist als der 4 Stunden nach subkutaner Injektion von nur 30 mgr. sezernirte Harn. ZUNTZ erinnert an die Beobachtung von BOEHM, dass Kurare beim Eindampfen in saurer Lösung sich rasch zersetze und fügt hinzu, dass längeres Digerieren mit Magensaft ebenfalls fortschreitende Abschwächung von Kurarelösungen bewirke.

Wir sehen demnach, dass die Frage, warum das Kurare vom Magen aus relativ unschädlich sei, noch keine einwandfreie Beantwortung erfahren hat, dass aber die ursprüngliche Ansicht von CL. BERNARD auch heute noch nicht widerlegt worden ist, denn die Versuche der Autoren, welche eine Entgiftung des Kurare durch die Leber behaupteten, sind keineswegs einwandfrei.

Zur Beantwortung der vorliegenden Frage sind wieder Hunde mit Eck'scher Fistel sehr geeignet und wir haben daher einigen unserer Tiere Kurare per os verabreicht. Kam der Leber irgend eine Schutzkraft gegenüber dem Kurare zu, so mussten bei Hunden mit Eck'scher Fistel viel kleinere Dosen wirksam sein als bei normalen Tieren. Wir haben beim Strychnin gesehen, wie klar das Resultat ist, wenn es sich um ein Gift handelt, welches von der Leber retiniert wird. *Ebenso klar zeigen nun*

*unsere Versuche mit dem Kurare, dass der Leber nicht die mindeste Schutzkraft gegenüber diesem Gifte zugeschrieben werden kann.* Hunde mit Eck'scher Fistel vertragen dieselben Dosen wie normale Hunde anstandslos.

Wir haben das gewöhnliche Kurare von MERCK benützt und dasselbe in 3 %o-Lösung per os verabreicht. Kontrollversuche hatten uns gezeigt, dass normale Hunde bei einer Dosis von 0,2 gr. pro kilogr. mit deutlicher Schwäche in den Hinterextremitäten reagierten, eine Menge von 0,3 gr. pro kgr. führte in einem Falle schon zu bedrohlichen Erscheinungen. Bei Hunden mit Eck'scher Fistel haben wir bei dieser grösseren Dosis ebenfalls deutliche Lähmungserscheinungen gesehen, doch blieb die Atmung, welche beim Kontrolltier stark geschädigt war, unverändert, die Tiere waren nur nicht imstande, sich auf den Beinen zu halten. In allen andern Fällen haben unsere Hunde mit Eck'scher Fistel die Dosis von 0,3 gr. pro kilogr. ohne wesentliche Störung vertragen, während eine so geringe Empfindlichkeit bei nicht operierten Tieren nur einmal festgestellt werden konnte.

Hungernde Tiere sind, wie schon CL. BERNARD fand, deutlich leichter per os zu vergiften. Als Beispiel diene unser Hund XXIX, derselbe zeigte nach 24 h. Hungern deutliche, wenn auch nicht bedrohliche Lähmungserscheinungen, während er dieselbe Dosis ohne Schaden vertrug, wenn er tags vorher gefressen hatte.

Wir haben dann unseren operierten Hunden zu anderen Zwecken subkutan Kantharidin injiziert, um die Nieren zu schädigen und dann die Versuche mit denselben Kuraremengen wiederholt. Obwohl die Nieren deutliche Veränderungen vorwiegend degenerativer Art am Epithel der Harnkanälchen zeigten, erwiesen sich doch auch dann dieselben Kuraremengen als unschädlich. Es ist damit natürlich nichts gegen die Annahme CL. BERNARD's bewiesen, die Nierenveränderungen, welche ausser in den ersten 24 h. auch sonst das Wohlbefinden der Tiere nicht wesentlich störten, genügten eben nicht, um zu ausgiebiger Retention des Kurare zu führen. Das Ergebnis unserer Versuche ist am besten mit der Ansicht CL. BERNARD's zu erklären, aber auch die Annahme von ZUNTZ hat vieles für sich. Für die Bedeutung des Magensaftes bei der Kurarevergiftung per os spricht auch der Umstand, dass dieses Gift keineswegs von allen Teilen des Verdauungsrohres aus unschädlich ist. Vögel sind vom Kropf, Säugetiere vom Oesophagus und vom Rektum aus leicht zu vergiften. Der Umstand, dass diese Organe ihr Blut nicht zur Leber führen, kann wie wir gesehen haben, diese Tatsache nicht erklären. Die höhere Empfindlichkeit hungernder Tiere (CL. BERNARD) kann durch raschere Resorption aber auch durch die Abwesenheit des sauren Magensaftes erklärt werden.



In folgender Tabelle stellen wir unsere Versuche bezüglich des Kurare zusammen :

Normale Hunde			Hunde mit ECK'scher Fistel		
	DOSIS pro kilogr. in gr.	ERSCHEINUNGEN	Nº	DOSIS pro kilogr. in gr.	ERSCHEINUNGEN
Bulldog.	0,1 nach 24 h. Hunger	—	XXIII	0,2	erbricht nach 2 1/2 h., keine Lähm.
»	0,2 nach 24 h. Hunger	deutliche Schwäche der Hinterextrem. nach 2 1/4 h.	XXVI	0,2	—
»	0,2 nach 24 h. Hunger	gleich darauf etwas erbrochen. Nach 2 1/2 h. bedrohliche Erscheinungen, da die Atmung stark beeinträchtigt war, wurde Phystigmin subkutan und intravenös gegeben, worauf sich d. Tier erholte.	XXVIII	0,3 nach Kantharidin	Lähmung d. Extremit. nach 1 1/2 h.
Fox-terrier	0,3		XXVIII	0,2 nach Kantharidin	nach 1 h. leichter ermüdbar, sonst nichts.
				0,3 nach Kantharidin	keine deutlichen Erscheinungen.
			XXIX	0,3	—
				0,3 nach Kantharidin	—
Spitz	0,3 nach 24 h. Hunger			0,3 nach 24 h. Hunger	deutliche Wirkung nach 2 3/4 h., d. Tier kann sich nicht auf den Beinen erhalten. Atmung bleibt unverändert.

Wir können die Resultate unserer Untersuchungen kurz in folgende Sätze zusammenfassen :

- 1) Hunde mit Eck'scher Fistel sind weit empfindlicher gegen Strychnin-darreichung per os als normale Hunde.
- 2) Die Wirkung des Strychnins wird deutlich abgeschwächt, wenn das strychninhaltige Blut zunächst ein Kapillargebiet (Hinterextremität) passieren muss.
- 3) Hunde mit Eck'scher Fistel verhalten sich bei Atropin- und Kurarevergiftung per os so wie normale Hunde.
- 4) Vergleichsweise Injektionen von Nikotinlösung in die v. femoralis, art. femor. und einen Pfortaderast lehren, dass die Giftwirkung beim Durchtritt durch das Kapillargebiet der Leber oder der Hinterextremität abgeschwächt wird.
- 5) Es muss daher der Leber eine Schutzkraft gegenüber Strychnin und Nikotin zugeschrieben werden, gegenüber Atropin und Kurare kommt ihr eine solche nicht zu.

Die Versuche zeigen ferner, dass es nicht richtig ist, wenn man die Leber als das Entgiftungsorgan des Körpers bezeichnet, da ja eine deutliche

Giftabschwächung auch bei der Durchströmung eines anderen Kapillargebietes eintritt. Die Art und Weise, wie die Entgiftung zustande kommt, muss natürlich nicht in allen Organen dieselbe sein, wenn auch die weitere Verdünnung mit gesundem Blute, Fixation an Gewebszellen, Diffusion etc. überall eine Rolle spielen werden. Jedesfalls sprechen auch unsere Versuche dagegen, dass die entgiftende Funktion eine der Leber spezifisch zukommende Fähigkeit sei.

### Literatur.

1. ALBANESE : *L'influence du foie sur l'action de curare absorbé par la muqueuse gastro-intestinale.* Arch. ital. de biologie, t. 34, p. 213, 1900.
2. CL. BERNARD : *La science expérimentale.*
3. CHOUPE et PINET : *Comptes rendus de la Soc. de biologie,* 1887, p. 397, 574, 610, 704.
4. CZYLHARZ u. DONATH : *Experimentelle Untersuchungen zur Lehre von der Entgiftung.* Zeitschr. f. Heilkunde, 1901, Heft 2.
5. GAGLIO : *Ueber die Wirkung des Curare auf die Leber etc.* MOLESCHOTT'S Untersuchungen zur Naturlehre, Bd. 13, 1888.
6. HEGER : *Sur le pouvoir fixateur de certains organes pour les alcaloïdes etc.* Compt.-rend. des séances de l'académie des sciences. Paris, 1880.
7. IPSEN : *Untersuchungen über des Verhalten des Strychnins im Organismus.* Vierteljahrshr. f. ger. Medizin, III. Folge, 4. Band, 1892.
8. JACQUES : *Thèse d'agrégation.* Bruxelles, 1880.
9. JUSSEWITSCH : *Ueber die Absorption von Alkaloiden in verschiedenen Organen des lebenden Tierkörpers.* Würzburger Verhandlungen, Neue Folge, Bd. 20, 1887.
10. KOTLIAR : *Contribution à l'étude du rôle du foie comme organe défensif contre les substances toxiques.* Arch. des sciences biol., St-Pétersbourg, 1893, t. II, p. 587.
11. LAUTENBACH : *On a new function of the liver.* Philad. medical times, VII, 1877.
12. LUSSANA : *Sull'azione depuratorio del fegato.* Giom. internazion. delle scienze mediche, 1879.
13. RENÉ : *Etude expérimentale sur l'action physiologique de la nicotine.* Thèse de Nancy, 1877.
14. ROGER : *Note sur le rôle du foie dans les intoxications.* Comptes-rendus de la soc. de biol., 1886, p. 63, 407.
15. ROGER : *Action du foie sur les poisons.* Paris, 1887.

16. ROTHBERGER : *Ueber die entgiftende Funktion der Leber*. Wiener klin. Wochenschr., 1905, N<sup>o</sup> 31.
17. ROTHBERGER und WINTERBERG : *Ueber Vergiftungserscheinungen bei Hunden mit ECK'scher Fistel*. Zeitschr. für exper. Pathol. und Therapie Bd. I, 1905.
18. SAUER : *Ueber den Kurarediabetes etc* Archiv f. d. ges. Physiol., Bd. 49, 1891.
19. SCHIFF : *Sur une nouvelle fonction du foie et l'effet de la ligature de la veine porte*. Arch. des sciences phys. et natur. Genève, 1877.
20. SCHUPFER : *L'azione protettiva del fegato contro gli alcaloidi*. Bullet. della reale acad. medica di Roma. Anno XIX, 1894, fasc. V.
21. SCHUPFER : Arch. ital de biol., Bd. 26, 1896.
22. VAMOSSY : *Sur le mécanisme d'emmagasinement du foie vis-à-vis des poisons*. Arch. internat. de Pharmacod. et de Thérapie, vol. 13, 1904.
23. ZUNTZ : *Ueber die Unwirksamkeit des Kurare vom Magen her*. Arch. f. d. ges. Physiol., Bd. 49, 1891.



# Effets de l'inhalation de chloroforme sur les substances sucrées du sang

PAR

R. LÉPINE ET BOULUD.

L'action que l'inhalation du chloroforme exerce sur la glycémie a été étudiée par SEEGEN, et, plus complètement, par GARNIER et LAMBERT. On trouvera l'analyse des travaux de ces auteurs dans une *Revue critique* publiée par l'un de nous<sup>(1)</sup>. Mais ces travaux, malgré leur mérite incontestable, sont loin d'avoir épuisé le sujet; car les effets du chloroforme sur la glycolyse n'y sont pas indiqués, et il n'y est pas tenu compte de l'acide glycuronique du sang, dont la connaissance est d'ailleurs plus récente<sup>(2)</sup>, et qui apporte de si grandes difficultés à la détermination des matières sucrées contenues dans ce liquide<sup>(3)</sup>.

Afin de nous placer, à cet égard, dans les meilleures conditions

---

(1) R. LÉPINE : Archives de méd. expérim., 1903, p. 129. Je dirai à ce sujet que j'ai modifié quelques unes des idées exprimées dans cette publication; il y est dit, par exemple, que la glycosurie phloridzique paraît reconnaître pour cause essentielle une perméabilité spéciale du rein pour le sucre. Cette conception ne répond pas à mes idées actuelles. L'augmentation considérable du sucre dans la veine rénale, par rapport à l'artère, et l'augmentation du sucre *virtual* dans la veine rénale (LÉPINE et BOULUD : C.-R. de l'Acad. des Sciences, 1904, 19 sept.) paraissent prouver que l'épithélium du rein *libère* le sucre d'une combinaison dans laquelle il est retenu. En conséquence, je n'admets plus la réalité d'une glycosurie produite *exclusivement* par une perméabilité spéciale du rein pour le sucre, et je crois que toute glycosurie est causée par une hyperglycémie, au moins locale.

R. L.

(2) On sait que le mérite en revient à P. MAYER qui, le premier, a démontré l'existence constante, ou à peu près constante de conjugaisons glycuroniques, déviant à gauche, dans le sang du bœuf.

(3) Voir : R. LÉPINE et BOULUD, C.-R. de l'Académie des Sciences, 1901, 15 juillet et 4 novembre; 1902, 17 février et 21 juillet; 1903, 12 janvier, 4 mai et 2 novembre 1904, 7 mars et 24 octobre.

possible, nous avons préparé tous nos extraits de sang au moyen de la méthode de BIERRY et PORTIER, c'est-à-dire en faisant tomber le sang dans une solution de nitrate acide de mercure, etc. (1). Une partie de l'extrait, parfaitement limpide, nous sert pour déterminer la déviation saccharimétrique et le pouvoir réducteur; une autre, additionnée de la moitié de son volume d'une solution d'acide tartrique à 20 %, est chauffée en tube scellé, à 120°, pendant un temps variant entre vingt minutes et 3/4 d'heure. On dose par réduction le sucre de cet extrait et on a ainsi un chiffre plus fort que le précédent, dans le cas où l'extrait renfermait certaines conjuguaisons glycuroniques (2).

#### Expérience I.

Chien de 13 kilogr.

	Déviati on polarimétrique	Pouvoir réducteur par 1000 gr. après chauffage.	
Sang de la carotide recueilli dans le nitrate acide de mercure . . . . .	0°	0,58 gr.	1,00 gr.

L'absence de pouvoir rotatoire montre que ce sang renferme beaucoup d'acide glycuronique facilement réducteur. Il renferme de plus 0,42 gr. d'acide glycuronique réducteur devenu après le chauffage de l'extrait en présence de l'acide tartrique.

Si une portion *du même sang*, avant d'être versée dans le nitrate acide de mercure, est défibrinée, laissée une heure au bain-marie, à 39°, (à l'abri de toute infection microbienne), on a les valeurs suivantes :

Même sang, après 1 h. à 39°	0°	0,34 gr.	0,64 gr.
-----------------------------	----	----------	----------

Ainsi, pendant une heure, la glycolyse spontanée a fait perdre à ce sang 0,24 gr. de glucose et d'acide glycuronique facilement réducteur, et 0,36 gr. d'acide glycuronique devenu réducteur après chauffage de l'extrait, en présence de l'acide tartrique.

On fait alors respirer à l'animal du chloroforme, ce qui a pour résultat d'amener, après quelques minutes, une syncope. On l'ouvre aussitôt; on introduit immédiatement une canule dans l'aorte, et on masse le cœur :

Sang recueilli dans le nitrate acide de mercure	+ 0°9	2,33 gr.	3,40 gr.
---	-------	----------	----------

Ainsi, hyperglycémie considérable, qui s'est produite en peu de minutes. Le sang renferme beaucoup d'acide glycuronique facilement réducteur; car la déviation saccharimétrique est assez faible; et, cependant, la réduction (avant le chauffage) donne 2,33 gr. Le pouvoir dextrogyre du

(1) BIERRY et PORTIER : C.-R. de la Société de Biologie, 1902, p. 1276.

(2) Voir pour plus de détails notre mémoire sur l'acide glycuronique, qui paraît cette année dans le Journal de Physiologie.

glucose est donc, en partie, compensé par le pouvoir sinistroydre de l'acide glycuronique facilement réducteur.

L'acide glycuronique devenu réducteur après le chauffage de l'extrait en présence de l'acide tartrique est maintenant très abondant (3,40 gr.—2,33 gr. = 1,07 gr.).

Une portion du même sang, défibrinée, a été laissée 1 h. à 39°. Traitée ensuite de la même manière que précédemment, elle a donné les valeurs suivantes :

+ 1°                      3,18 gr.              3,51 gr.

Ainsi, non seulement il ne s'est pas produit dans ce sang de glycolyse, comme avant l'inhalation de chloroforme, mais on a des valeurs plus grandes, témoignant d'une formation de sucre nouveau. Nous savons par nos travaux antérieures que cette formation s'est faite au dépens du sucre virtuel du sang<sup>(1)</sup>. Dans le cas présent la plus grande partie du sucre nouveau est à l'état d'acide glycuronique; car la déviation saccharimétrique à droite n'a augmenté que d'un dixième de degré. On remarquera qu'une bonne partie de cette acide (3,51 gr.—3,18 gr. = 0,33 gr.) n'est réductrice qu'après le chauffage de l'extrait.

### Expérience II.

Chien vieux. — On met une canule dans la carotide et dans la jugulaire du côté opposé et on prend *simultanément* les deux sangs.

	Déviati on polarimétrique	Réduction par 1000 grammes après chauffage
Sang <i>carotidien</i> . . . . .	0°	0,64 gr.      0,94 gr.
Même sang (défibriné) après 1 h. à 39° . . . . .	0°	0,52 gr.      0,72 gr.
Sang de la <i>jugulaire</i> . . . . .	0°	0,72 gr.      0,84 gr.
Même sang (défibriné) après 1 h. à 30° . . . . .	0°	0,46 gr.      0,68 gr.

Les sangs artériel et jugulaire (sortant des vaisseaux) renferment tous deux beaucoup d'acide glycuronique. La différence entre la teneur en sucre de ces deux sangs (0,94 gr.—0,84 gr.) nous donne la mesure de la glycolyse qui s'est faite dans les capillaires; elle est normale. La glycolyse des deux sangs défibrinés, laissée 1 h. à 39°, est également normale. C'est ce que nous exprimons en disant que le *pouvoir* glycolytique de ces deux sangs ne s'écarte pas de ce qu'on observe d'habitude chez un chien sain.

On fait alors respirer à l'animal du chloroforme, et on recueille de nouveau, *simultanément*, les deux sangs :

(1) LÉPINE et BOULUD : C.-R. de l'Acad. des Sciences, 1903, 21 sept. et 2 nov.

Sang carotidien . . . . .	+ 002	1,16 gr.	1,28 gr.
Même sang (défibriné) après 1 h. à 39°. . . . .	+ 002	1,26 gr.	1,43 gr.
Sang jugulaire . . . . .	+ 004	1,25 gr.	1,28 gr.
Même sang (défibriné) après 1 h. à 39°. . . . .	00	0,88 gr.	1,14 gr.

Ainsi, hyperglycémie; disparition de la glycolyse dans les capillaires : (1,28 gr. = 1,28 gr.). Comme chez le chien précédent le pouvoir glycolytique du sang artériel paraît *nul*; en tous cas il s'est fait du sucre pendant 1 h. à 39° (1,43 > que 1,28 gr.).

Au contraire, dans le sang de la jugulaire, après 1 h. 39°, il semble y avoir beaucoup moins de sucre (1,14 < 1,28). Deux hypothèses peuvent être soulevés : ou bien le chauffage n'ayant pas été suffisant, la déconjugation ne s'est pas faite; ou bien le sang de la jugulaire possédait réellement un pouvoir glycolytique, (qui aurait été récupéré pendant le passage du sang à travers les capillaires). A l'appui de cette opinion on peut invoquer le pouvoir réducteur peu élevé (0,88 gr.) de l'extrait de sang *avant* le chauffage, et le chiffre du polarimètre (0), qui accuse une destruction de glucose dextrogyre.

### Expérience III.

Même chien, quelques jours plus tard. — On prend *simultanément* le sang de la carotide et celui du ventricule droit (au moyen d'une sonde introduite par la jugulaire droite).

Sang du ventricule droit . . . . .	00	0,80 gr.	0,80 gr.
Après 1 h. à 39° . . . . .	00	0,46 gr.	0,48 gr.
Sang de la carotide . . . . .	00	0,74 gr.	0,74 gr.
Après 1 h. à 39° . . . . .	00	0,50 gr.	0,50 gr.

Ainsi, chez ce chien, tout l'acide glycuronique est facilement réducteur; car les valeurs ne sont pas augmentées par le chauffage de l'extrait. On remarquera que le sang de la carotide a moins de sucre que celui du ventricule droit (0,74 gr. < 0,80 gr.). Il n'en est pas toujours ainsi (1). Le pouvoir glycolytique des deux sangs est normal.

On fait inhaler du chloroforme :

Sang du ventricule droit . . . . .	00	1,08 gr.	1,12 gr.
Défibriné, après 1 h. à 39° . . . . .	00	0,82 gr.	0,88 gr.
Sang de la carotide . . . . .	00	1,40 gr.	1,40 gr.
Défibriné, après 1 h. à 39° . . . . .	00	1,30 gr.	1,40 gr.

Ainsi, forte hyperglycémie, surtout dans le sang de la carotide, ce qui

(1) LÉPINE et BOULUD : C.-R. de l'Acad. des Sciences, 1903, 21 sept.



prouve que du sucre a été produit dans les capillaires du poumon (aux dépens du sucre virtuel du sang). Le sang artériel a perdu tout pouvoir glycolytique, tandis que le sang du ventricule droit l'a conservé (1,12 gr. — 0,88 gr. = 0,24 gr.). Ce fait vient à l'appui de l'interprétation que nous avons donnée de l'expérience II : On voit que, dans les capillaires, le sang peut récupérer son pouvoir glycolytique.

Il ne faut pas croire que l'hyperglycémie soit toujours très marquée après l'inhalation de chloroforme : Elle dépend en grande partie des réserves glycogéniques de l'animal (glycogène et sucre virtuel). En tous cas, la *disparition* du pouvoir glycolytique ne se produit qu'après un temps d'inhalation suffisamment prolongé. C'est ce que prouve l'expérience suivante :

#### Expérience IV.

Chien neuf.

Sang carotidien . . . . .	0°	0,48 gr.	0,64 gr.
Défilbriné, après 1 h. à 39° . . . . .	0°	0,32 gr.	0,56 gr.

Ainsi, pouvoir glycolytique faible.

On chloroformise l'animal pendant 2 minutes.

Sang carotidien . . . . .	0°	0,42 gr.	0,72 gr.
Défilbriné, après 1 h. à 39° . . . . .	0°	0,50 gr.	0,64 gr.

Ainsi, hyperglycémie très légère. Mais, tandis qu'avant le chloroforme le sang ne renfermait que  $0,64 - 0,48 = 0,16$  gr. d'acide glycuronique réducteur après chauffage, il en renferme  $0,72 - 0,42 = 0,30$  gr. après le chloroforme. Quant au pouvoir glycolytique, il n'est pas sensiblement modifié.

On chloroformise le chien pendant 5 minutes.

Sang carotidien . . . . .	0°	0,70 gr.	0,76 gr.
Défilbriné, après 1 h. à 39° . . . . .	0°	0,62 gr.	0,74 gr.

Cette fois, disparition presque complète du pouvoir glycolytique; mais l'hyperglycémie reste légère : ce chien avait peu mangé les jours précédents.

#### Conclusions.

1° L'inhalation de chloroforme pendant quelques minutes produit une hyperglycémie, bien étudiée par GARNIER et LAMBERT, et qui varie suivant l'état des réserves glycogéniques (glycogène et sucre virtuel).

2° Si le chloroformisation est suffisante, on observe la *disparition*

complète du pouvoir glycolytique dans le sang *artériel*, mais pas dans le sang des veines et du ventricule droit. Il paraît certain que le pouvoir glycolytique est récupéré par le sang pendant son passage à travers les capillaires.

3<sup>o</sup> Même très courte, elle peut entraîner des modifications profondes dans les rapports du glucose et des conjugaisons glycuroniques du sang.

# Ueber die Beeinflussung eines einfachen Lebensvorganges durch einen Arzneistoff.

(mit 1 Figur)

VON

PROF. DR. MED. H. DRESER.

(Elberfeld.)

Die komplette pharmakologische Untersuchung eines Arzneistoffes oder eines Giftes sollte sich nicht auf die Feststellung der beiden Grenzen, der Dosis efficax für die eben erkennbare Wirkung und der Dosis letalis, welche eben gerade tödlich ist, beschränken, sondern sie sollte auch angeben, wie die zwischen diesen Grenzen liegenden, willkürlich veränderlichen Dosen  $x$  die dem Agens unterliegende Organfunktion  $y$  beeinflussen. Die Kompliziertheit des tierischen Objektes und meist auch der Mangel geeigneter Messungsmethoden verweisen uns auf möglichst einfache, gut messbare Vorgänge für das Studium einer Reihe von Giftdosen. Als solchen Vorgang wählte ich die  $\text{CO}_2$ -Entwicklung der Hefe unter dem Einfluss von steigenden Prozentgehalten salicylsauren Natrons. (1, 2, 3, 4 und 5 viertel o/o). Trägt man letztere als Einheiten auf der Abszisse auf, und die gegohrenen  $\text{CO}_2$ -Volumina als Ordinaten, wobei die Ordinateneinheit gleich dem von einer Kontrollprobe ohne Salicylzusatz entwickelten  $\text{CO}_2$ -Volum ist, so erkennt man, dass die Ordinatengipfel keine grade Linie bilden, sondern eine  $\sim$ ähnlich geschwungene Kurve, die aus anfänglicher Konkavität gegen die X-Achse durch einen Wendepunkt hindurch in die Konvexität übergeht.

Wir können uns nun verschiedene Möglichkeiten für die von unendlich kleinen Giftkonzentrationsänderungen  $dx$  bewirkten unendlich kleinen Tätigkeitsänderungen  $dy$  der Hefezellen vorstellen und sie in Form von Differentialgleichungen ansetzen. Vor allem scheint sicher, dass, wenn wir die Giftkonzentration  $x$  um  $dx$  wachsen lassen, die Gährleistung  $y$  um den

Betrag  $dy$  heruntergehen wird;  $dx$  muss das entgegengesetzte Vorzeichen wie  $dy$  haben.

Versuchen wir es zunächst mit folgender Annahme : ein weiterer Zusatz  $dx$  wirke auf die von 1 auf den Bruchwert  $y$  eingeschränkte Gähr-tätigkeit mit der konstanten Intensität  $k$  ein. Dann ist  $-dy = y.k.dx$  und  $\int dy/y = \ln y = -k.x + C$ ;  $C$  muss null sein, weil für  $x = 0$  der Wert von  $y = 1$  ist, daher  $\ln y = 0$  und  $C = 0$ . Die Gleichung der Kurve ist dieselbe wie für die Absorption des Lichtes durch verschieden dicke Farbstofflö-sungen; für  $y$  selbst lautet sie :  $y = e^{-kx}$ . Das Aussehen der Kurve ist das einer um  $90^\circ$  nach links gedrehten logarithmischen Linie und zwar des Abschnittes, der die Logarithmen der Zahlen enthält, die kleiner als 1 sind. Die Kurve bildet einen nach der Abszisse konvexen Bogen und nähert sich der Abszisse asymptotisch, *ohne* Wendepunkt. A priori war die Analogie mit der Lichtabsorptionsformel keineswegs unwahrscheinlich. zumal, wenn man dem Antisepticum ein Absorptionsvermögen für die von den lebenden Zellen angeblich produzierten  $n$ -Strahlen zuschriebe, wie es die Farbstoffe für Licht besitzen.

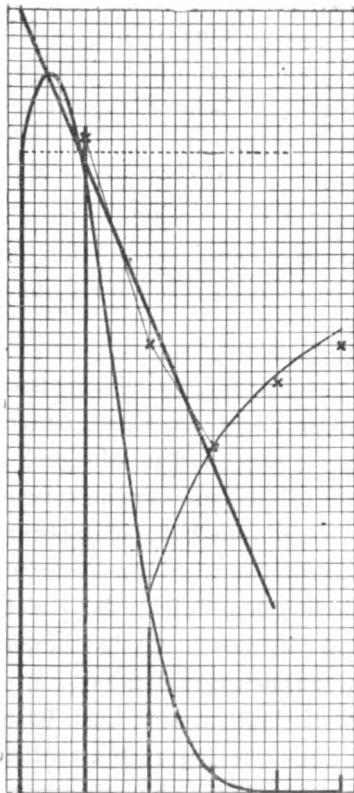
Versuchen wir es mit einer neuen Ueberlegung ; sie soll in der aufzustellenden Differentialgleichung den Gedanken ausdrücken, dass jeder neue Zuwachs  $dx$  um so stärker wirkt, je grösser der bereits vor-handene, auf die Hefezellen wirkende Prozentgehalt  $x$  und die durch ihn bedingte Abschwächung ist. Den Unterschied gegen die frühere Ueber-legung soll uns folgendes Bild klar machen : Bei der früheren hatten wir die Zuwächse  $dx$  so hinzugefügt, wie man Gewichte in eine Wagschale legt ; bei der neuen bringen wir die Zuwächse als Verlängerung an den Wagebalken  $x$  an ; das wirksame Moment ist dann nicht mehr  $dx$ , sondern  $x.dx$ . Da es mit der Intensität  $k$  auf die zu  $x$  gehörige Gährleistung  $y$  einwirkt, so wird die letztere sich ändern um  $-dy = y.k.x.dx$ . In dem zugehörigen Integral  $\ln y = \frac{-k.x^2}{2} + C$  ist aus dem gleichen Grunde wie früher  $C = 0$ . Wie die Konstruktion einiger Zahlenbeispiele und ferner die Bildung des zweiten Differentialquotienten lehrt, der zweimal sym-metrisch zur Y-Achse zu Null wird, ist diesen Kurven die  $\sim$ -förmig geschwungene Krümmung wie den Gährungskurven eigen; sie gehören offenbar in die Kurvenfamilie, deren berühmteste wohl die GAUSS'sche Wahrscheinlichkeitskurve für das Begehen von Beobachtungsfehlern ist. Von der Grösse des Faktors  $k$  hängt es ab, ob die Kurve sich näher oder weiter von ihrer Symmetrieachse, der Y-Achse, hält.

Die nähere Untersuchung zeigt jedoch, dass die Gährungskurven

komplizierter gebaut sind als die Fehlerkurve. Zum Zweck möglichst expeditiver Untersuchung der Hefegährungsresultate bildete ich aus dem Integral  $\ln y = \frac{-k \cdot x^2}{2}$  eine neue Funktion  $u = \frac{\ln y}{x}$ ; läge dem beobachteten Naturvorgang z. B. obige Lichtabsorptionskurve zu Grunde, so lägen sämtliche  $u$ -Werte auf einer im Abstände  $-k$ , also unter der Abszisse gelegenen Parallelen zur Abszisse. Gehören die  $u$ -Werte einer GAUSS'schen Fehlerkurve an, so liegen sie auf einer mit der Richtungskonstanten  $-k$  aus dem Origo kommenden, also spitzwinklig nach unten von der Abszisse laufenden geraden Linie.

Betrachten wir nach diesen Erörterungen folgendes Diagramm eines Gährungsversuches: die gegohrenen  $\text{CO}_2$ -Mengen sind in ihrem gegenseitigen Prozentverhältnis als schwarze ausgezogene Ordinatenhöhen

dargestellt, die für jedes Wertepaar  $x, y$  berechneten  $u$ -Werte,  $(\ln y)/x$ , sind durch Kreuzchen markiert. Das Koordinatensystem für Darstellung der Funktion  $u$  ist mit seinem Origo längs der  $y$ -Axe auf den Punkt  $y = 1$  parallel zu dem ersten Koordinatensystem, in welchem die Gährungsresultate dargestellt sind, nach oben verschoben. Die Abszisse für die  $u$ -Werte ist in der Figur punktiert. Die drei ersten  $u$  zeigen einen ziemlich steilen Abfall, während  $u_4$  und  $u_5$  wieder ansteigen. Die annähernd in gleicher Richtung gelegenen Punkte  $u_1, u_2, u_3$  haben eine kräftig ausgezogene mittlere Verbindungslinie, die aber weit oberhalb des Origos die  $Y$ -Achse trifft. Dies Verhalten ist der Ausdruck für eine Tatsache, die ich häufig konstatierte und die auch in der Literatur wiederholt beschrieben ist, dass nämlich schwache Konzentrationen bei verschiedenen Antiseptizis keine Ab-



nahme, sondern im Gegenteil eine Steigerung der Gährtätigkeit über das normale Mass hinaus bewirken. Man kann aus der GAUSS'schen

Kurve dadurch, dass man dem negativen Glied  $\frac{-k \cdot x^2}{2}$  noch ein positives

Glied mit  $x$  in der ersten Potenz,  $+ r \cdot x$ , hinzufügt, Kurven erzeugen, die von  $x = 0$  aus nicht direkt abfallen, sondern zuerst zu einem Maximum ansteigen, dann abfallend durch den Wert  $Y = 1$  hindurchgehend zu einem Wendepunkt gelangen, nach dessen Passierung sie in konvexen Bogen auf die Abszisse zu eilen, so wie es an der ausgezogenen Kurve des Diagramms zu sehen ist.

Die Kurve ist gemäss der Daten berechnet und konstruiert, die geometrisch durch die kräftig ausgezogene mittlere Gerade für  $u_1, u_2, u_3$  dargestellt, werden. Bilden wir nämlich die Funktion  $u$  aus  $\ln y = \frac{-k \cdot x^2}{2} + r \cdot x$ , so stellt sich  $u = \frac{-k \cdot x}{2} + r$  als eine Gerade dar, die die Y-Achse im Abstände  $r$  oberhalb  $y = 1$  durchschneidet und die X-Achse mit der Richtungskonstanten  $\frac{-k}{2}$ .

Gibt es nun Gründe, welche in der Natur unseres Materials liegen und uns zur Aufnahme eines positiven Gliedes mit  $x$  in der ersten Potenz in die GAUSS'sche Kurvenformel nötigen? Wenn die Zellen Substanzen enthalten, die mit der Salizylsäure des Natriumsalizylats Niederschläge geben, so würde dadurch die auf die Zellen wirkende Menge  $x$  um den Teil  $b$ , der durch chemische Fällung gebunden und hierdurch der pharmakologischen Reaktion der Vergiftung entzogen wäre, verkleinert. Unter diesen Umständen lautete die anzusetzende Differentialgleichung:  $dy = -y \cdot k(x-b) \cdot dx$  oder integriert:  $\ln y = \frac{-k \cdot x^2}{2} + bkx + C$ ; das Glied  $r$ , in obige Gleichung gewissermassen aus formalen Gründen eingestellt, ist hier in Form des Koeffizienten  $b \cdot k$  kausal abgeleitet. Man könnte sich sogar die gebundene Menge  $b$  ausrechnen als  $r/k$ . Einen noch besseren Grund als die von mir zuerst vermutete Verminderung von  $x$  durch Fällung finde ich in der Auffassung HENRI's (Zeitschrift f. physikal. Chemie, 40, 30), wonach man sich die Verteilung eines Körpers (hier Natriumsalizylat) zwischen dem Colloid der Hefezellen und der Lösung zu zerlegen hat in einen « irreversibeln, absorbierten » Anteil (unser  $b$ ) und einen reversiblen den wirklich vergiftenden ( $x-b$ ). « Eine grosse Menge Tatsachen aus der Färbetechnik und aus der Histologie kann zum Beweiss dieser Unterscheidung herangezogen werden. »

Besondere Schwierigkeiten bot das Wiederanstiegen der Punkte  $u_1$  und  $u_3$  meinem Verständnis, bis ich die Aufklärung in der Mitwirkung des BUCHNER'schen Enzyms erkannte. Die  $\text{CO}_2$ -Entwicklung unter dem Einfluss des Enzyms ist relativ gering gegenüber der von gesunden

Hefezellen, die mit voller Tätigkeit arbeiten. Wird letztere durch immer stärkere Vergiftung mehr und mehr eingeschränkt, so muss sich der durch Natriumsalizylat, Toluol u. a. *nicht* beeinflussbare Enzymprozess immer mehr bemerkbar machen. Stellen wir uns vor, wir hätten durch Toluol sämtliche Hefezellen ausgeschaltet, setzten aber ausserdem noch steigende Mengen Natriumsalizylat hinzu, so würden alle Proben einen gleichen geringen Betrag  $\text{CO}_2$  ( $y$ ) entwickeln. Bei Bildung der Funktion  $u$  bekommt man mit wachsenden  $x$  ein solches Heraufrücken der  $u$ -Punkte, die auf einer gleichseitigen Hyperbel gelegen sind; denn das Produkt  $u \cdot x$  bleibt gleich dem konstanten  $\ln y$ . Die gekrümmte schwach ausgezogene Linie zeigt wie die Punkte  $u_1$  und  $u_2$  liegen müssten, wenn die Konzentration  $x_2$  schon alle Hefezellen ausser Funktion gesetzt hätte, was aber noch nicht ganz der Fall war. — Nebenbei bemerkt hatte ich es, bevor ich auf die Störung der Vergiftungskurve durch den geringfügigen Enzymprozess kam, mit der Annahme versucht, die Kombination Hefezelle + Gift habe ein relativ grosses « Löslichkeitsprodukt » im Sinne OSTWALD's; bezeichnen wir letzteres mit  $k$ , so haben wir statt  $x$  wegen der Hyperbelquadratur  $\ln x$  zu setzen; es wäre  $-dy = y \cdot k \cdot \ln x \cdot dx$ ; integriert:  $\ln y = -k \cdot (x \ln x - x + C)$ ; hiervon lautet  $u = -k \cdot (\ln x - 1 + C/x)$ . Solange  $\ln x < -1 + C/x$ , hat  $u$  positive Werte, für  $\ln x > -1 + C/x$  hat  $u$  negative Werte; rechnet und konstruiert man sich genügend viele  $u$ -Punkte, so sieht man, dass diese  $u$ -Kurve eine um ihre Abszisse gedrehte, gewissermassen auf den Kopf gestellte logarithmische Linie ist; bei dieser Konfiguration ist aber ein Zustreben bei grösseren  $x$ -Werten nach der Abszisse ganz unmöglich; die Entfernung der  $u$ -Werte von der Abszisse erfolgt nur stetig langsamer. — Die Bildung der Funktion  $u$  aus der willkürlich veränderlichen Giftkonzentration  $x$  und der davon abhängigen Gährleistung  $y$  ermöglicht rasche Orientierung. Die Abweichungen, welche die wirklichen Beobachtungen (schwarze Ordinaten) von der Kurve zeigen, entsprechen dem Sinne nach ganz der ungewollten Mitwirkung eines kleinen Enzymprozesses, der später noch mehr im Detail zu berücksichtigen ist.

Interessant ist, dass durch diese einfache mathematische Umformung  $[(x \cdot b)$  statt  $x]$  die in der Pharmakologie bei mehreren Giften bekannte Tatsache, dass kleine Dosen entgegengesetzt (hier also erregend) wirken wie grosse, ihren geometrischen Ausdruck findet. Bekanntlich bildet diese Tatsache bei den Kontroversen der Homöopathen gegen die Schulmedizin ein Lieblingsargument.

Die Benutzung mathematischer Hilfsmittel gestattet uns den pharmakologischen Vorgang der Vergiftung der Hefezellen in seinen Beziehungen

von Ursache und Wirkung zu erkennen, dsgl. auch sehr deutlich das Nebeneinanderlaufen des kleinen, nicht beeinflussbaren Emzymvorganges neben dem ursprünglich viel grösseren eigentlichen Lebensvorgang der Zellen.



AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT ZU HALLE A. S.

Ueber die Wirkung kleiner Alkoholgaben auf den Wärmehaushalt des  
tierischen Körpers.

VON

ERICH HARNACK UND Dr J. LAIBLE.

Die experimentellen Untersuchungen über die Alkoholwirkungen sind, selbst wenn man die Frage auf ein bestimmtes Wirkungsgebiet einschränkt, zahllos wie der Sand am Meer. Trotzdem oder vielleicht gerade deshalb ist eine vollständige Uebereinstimmung unter den Sachverständigen selbst in betreff wichtiger und grundlegender Probleme noch nicht erzielt worden, was um so mehr in 's Gewicht fällt, als die Entscheidung der die Gegenwart mächtig bewegenden Frage nach dem Nutzen und Schaden der alkoholischen Genussmittel eine möglichst vollkommene Einsicht in das pharmakologische Verhalten des Alkohols verlangt. Namentlich was den *Nutzen* anlangt, nach dem natürlich die Fanatiker unter den Alkoholgegnern, die sich in der Hinsicht Scheuklappen angelegt haben, nie fragen, während sie eine jede experimentell ermittelte Tatsache so lange hin- und herwerfen, bis sie daraus eine unter allen Umständen schädigende Wirkung des Alkohols für den gesunden wie für den kranken Menschen deduziert haben.

Wir wollen uns hier lediglich auf die *Stoffwechselwirkungen* des Alkohols, und zwar auch nur bei Anwendung sogenannter *kleiner Dosen* an *Hunden* und *Kaninchen* beschränken, speziell die den *Wärmehaushalt* und die *Verbrennung* betreffenden Fragen ins Auge fassen. Was kann in der

Hinsicht als unzweifelhaft feststehend angesehen werden? Wir meinen, jedenfalls die folgenden Sätze :

1. *Die bezüglichen Alkoholdosen steigern die Wärmeabgabe ;*
2. *sie erniedrigen die Inntemperatur des Körpers ;*
3. *sie verringern die Ausscheidung von Kohlensäure durch die Lungen.*

In Bezug auf den letzten Punkt besteht zwar keine ganz vollkommene Uebereinstimmung, aber aus der grossen Mehrzahl der einschlägigen Arbeiten — man findet sie bei HELENIUS, ABDERHALDEN u. a. zusammengestellt — scheint die Tatsache doch unwiderleglich hervorzugehen.

Dagegen steht nun in einem gewissen Widerspruch die von keineswegs vereinzeltten Forschern beobachtete Tatsache, dass während der Wirkung derartiger Alkoholdosen die *Sauerstoffaufnahme steigt*. Man hat vorläufig keinen Grund an diesem Versuchsergebnisse zu zweifeln oder es auf methodische Fehler zurückzuführen, aber ein wenigstens scheinbarer Widerspruch mit der verminderten Kohlensäureausscheidung ist unzweifelhaft vorhanden, und zwar um so mehr, als nach ebenfalls zahlreichen Beobachtungen in der Alkoholwirkung selbst nach bereits Schlaf erzeugenden Dosen eine *Steigerung der gesamten Atmungsgrösse eintritt*. Ob diese letztere nach der BINZ'schen Schule auf eine direkte Reizung des Zentrums, oder nach SINGER auf eine indirekte, oder nach SCHMIEDEBERG-JAQUET auf eine reflektorische zurückzuführen sei, das ist eine sekundäre, wenngleich wichtige Frage, auf die wir hier nicht näher eingehen wollen.

Jedenfalls stehen die gesteigerte Atmungsgrösse und Sauerstoffaufnahme mit der verminderten Kohlensäureausscheidung in einem scheinbaren Widerspruch, der sich besonders geltend macht bei der Beurteilung der Alkoholwirkung auf die *Wärmeproduktion*. Die ersteren Tatsachen würden auf eine *Steigerung*, die letztere auf eine *Verringerung* derselben hinweisen. Ueberhaupt ist die Frage : *wie wirken denn kleine Alkoholgaben auf die gesamte Wärmeproduktion im Körper?* bei den zahlreichen bisherigen Untersuchungen etwas stiefmütterlich behandelt worden, namentlich was genaue quantitative Bestimmungen resp. Berechnungen anlangt. Und doch ist die Frage eventuell auch praktisch, besonders in diätetisch-hygienischer Hinsicht, von grösster Wichtigkeit, zumal da als weiterer sicher stehender Satz angesehen werden kann :

4. *Kleine Alkoholgaben werden im Körper schnell und fast vollständig (za. 95 %) verbrannt und bilden daher eine Quelle für die Wärmeproduktion im Organismus.*

Dadurch wird die oben aufgeworfene Frage um so interessanter, zumal der Satz, der Alkohol sei ein « Sparmittel » für den Organismus,

schon sehr häufig verfochten worden ist. SINGER<sup>(1)</sup>, der die Steigerung der Wärmeabgabe, der Atmungsgrösse und des Sauerstoffkonsums bei seinen Versuchen beobachtet hat, schliesst ohne Weiteres, was ja nahe zu liegen *scheint*, auf eine Steigerung der gesammten Wärmeproduktion. Er behauptet, selbst im Alkoholschlaf seien, « die Oxydationsvorgänge » gesteigert, wofür indess ein Beweis nicht geführt wird. Er schliesst weiter :

1. « *Die erregende Wirkung des Alkohols auf die Atmung ist nothwendige Folge der Steigerung des Sauerstoffkonsums.* »

(Mit diesem Schluss stimmt scheinbar nicht so ganz überein der Umstand, dass er selbst eine erhöhte Erregbarkeit des Atmungszentrums *für den Kohlensäurereiz* in der Alkoholwirkung nicht hat feststellen können.)

2. « *Die Steigerung des Sauerstoffverbrauchs selbst bei tief narkotisch wirkenden Dosen geschieht, um durch vermehrte Wärmeproduktion die vermehrte Wärmeabstrahlung zu kompensiren. Rein excitierende Gaben erhöhen den Sauerstoffkonsum noch etwas stärker wegen der gesteigerten Muskelunruhe und vielleicht Magenthätigkeit.* »

SINGER hat nun durch seine Versuche die vermehrte Wärmeabgabe zwar bestätigt, die gesteigerte Wärmeproduktion aber nur als selbstverständlich angenommen.

Wir legten uns angesichts dieser Sachlage zunächst die Frage vor : könnte nicht der kausale Zusammenhang gerade ein umgekehrter sein, als ihn SINGER ad Punkt 2) annimmt? Könnte nicht das prius die gesteigerte Wärmeproduktion sein, auf die der Körper durch vermehrte Abgabe von Wärme erst antwortet, und ist nicht vielleicht die primär gesteigerte Wärmebildung nur durch die so rasche Verbrennung eines Bruchtheiles des eingeführten Alkohols bedingt, woraus sich dann auch die vermehrte Sauerstoffaufnahme ergeben würde?

Unsere Versuche haben uns indess, um dieses gleich vorzuschicken, gelehrt, dass *diese ganze Annahme*, soweit es sich um die *Wärmeproduktion in der Alkoholwirkung* handelt, *ebenso unzutreffend ist*, wie der von SINGER gezogene Schluss, der Alkohol steigere die Oxydationsvorgänge.

Die Aufgabe, die wir uns stellten, bestand darin, aus den möglichst genau zu messenden Werten für die *Wärmeabgabe* und den der gleichzeitigen Temperaturerniedrigung im Körper entsprechenden Kalorienwerten die absolute Wärmeproduktion während einer bestimmten, in die Alkoholwirkung fallenden Versuchsdauer zu bestimmen und mit den Verhältnissen am normalen Tiere zu vergleichen.

(1) SINGER : Arch. internation. de Pharmacodynamie, etc., VI, 1899, S. 493.

Bekanntlich ist, wenn mit  $W_a$  die Wärmeabgabe, mit  $W_p$  die Wärme-  
produktion bezeichnet wird :

$$W_p = W_a$$

für den Fall, dass während der betreffenden Zeit die absolute Kör-  
per-temperatur völlig unverändert bleibt. Nimmt die letztere dagegen unter-  
dessen ab, so ist :

$$W_p = W_a - X_t,$$

wenn mit  $X_t$  der der absoluten Temperaturabnahme und der spezifischen  
Wärme des Tierleibes von bestimmtem Gewicht reziproke Kalorienwert  
bezeichnet wird. Sodann aber stellten wir uns die Frage, welches Alkohol-  
quantum, absolut und relativ (Bruchteile der eingeführten Dosis) während  
der Beobachtungsdauer hätte verbrennen müssen, um den für die absolute  
Wärmeproduktion innerhalb dieser Zeit ermittelten Wert gerade zu decken.

Dass die bezügliche Frage genau in der Weise bereits von anderen  
Forschern in Angriff genommen worden, ist uns bisher nicht bekannt  
geworden. Indess, wer kann sich heutzutage rühmen, die ganze Alkohol-  
Literatur zu übersehen? Sollte es also doch der Fall sein, so würde durch  
eine erneute, völlig unabhängige Versuchsreihe das Resultat eventuell  
doppelt gesichert, was ja nur von Vorteil sein kann. Jedenfalls wird hier  
die Frage zum ersten male mit dem von dem einen von uns (H.) konstruierten  
Kalorimeter zu lösen versucht.

Unsere Versuchsmethode war demnach die folgende. Die Zeitdauer  
für die bezüglichen Messungen und Berechnungen betrug in der Mehrzahl  
der Fälle je eine Stunde. Während dieser Zeit wurde sowohl am normalen  
als auch an dem unter schwacher Alkoholwirkung stehenden Tiere die  
Wärmeabgabe mit Hilfe des Kalorimeters und zugleich durch sehr tiefe  
Messung im Rektum die während des einstündigen Verweilens im Apparat  
eingetretene Temperaturveränderung bestimmt, die gefundenen Werte auf  
Kalorien umgerechnet und hieraus die absolute Wärmeproduktion während  
der Stunde ermittelt. Darnach liess sich nun leicht berechnen, wieviel  
Alkohol, resp. welcher Bruchteile des eingeführten Alkohols während der  
Stunde gerade verbrannt sein müsste, um diesen Wert zu decken.

Was die Fehlerquellen unserer Versuchsmethode anlangt, so ergibt  
das Kalorimeter voraussichtlich absolut etwas zu niedrige Werte, da die  
abströmende Luft ein wenig feuchter sein wird als die zuströmende.  
Indess kühlt sich die erstere, ehe sie den Apparat verlässt, etwas ab, und  
bei Vergleichen zwischen dem normalen und « vergifteten » Tiere wird  
sich der Fehler *relativ* fast gleich bleiben und daher wenig in's Gewicht  
fallen. Bei sorgfältiger und exakter Ausführung der Versuche und tadellosen

Thermometern ergaben unsere mit verbrennendem Oel und Alkohol ausgeführten Aichungsbestimmungen sehr übereinstimmende Werte, und auch unsere für das normale Tier in Kalorien pro Kilo berechneten Quantitäten der Wärmeabgabe stimmen gut mit den Zahlen überein, die mit anders konstruierten Kalorimetern (RUBNER) gewonnen worden sind<sup>(1)</sup>.

Eine zweite Fehlerquelle könnte sich daraus ergeben, dass die in einiger Tiefe des Rektums gemessene Temperatur als die in allen Teilen des Körpers herrschende angenommen wird. Ist letzteres nicht der Fall, so wird der für  $X_t$  berechnete Wert, der hier von  $W_a$  abzuziehen ist, um  $W_p$  zu finden, fehlerhaft. Dabei lässt sich natürlich nicht angeben, nach welcher Richtung hin der Fehler fallen wird: sind andere Teile des Körpers kühler als das Rektum, so wird  $X_t$  zu klein, sind sie weniger kühl, zu gross. Bei der Alkoholwirkung ist die Temperaturveränderung immer negativ, daher eben  $X_t$  hier stets von  $W_a$  abzuziehen. Bei den geringen Alkoholgaben, die wir benutzten, ist aber die absolute Temperaturabnahme doch eine recht mässige, so dass kleine Fehler im angedeuteten Sinne für das stets aus den Durchschnittswerten mehrerer Versuche gewonnene Hauptresultat wenig ins Gewicht fallen werden<sup>(2)</sup>.

### I. Die temperaturerniedrigende Wirkung kleiner Alkoholgaben.

Obschon wir durch die auf blosser Messung der Körpertemperatur gerichteten Versuche im Prinzip nur Allbekanntes bestätigen konnten, so haben wir uns doch, da die Temperaturwerte für die Berechnung der absoluten Wärmeproduktion massgebend sind, der grössten Genauigkeit befehligen müssen. Die Versuche wurden an *Kaninchen* und *Hunden* angestellt, und zwar teils an voll gesättigten, teils an solchen Tieren, die 1 bis 3 mal 24 Stunden gehungert hatten, wobei zur Erzielung genauer Vergleichswerte beim normalen und beim alkoholisierten Tiere auf völlig übereinstimmende äussere Bedingungen, vor allem was Fütterung, Aufenthaltsort, Besonnung u. s. w. betrifft, geachtet wurde. Die Karenz ist beim Hunde sehr leicht, beim Kaninchen schon etwas schwerer zu erzielen, da dieses nicht nur seine Streu verzehrt, sondern auch etwaige Holzwände seines Käfigs benagt.

(1) Vgl. HARNACK: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 49, S. 179 f.

(2) Dass die Temperatur im Rektum nicht während des Aufenthalts im Apparate, sondern nur zu Beginn und am Ende der betr. Stunde gemessen werden kann, involviert natürlich keinen Fehler; denn für die Berechnung von  $X_t$  kommt es nur darauf an zu ermitteln, um wieviel Kalorien der Körper weniger geheizt werden musste, damit er um so viel kühler werden konnte. Das Moment der Zeit kommt dabei zunächst nicht in Betracht.

Mit Einschluss der Messungen am normalen Tiere haben wir über 120 Versuche ausgeführt und somit die Durchschnittswerte meist aus einer grösseren Zahl von Einzelbestimmungen berechnen können.

Die Tiere wurden — was für Temperaturmessungen ungemein wichtig ist — niemals gefesselt, zur Messung, Wägung und Beibringung des Alkohols nur leicht mit der Hand, resp. mit einem Tuch fixiert. Bei Einführung der Schlundsonde empfiehlt es sich, dem Tier zugleich mit einem Tuche die Augen zu verdecken. Besonders auffällig ist der Unterschied beim intelligenteren Hunde, aber auch das Kaninchen gewöhnt sich allmählich eine schlaue Beurteilung der Vorgänge durch das Auge an, so dass ihm durch die vorübergehende Blendung manches unnütze Sträuben und manche störende Exzitation erspart bleiben.

Die Temperaturbestimmungen wurden sowohl am « freien » als auch an dem in das Kalorimeter gebrachten Tiere ausgeführt, und zwar in beiden Fällen mit und ohne Alkoholzufuhr. Die Messungen geschahen stets rektal, wobei das Maximalthermometer 3 bis 8 cm. tief eingeführt, aber streng darauf geachtet wurde, dass es beim gleichen Tier, zumal bei Parallelversuchen, stets in gleicher Tiefe geschah. Ebenso wurde darauf geachtet, dass die Thermometerkugel nicht in Kotmassen tauchte, wodurch man, da sich im Kot chemische Prozesse abspielen, erheblich zu hohe Werte erhalten kann. Jedem Versuche gingen entweder die Karenztage oder bei voll ernährten Tiere ein bis zwei Ruhetage voraus.

Vom Alkohol wurden Dosen von 0,5, 1,0, 2,0, 5,0, 8,0 und 10,0 c.c. absolut. Alk. per os dargereicht, und zwar in den meisten Versuchen nicht über 5,0 Die Beibringung geschah nach entsprechender Verdünnung, so dass durchschnittlich 10 bis 40 c.c. Wasser in den Magen gebracht wurden. Zur subkutanen Applikation wählten wir Mengen von 0,5, 1,0 und 2,0 c.c. absol. Alk., 5 bis 10 prozentig in physiologischer Kochsalzlösung und auf etwas über Zimmertemperatur erwärmt.

Wir bezeichnen die verwendeten Dosen, namentlich zwischen 0,5 und 5,0 c.c. absol. Alk., noch als *kleine*, weil sie keine schwereren Vergiftungserscheinungen hervorrufen. Sie entsprechen etwa einer Gabe von 0,2 bis 2,0 c.c. absol. Alk. pro Kilo Körpergewicht, für den erwachsenen Menschen etwa 15 bis 150 c.c. absol. Alk., eine Menge, die zwar die Grenze der « kleinen » Gaben zum Teil schon beträchtlich überschreitet, meist jedoch keine allzu schweren Rauscherscheinungen zu veranlassen pflegt. Der tatsächlich verwendete reine Alkohol war nach genauen aräometrischen Prüfungen 94 prozentig, es sind aber die benutzten Mengen stets auf Alkohol absolutus umgerechnet worden.

Wir geben im Folgenden eine Uebersicht der gefundenen *Mittelwerte*, um die sich die Körpertemperatur jedesmal *nach Verlauf einer Stunde* geändert hat. Die absoluten Differenzen können daher nicht sehr beträchtliche sein, zumal bei sehr kleinen Alkoholgaben. Dabei ist zu beachten, dass auch bei normalen Tieren Differenzen von einigen Zehntel Graden vorkommen können infolge momentaner Erregungs- oder Ruhezustände; wir haben sie von + 0,05 bis zu - 0,25 gelegentlich beobachtet. So kleine Temperaturunterschiede sprechen also für eine Alkoholwirkung nur dann, wenn sie sich als konstante Mittelwerte ergeben. In den Tabellen bedeutet « Tier frei », dass es nach der Messung etc. an seinen früheren Aufenthaltsort versetzt wurde, dagegen « im Kasten », dass es *eine Stunde* im Kalorimeter verblieb und die Messung natürlich unmittelbar vorher und nachher geschah. Die meisten Werte sind als *Mittel* aus zahlreichen Versuchen berechnet, einzelnen liegen nur ein oder zwei Versuche zu Grunde.

**Kaninchen.**

(Mittelwerthe aus Versuchen an mehreren Tieren, hauptsächlich wurden zwei Tiere A und B benutzt.)

Körpergewicht im Mittel : voll  $\left\{ \begin{array}{l} \text{A. 2200 gr.} \\ \text{B. 1700 gr.} \end{array} \right.$  nüchtern  $\left\{ \begin{array}{l} \text{A. 1980 gr.} \\ \text{B. 1510 gr.} \end{array} \right.$

DOSIS	TIER FREI		IM KASTEN	
Null . . . . .	—	- 0,10°	—	- 0,13°
2 c.c. Alk. Magen .	—	—	+ 0,20°	- 0,30°
1 c.c. » subkutan .	—	- 0,10°	± 0°	- 0,20°
2 c.c. » »	± 0°	- 0,30°	± 0°	- 0,28°
5 c.c. » Magen .	- 0,30°	- 0,70°	- 0,40°	- 0,90°
8 c.c. » »	- 1,00°	- 1,10°	- 1,00°	- 1,30°
10 c.c. » »	- 1,40°	—	—	—
	voll	nüchtern	voll	nüchtern

**Hund** (klein, mager, lebhaft).

Körpergewicht im Mittel : voll 4000 gr., nüchtern 3800 gr.

DOSIS	TIER FREI		IM KASTEN	
Null . . . . .	± 0°	- 0,10°	± 0°	- 0,03°
2 c.c. Alk. Magen .	—	—	—	- 0,20°
1 c.c. » subkutan .	± 0°	- 0,10°	± 0°	- 0,27°
2 c.c. » »	+ 0,10°	- 0,50°	—	- 0,65°
5 c.c. » Magen .	- 0,65°	- 0,90°	- 0,50°	- 1,00°
8 c.c. » »	- 0,80°	—	- 0,80°	- 2,15° <sup>(1)</sup>
10 c.c. » »	- 0,94°	—	- 1,15°	—
	voll	nüchtern	voll	nüchtern

(1) Hier liegt nur *ein* Versuch vor.

Wir bemerken zu diesen Zahlen noch Folgendes :

Das Kalorimeter wirkte zuweilen ein wenig wärmestauend, gewöhnlich wurde jedoch dieses Moment durch die gezwungene Ruhelage ausgeglichen, so dass meist sogar bei dem « Tier im Kasten » die Temperaturabnahme etwas stärker hervortrat.

Die erniedrigende Wirkung des Alkohols auf die Temperatur der Tiere ist bei 1 c.c. subkutan und bis zu 2 c.c. innerlich eine sehr unbedeutende, kaum über die normalen Schwankungen hinausgehend ; bei 2 c.c. subkutan und von 5 c.c. innerlich ab wird sie eine deutliche und verstärkt sich im allgemeinen mit der Dosis. Selbstverständlich gelten diese Zahlen nur für Tiere von entsprechender Grösse. Die Beibringung auf subkutanem Wege ist nach dem Obigen etwas wirksamer. Bei nüchternen Tieren ist der Temperaturabfall nicht unbeträchtlich stärker als bei voll genährten, was sich wohl aus der rascheren Resorption des Alkohols vom leeren Magen aus erklärt.

Wir haben im Obigen nur Werte, die sich auf die Wirkungsdauer *einer Stunde* beziehen, in Betracht gezogen, jedoch wiederholt auch die Messungen in  $1/4$  stündlichen Intervallen bis zur Dauer von 2 und 3 Stunden fortgesetzt. Dabei zeigte sich, dass die Alkoholwirkung am Ende der ersten  $1/4$  Stunde nach Beibringung mit dem geringsten, aber deutlich erkennbaren Werte begann. Die Temperaturabnahme ist daher in Tat Alkoholwirkung, sie tritt auch nie nach Einführung indifferenten Lösungen (Kochsalz, Traubenzucker etc.) auf. Die Körpertemperatur erreicht ihren Tiefstand in Mitte bis gegen Ende der zweiten Stunde, um dann meist schon im Verlauf der dritten Stunde zur Norm zurückzukehren, ja dieselbe nicht selten um einige Dezigrade zu übersteigen. Wir lassen ein Beispiel hier folgen :

KANINCHEN, 1900 gr., nüchtern und HUND, 3970 gr., voll ; beide « frei » ; je 5 c.c. Alk. absol. in der Magen :

ZEIT	KANINCHEN	HUND
$3/4$ Stunde vor Eingabe	39,35°	—
$1/2$ » » »	—	38,30°
kurz vor der Eingabe	39,40°	38,31°
$1/4$ Stunde nach Eingabe	—	37,90°
$1/2$ » » »	38,70°	37,70°
$3/4$ » » »	—	37,70°
1 » » »	38,50°	37,66°
$1 \frac{1}{2}$ » » »	38,40°	37,40°
$2 \frac{3}{4}$ » » »	39,80°	—



Der Alkohol wird also fast unmittelbar nach Beibringung resorbiert, und seine Wirkung macht sich deutlich im Laufe der ersten Stunde bemerkbar. Die dann erhaltenen Werte sind am wenigsten durch Fehlerquellen getrübt und *völlig ausreichend für vergleichende Betrachtung*. In der zweiten Stunde tritt eine gewisse Steigerung der temperaturerniedrigenden Wirkung ein, am Ende der dritten ist sie stets wieder erloschen, d. h. natürlich nur nach den obigen « kleinen » Dosen. Bei den Versuchstieren von der bezeichneten Grösse sind die Dosen von 2 bis 5, höchstens 8 c.c. Alk. absol. (innerlich) die geeignetsten. Kleinere Dosen bleiben wirkungslos, grössere geben zuviel störende Nebenwirkungen, sowohl plötzliche Darm- und Harnentleerungen, als auch Unruhe bis zur Unbändigkeit, oder andererseits tiefen Schlafzustand mit voller Unbeweglichkeit und anderen begleitenden Erscheinungen. Solche Dosen fallen eben nicht mehr unter den Begriff « kleiner » Alkoholmengen.

## II. Die Wirkung kleiner Alkoholgaben auf die Wärmeabgabe.

Wie bereits oben erwähnt, wurde die Messung der Wärmeabgabe mit dem Kalorimeter vorgenommen, das der eine von uns (H.) konstruiert und genau beschrieben hat<sup>(1)</sup>. Das Prinzip bei dem Apparat beruht nicht auf der Messung der kalorischen Ausdehnung von Quecksilber, Wasser oder Luft, sondern die abgegebene Wärme wird direkt auf in  $1/100^{\circ}$  geteilten Thermometern abgelesen, und zwar am Versuchskasten selbst, worauf nach geschehener Aichung die einfache Umrechnung in Kalorienwerte erfolgen kann. Unsere Versuche geschahen sämtlich nach der später<sup>(2)</sup> noch etwas verbesserten Methode, wonach *zwei* völlig gleich beschaffene und gleich grosse Kästen in geringer Entfernung von einander aufgestellt wurden, von denen der leer bleibende mit einem, der das Tier aufnehmende mit *zwei* metastatischen BECKMANN'schen Thermometern (rechts vorn und links hinten) besetzt war. Von den Werten, die die beiden letzteren anzeigten, wurde stets das Mittel genommen und dieses um den Wert korrigiert, den das Thermometer des leeren Kastens anzeigte.

Als Versuchsraum diente ein schmales Zimmer, dessen einziges Fenster genau nach Nord gelegen war. Die Thermometer standen in gleicher Höhe, die beiden Kalorimeter etwa in 10—20 cm. Abstand; bei der sehr vollkommenen Filzisoliation der Kästen schien uns die Aufstellung eines Trennungsschirmes überflüssig zu sein. Selbstverständlich blieben

(1) Vgl. HARNACK, Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 45, S. 277 ff.

(2) Vgl. HARNACK : Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol., Bd. 49, S. 162 f.

alle drei Thermometer stets gleich tief in die Luftmäntel der Kästen (za. 10 cm.) eingesenkt.

Der Beobachter las, von einem 1 1/2 m. hohen Schirm gedeckt, den Stand der Thermometer in einer Distanz von 5 Metern mit Hilfe eines Stativ-Fernrohres ab. Um auch die Zimmertemperatur kontrollieren zu können, war ein in 1/10° geteiltes Thermometer in gleicher Höhe mit den übrigen frei im Raume aufgehängt.

*Wir bezeichnen im Folgenden das mit dem Tier beschickte Kalorimeter als Kasten I, seine beiden Thermometer als a und b, das leere Kalorimeter als Kasten II, sein Thermometer als c und das Zimmerthermometer mit z.*

Das Thermometer c gab wohl durch die Nähe des Kastens I meist einen etwas höheren Ausschlag als z, der aber gewöhnlich nur gering war. Jedoch selbst ein geringer Abfall — etwa durch allgemein-abkühlende Witterungseinflüsse — beeinträchtigt die Genauigkeit des Ergebnisses keineswegs. Ist der von c angezeigte Wert positiv, so wird er von dem arithmetischen Mittel aus a und b subtrahiert, im entgegengesetzten Falle dazu addiert.

Die seitlichen Ventilationslöcher in den Doppelwandungen der Kästen blieben stets geöffnet. Wir begnügten uns mit der natürlichen Ventilation, da eine manuell-künstliche, selbst in stets gleichem Zeitabschnitt vorgenommene die Genauigkeit der Resultate eher zu beeinträchtigen als zu fördern geeignet ist. Im Kasten I befand sich eine leichte, nach oben und vorn offene, bewegliche Holzeinlage, die das Tier aufnahm, um direkte Berührung mit der inneren Metallwand auszuschließen.

Vor dem Versuche wurden jedesmal alle Thermometer bei geöffneten Kästen während 1/2 oder einer Stunde je 2—3 mal auf ihren gleichmässigen Stand geprüft, dann gleich vor und nach dem Einsetzen des Tieres in den Kasten I abgelesen. Die Tiere wurden zuvor gewogen, wiederholt ihre Temperatur gemessen und fast immer auch ihre Puls- und Atmungsfrequenz bestimmt. Ergaben sich in vereinzelt Fällen unerklärliche grössere Schwankungen, so unterblieb der Versuch. Nachdem das Tier seine *Alkoholdosis in entsprechender Verdünnung* erhalten und sogleich auf der Holzunterlage in den Kasten I. geschoben war, wurden sofort beide Kästen geschlossen und nun meist in 1/4 stündlichen Intervallen abgelesen. Die Versuchsdauer betrug je *eine Stunde*, Ausdehnung einzelner Versuche auf 1 1/2 bis 2 1/2 Stunden ergab selten noch brauchbare Resultate.

Um die auf den Thermometern abgelesenen Werte in Kalorien umrechnen zu können, musste das Kalorimeter *gacicht* werden, was natürlich jedesmal neu zu geschehen hat, wenn die Thermometer a und b nicht

mehr die gleichen sind oder auch nur nicht genau in dieselben Tiefen des Luftmantels eingeführt werden. Diese Verhältnisse blieben jedoch während aller unserer Versuche die gleichen. Wir wählten diesmal zum Zweck der Aichung das *Verbrennen von Alkohol* aus kleiner Lampe im Kasten I. Alle Versuchskautelen waren genau die gleichen, und es wurde ebenso eine Stunde lang vor Beginn des Versuches auf genaue Einstellung und Stillstand der metastatischen Thermometer geachtet. Eine peinlichst gesäuberte Glaslampe wurde mit einer genügenden Menge reinen 94 proz. Spiritus beschickt, dem gleichen, der bei den Tierversuchen diente (spez. Gew. bei 23°C = 0,8084). Nach Wägung der gefüllten Lampe wurde diese unmittelbar vor dem Kasten I entzündet, sofort auf Holzunterlage hingestellt und der Kasten geschlossen. Die Ablesung an den Thermometern geschah dann wie sonst bis zum Ende einer Stunde. Für möglichst kleine Flamme muss Sorge getragen werden. Das winzige blaue Flämmchen brannte auf dem glatt mit der Brennöffnung abschneidenden Dochte stets gleichmässig fort ohne besondere Ventilationsmassnahmen. Nach Verlauf der Stunde wurde nach der letzten Ablesung die Lampe entfernt, verlöscht, die Brennöffnung wieder bedeckt, und nach dem Verkühlen die Lampe zurückgewogen. Die Gewichts-differenz wurde auf absol. Alkohol umgerechnet und für diesen pro 1,0 gr. der Kalorienwert = 7,00 gesetzt (1 c.c. = 5,56 Kalor.). Von 15 Versuchen mit sehr übereinstimmenden Werten seien zwei Beispiele hier mitgeteilt :

I. Gewicht der Lampe vorher	275,215 gr.
» » » nachher	274,000 gr.
also verbrannt Alkohol 94 0/0	1,215 gr.
» » » absolut.	1,142 gr.

#### Beobachtung im Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
9 1/2	21,10	0,83	— 0,03	2,61
9 3/4	Lampe wird brennend eingesetzt.			
	21,00	0,88	0,01	2,70
10 3/4	21,10	3,95	3,13	2,76
<hr/>				
1 Stunde +	0,10	+ 3,07	+ 3,12	+ 0,06
	<u>3,10 — 0,06 = 3,04°C.</u>			

Es ergibt sich :

1,14 gr. = 1,44 c.c. Alkoh. absol. = 7,99 Kalorien.

Temperatursteigerung an den Thermometern = 3,04°.

+ 1° Temperatur also = 2,63 grossen Kalorien.

1 Kalorie = + 0,38° Temperatur der metastatischen Thermometer.

+ 1° Temperatur entspricht 0,375 gr. = 0,473 c.c. verbrannten absol. Alkohols.

1 Kalorie entspricht 0,142 gr. = 0,18 c.c. absol. Alkohols.

1 gr. } absol. Alkoh. entspricht { + 2,67°  
1 c.c. } + 2,11°

1 gr. } absol. Alkoh. entspricht { + 7,00 Kalor.  
1 c.c. } + 5,56 »

II. Gewicht der Lampe vorher	271,890 gr.
» » » nachher	270,540 gr.
also verbrannt Alkohol 94 o/o	1,350 gr.
» » » absolut	1,264 gr.

Beobachtung im Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
10 1/2	18,00	1,00	1,33	1,18
10 3/4	Lampe wird brennend eingesetzt.			
	18,30	1,02	1,36	1,20
11 3/4	18,35	4,69	5,07	1,52
<hr/>				
1 Stunde +	0,05 + 3,67 + 3,71 + 0,32			
	3,69 - 0,32 = 3,37°C.			

Es ergibt sich :

1,264 gr. Alkohol absolut = 8,848 Kalor.

Temperatursteigerung an den Thermometern = 3,37°C.

+ 1° Temperatur also = 2,626 grossen Kalor.

1 Kalorie = + 0,38° Temperatur der metastatischen Thermometer.

u. s. w. (wie oben).

Wir erhielten als Mittelwerth aus 15 Versuchen :

1° Temperatur = 2,63 grossen Kalorien.

1 Kalorie = + 0,38° Temperatur.

Diese Werte wurden also jedesmal zur Umrechnung von abgelesenen Graden in absolute Wärmemengen verwendet.

Es sei hierzu noch bemerkt, dass, wenn der eine von uns (H.) bei früheren Aichungen durch Verbrennen von Olivenöl den Wert 3.1 Kalor. pro 1° Temperatur gefunden hat, sich die Differenz zunächst dadurch erklärt, dass damals der Kasten I nicht mit den gleichen Thermometern (a und b) beschickt war. Es ist übrigens wohl anzunehmen, dass zu einer genauen Aichung die Oelverbrennung der des Alkohols vorzuziehen ist, da letzterer flüchtig ist und leicht unvollständig verbrennt. Beim Oeffnen des Kastens machte sich der Aldehydgeruch intensiv bemerkbar. Unser diesmaliger Wert ist daher jedesfalls etwas zu klein, worauf es jedoch für unseren Zweck nicht wesentlich ankommt, da wir nicht genaue absolute Werte ermitteln wollen, sondern es stets nur mit Vergleichswerten, also mit relativen Zahlen zu tun haben.

Wir geben nun im Folgenden aus unseren zahlreichen Kalorimeterversuchen an Tieren einige Beispiele :

KANINCHEN A., Gewicht voll za. 2200 gr., nüchtern za. 2000 gr.

NORMALVERSUCH, Tier nüchtern seit 24 Stunden, 2050 gr.

Zeit	Rektaltemper.	Puls	Respiration
10 1/2	38,75	190	128
11 1/2	38,50	200	120
	— 0,25°		

Beobachtung im Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
10 1/4	20,80	0,65	0,97	2,16
10 1/2	Tier eingesetzt.			
	20,80	0,71	1,02	2,21
11	20,85	1,62	1,93	2,37
11 1/2	20,90	2,45	2,72	2,41
1 Stunde +	0,10	1,74	1,70	0,20
		1,72 — 0,20 = 1,52°		4,00 Kalor. pro Stunde.

Dosis : 5 c.c. Alkoh. absol. innerlich, Tier nüchtern, Gewicht 1940 gr.

Beobachtung im Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
10 3/4	20,75	0,98	1,28	2,38
11	Tier eingesetzt.			
	20,75	1,02	1,35	2,45
12	21,40	3,15	3,43	2,84
1 Stunde +	0,65	2,13	2,08	0,39
		2,11 — 0,39 = 1,72°		4,52 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde — 0,70°.

Dosis 8 c.c. Alkoh. absol. innerlich, Tier nüchtern, Gewicht 2140 gr.

Beobachtung im Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
10	18,75	0,51	0,86	0,51
10 1/2	Tier eingesetzt.			
	18,80	0,55	0,89	0,57
11 1/2	18,90	2,52	2,93	0,73
1 Stunde +	0,10	1,97	2,04	0,16
		2,00 — 0,16 = 1,84°		4,84 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde : — 1,3°.

Tier schon im Kasten schläfrig, nach Herausnahme dringt deutlich Spiritus-Geruch aus dem Kasten, in welchem das Tier auch reichlich Hungerkot entleert hat. Tier stark berauscht, macht ungeschickte Bewegungen. Starke Darmperistaltik. Ohren anfangs warm, kühlen sich bald ab, und es tritt überhaupt an der freien Luft rasch Erholung ein.

*Dosis 2 c.c. Alkoh. absol. subkutan*, Tier nüchtern, Gewicht 1930 gr.

Beobachtung im Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
10 1/2	19,10	0,74	1,08	0,71
10 3/4	Tier eingesetzt.			
	19,15	0,80	1,14	0,83
11 3/4	19,45	2,82	3,10	1,08
1 Stunde	+ 0,30 + 2,02 + 1,96 + 0,25			

$$1,99 - 0,25 = 1,74^\circ = 4,58 \text{ Kalor. pro Stunde.}$$

Rektaltemperatur während der Stunde + 0,05°. — Tier nach dem Versuch völlig munter, nur die Ohren noch warm.

KANINCHEN B., Gewicht voll 1700 gr., nüchtern za. 1500 gr.

NORMALVERSUCH, Tier nüchtern, Gewicht 1530 gr.

Beobachtung im Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
3	21,90	0,37	0,37	1,29
3 1/4	Tier eingesetzt.			
	21,90	0,38	0,38	1,30
4 1/4	12,90	1,62 + 1,54	1,43	
1 Stunde	± 0 + 1,24 + 1,16 + 0,13			

$$1,20 - 0,13 = 1,07^\circ = 2,81 \text{ Kalor. pro Stunde}$$

Rektaltemperatur während der Stunde + 0,30°.

*Dosis 2 c.c. Alkoh. absol. innerlich*, Tier nüchtern, 1490 gr.

Beobachtung im Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
5 1/4	24,30	1,62	1,40	2,56
6	Tier eingesetzt.			
	24,20	1,59	1,37	2,61
7	24,20	2,74	2,62	2,64
1 Stunde	± 0 + 1,15 + 1,25 + 0,03			

$$1,20 - 0,03 = 1,17^\circ = 3,07 \text{ Kalor. pro Stunde.}$$

Rektaltemperatur während der Stunde + 0,80° (unerklärt).

*Dosis 5 c.c. Alk. abs. innerlich*, Tier nicht ganz nüchtern, Gewicht 1632 gr.

Beobachtung im Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
10	21,00	— 0,07	1,36	2,51
10 1/4	Tier eingesetzt.			
	21,00	— 0,02	1,41	2,56
11 1/4	21,40	+ 1,54	2,97	2,82
1 Stunde	+ 0,40 + 1,56 + 1,56 + 0,26			

$$1,56 - 0,26 = 1,30^\circ = 3,42 \text{ Kalor. pro Stunde.}$$

Rektaltemperatur während der Stunde — 0,40°.

*Dosis 8 c.c. Alkoh. absol. innerlich*, Tier nüchtern, Gewicht 1512 gr.

Beobachtung am Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
9 1/2	23,30	0,34	0,10	1,35
10	Tier eingesetzt.			
	23,20	0,40	0,16	1,42
11	23,50	2,17	1,85	1,75

$$1 \text{ Stunde} + 0,30 + 1,77 + 1,69 + 0,33$$

$$1,73 - 0,33 = 1,40 = 3,68 \text{ Kalor. pro Stunde.}$$

Rektaltemperatur während der Stunde — 0,60°.

HUND, Gewicht voll za. 4000 gr., nüchtern za. 3600 gr.

NORMALVERSUCH, Tier nüchtern, 3530 gr.

Beobachtung am Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
10 1/4	19,30	1,32	1,32	1,33
10 3/4	Tier eingesetzt.			
	19,40	1,39	1,40	1,43
11 3/4	19,50	4,44	4,65	1,76

$$1 \text{ Stunde} + 0,10 + 3,05 + 3,25 + 0,33$$

$$3,15 - 0,33 = 2,82 = 7,42 \text{ Kalor. pro Stunde}$$

Rektaltemperatur während der Stunde — 0,2°.

*Dosis 5 c.c. Alkoh. absol. innerlich*, Tier nüchtern, 3550 gr.

Beobachtung am Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
10 1/4	19,30	0,94	1,30	0,88
10 1/2	Tier eingesetzt.			
	19,30	0,95	1,32	1,05
11 1/2	19,60	3,99	4,44	1,23

$$1 \text{ Stunde} + 0,30 + 3,04 + 3,12 + 0,18$$

$$3,08 - 0,18 = 2,90 = 7,63 \text{ Kalor. pro Stunde.}$$

Rektaltemperatur während der Stunde — 0,9°.

*Dosis 10 c.c. Alkoh. absol. innerlich*, Tier voll, 4000 gr.

Beobachtung am Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
9 1/4	17,90	0,37	0,74	0,52
9 3/4	Tier eingesetzt.			
	18,00	0,46	0,83	0,61
10 3/4	18,00	4,49	5,05	0,82

$$1 \text{ Stunde} \pm 0 + 4,03 + 4,22 + 0,21$$

$$4,13 - 0,21 = 3,82 = 10,05 \text{ Kalor. pro Stunde.}$$

Rektaltemperatur während der Stunde — 1,15°C. — Tier schläfrig,

wimmerte beständig, liess Urin; nach dem Herausnehmen starkes Taumeln, Kot und Urin entleert. Völlige Erholung binnen 3—4 Stunden.

NORMALVERSUCH, Tier nüchtern, 3400 gr. — Beobachtung am Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
5	21,50	0,48	0,40	1,04
5 1/4	Tier eingesetzt.			
	21,70	0,27	0,21	0,97
6 1/4	21,80	2,94	2,78	1,19

$$1 \text{ Stunde} + 0,10 + 2,67 + 2,57 + 0,22$$

$$2,62 - 0,22 = 2,40^\circ = 6,31 \text{ Kalor. pro Stunde}$$

Rektaltemperatur während der Stunde + 0,10°.

*Dosis 2 c.c. Alkoh. absol. innerlich, Tier nüchtern, 3480 gr.*

Beobachtung am Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
3 1/2	20,40	0,73	1,06	3,81
3 3/4	Tier eingesetzt.			
	20,40	0,76	1,07	3,83
4 3/4	20,50	3,43	3,68	3,87

$$1 \text{ Stunde} + 0,10 + 2,67 + 2,61 + 0,04$$

$$2,64 - 0,04 = 2,60^\circ = 6,83 \text{ Kalor. pro Stunde.}$$

Rektaltemperatur während der Stunde — 0,20°.

*Dosis 5 c.c. Alkoh. absol. innerlich, Tier nüchtern, 3450 gr.*

Beobachtung am Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
5 1/4	21,00	1,35	1,65	4,02
5 1/2	Tier eingesetzt.			
	21,00	1,23	1,53	3,99
6 1/2	21,00	4,12	4,42	4,14

$$1 \text{ Stunde} \pm 0 + 2,89 + 2,89 + 0,15$$

$$2,89 - 0,15 = 2,74^\circ = 7,21 \text{ Kalor. pro Stunde.}$$

Rektaltemperatur während der Stunde — 1,00°.

*Dosis 8 c.c. Alkoh. absol. innerlich, Tier voll, 3950 gr.*

Beobachtung am Kalorimeter :

ZEIT	z°	a°	b°	c°
5	24,60	1,90	1,69	2,95
5 1/2	Tier eingesetzt.			
	24,60	1,94	1,72	2,98
6 1/2	24,70	5,97	5,85	3,19

$$1 \text{ Stunde} + 0,10 + 4,03 + 4,13 + 0,21$$

$$4,08 - 0,21 = 3,87^\circ = 10,18 \text{ Kalor. pro Stunde.}$$

Rektaltemperatur während der Stunde — 0,7°.



Dosis 2 c.c. Alkoh. absol. subkutan, Tier nüchtern, 3480 gr.

Beobachtung am Kalorimeter :

ZEIT	z <sup>o</sup>	a <sup>o</sup>	b <sup>o</sup>	c <sup>o</sup>
5	20,70	1,54	1,00	3,89
5 1/2	Tier eingesetzt.			
	20,70	1,34	0,95	3,87
6 1/2	20,70	3,95	3,58	3,06
1 Stunde	± 0	+ 2,61 + 2,63 + 0,09		
		2,62 - 0,09 = 2,53 <sup>o</sup>		= 6,65 Kalor. pro Stunde.

Rektaltemperatur während der Stunde — 0,40°.

Das oben Mitgeteilte entspricht nur einer kleinen Auswahl einiger Versuchsreihen, die indess genügen dürfte. Wir geben nun im Folgenden eine Tabelle der Mittelwerte aus sämtlichen Versuchen, woraus sich die Verhältnisse der Wärmeabgabe pro Versuchsstunde für Kaninchen und Hund bei verschiedenen Alkoholgaben ersehen lassen.

#### Wärmeabgabe beim Kaninchen.

DOSIS ALKOH. ABS.	NÜCHTERN			VOLL		
	Thermometer <sup>o</sup>	Kalorien pro Stunde	o/o +	Thermometer <sup>o</sup>	Kalorien pro Stunde	o/o +
Null . . . . .	1,52	4,00	—	1,64	4,31	—
2 c.c. Magen . .	—	—	—	1,73	4,55	5,5 o/o
5 c.c. » . . . .	1,72	4,52	13,3 o/o	2,01	5,29	22,5 o/o
8 c.c. » . . . .	1,84	4,84	21,1 o/o	1,95	5,13	19,0 o/o
2 c.c. subkutan .	1,74	4,58	14,5 o/o	1,74	4,58	6,1 o/o
Null . . . . .	1,07	2,81	—			
2 c.c. Magen . .	1,17	3,08	9,3 o/o			
5 c.c. » . . . .	1,30	3,42	21,5 o/o			
8 c.c. » . . . .	1,40	3,68	30,8 o/o			

#### Wärmeabgabe beim Hunde.

DOSIS ALKOH. ABS.	NÜCHTERN			VOLL		
	Thermometer <sup>o</sup>	Kalorien pro Stunde	o/o +	Thermometer <sup>o</sup>	Kalorien pro Stunde	o/o +
Null . . . . .	2,95	7,76	—	2,98	7,84	—
5 c.c. Magen . .	3,43	9,02	16,2 o/o	3,44	9,05	15,4 o/o
8 c.c. » . . . .	3,48	9,15	17,8 o/o	3,87	10,14	29,7 o/o
10 c.c. » . . . .	—	—	—	3,82	10,05	28,2 o/o
Null . . . . .	2,40	6,31	—			
2 c.c. Magen . .	2,60	6,84	8,3 o/o			
5 c.c. » . . . .	2,74	7,21	14,2 o/o			

Aus diesen Zusammenstellungen ergibt sich mit vollster Sicherheit, dass *bereits kleine Alkoholdosen die Wärmeabgabe steigern*, und zwar ganz konstant und in einer gewissen Proportionalität zur Höhe der Dosis. Das Verhältnis ist etwa bei den Dosen 0 : 2 : 5 : 8 wie 100 : 108 : 117 : 124. Die Wirkung ist beim nüchternen Tier ein wenig schwächer, bei subkutaner Beibringung relativ etwas stärker.

Natürlich fehlt es nicht ganz an individuellen Schwankungen, die bei solchen Versuchen nie ausbleiben, aber das Gesamtergebnis nicht wesentlich beeinflussen, sofern die Versuche mit möglichst grosser Genauigkeit und unter Beobachtung aller Kautelen angestellt werden. Das relativ so einfach konstruierte Kalorimeter hat sich wieder vorzüglich bewährt. Am genauesten stimmen die Versuche bei mittleren Dosen (5 c.c.), bei grösseren treten leicht Fehlerquellen ein, die das Resultat zwar nicht qualitativ, aber doch quantitativ zu trüben im Stande sind. Bei kleinen Dosen (2 c.c.) ist die Wirkung schwach, aber deutlich. Die bezügliche Wirkung des Alkohols beginnt sehr bald nach der Beibringung : sie zeigt sich, wenngleich zögernd, schon in der ersten 1/4 bis 1/2 Stunde, steigert sich dann und erreicht etwa am Ende der 1. bis Mitte der 2. Stunde ihren Höhepunkt, um im Laufe der folgenden Stunde wieder zu schwinden. Die Abnahme der Körpertemperatur verläuft mit ihr annähernd parallel und ist jedenfalls hauptsächlich durch sie bedingt.

Diese Steigerung der Wärmeabgabe ist unzweifelhaft eine ganz selbständige und primäre Wirkung kleiner und mittlerer Alkoholgaben. Sie kann nur, wie bei den temperaturerniedrigenden Krampfgiften, auf einer Dilatation der Hautgefässe beruhen, was sich ja auch objektiv wahrnehmen lässt. Die Ursache ist augenscheinlich eine Reizung der gefässerweiternden Hautnerven von ihren Centren aus, wobei wieder die Frage aufgeworfen werden kann, ob der Alkohol diese Zentren direkt oder reflektorisch erregt. Ersteres halten wir für wahrscheinlicher, da die Wirkung parallel der Resorption des Alkohols steigt und bei subkutaner Beibringung desselben eher stärker als schwächer ist. Käme sie lediglich durch einen Reflex vom Magen aus zu Stande, so wäre es seltsam, dass sie sich nur auf die Gefässnerven der Haut erstreckte, und ausserdem würde sie dann bei einem so rasch aus dem Magen verschwindenden Agens, wie es der Alkohol ist, wohl nur eine schnell vorübergehende sein.

*Die Haut wird also durch die Wirkung kleiner und mittlerer Alkoholdosen blutreicher und objektiv wärmer*, auch beim Menschen bekanntlich, z. B. nach dem Genuss eines Schnapses. Das dann sehr bald auf der Körperoberfläche eintretende Wärmegefühl, welches die gleichzeitige Herabsetzung der

Innentemperatur vollständig ignoriert, ist also nicht, wie man früher oft annahm, auf eine Empfindungslähmung, eine Kontrastempfindung zurückzuführen, sondern objektiv durchaus begründet. Diese selbständige und primäre Wirkung des Alkohols kann im gewöhnlichen Leben von hohem Werte und von grossem Nutzen sein. Allerdings pflegt sie nicht sehr lange anzudauern und kann bei Uebertreibung des Alkoholgenusses bis zur Empfindungslähmung und Bewusstlosigkeit die Gefahr des Erfrierungstodes erhöhen *Es ist der Alkoholwirkung eigentümlich, dass ihr Nutzen für den Menschen fast auf jedem einzelnen Punkte durch Uebertreibung zur Quelle einer Gefahr wird.*

### III. Die Wirkung kleiner Alkoholgaben auf die Wärmeproduktion.

Zwei Fragen sind es, deren Beantwortung von wesentlichem Interesse ist, nämlich 1., wie wirkt der Alkohol auf die Wärmeproduktion im Körper? und 2., wieviel trägt die Verbrennung des Alkohols selbst zu dieser Wärmeproduktion bei?

Wie wir schon im Eingang erwähnten, nimmt SINGER ohne weiteres und ohne einen Beweis dafür zu liefern, eine Steigerung der Wärmeproduktion während der Alkoholwirkung an. Er stützt sich dabei auf die vermehrte Sauerstoffzufuhr, übersieht aber, dass fast alle Autoren, die entsprechende Versuche angestellt haben, eine Abnahme der Kohlensäureausscheidung konstatierten. SINGER meint, der Körper produziere mehr Wärme, um den durch die gesteigerte Wärmeabgabe erlittenen Verlust zu decken. Aber er deckt ihn ja gar nicht, und SINGER übersieht ferner die gleichzeitige Temperaturabnahme. Wenn bei gesteigerter Wärmeabgabe die Temperatur sinkt, so liegt doch eigentlich schon a priori kein Grund vor, auf eine gesteigerte Wärmeproduktion zu schliessen! Es wäre denn, dass die Steigerung der Wärmeabgabe viel bedeutender ist als es der Temperaturabnahme entspricht, was jedoch, wie wir sehen werden, nicht der Fall zu sein braucht.

Um darüber ins Klare zu kommen, sind genaue quantitative Berechnungen erforderlich nach der von uns eingangs bereits angegebenen Formel :

$$W_p = W_a - X_t$$

wenn mit  $W_p$  die Wärmeproduktion (in der Zeiteinheit und in Kalorien), mit  $W_a$  die Wärmeabgabe (desgl.), mit  $X_t$  aber der der absoluten Temperaturabnahme (in der gleichen Zeit), dem Körpergewicht und der spezifischen Wärme des Tierleibes reziproke Kalorienwert bezeichnet wird. Die Grösse  $W_a$  ergibt sich aus den obigen Versuchen (pro Stunde);

um Xt zu berechnen, müssen wir aus denselben Versuchen das Körpergewicht und die absolute Temperaturabnahme (in der gleichen Stunde) kennen, indem wir die spezifische Wärme des Tieres nach dem Vorgang anderer Forscher = 0,83 setzen.

Wir geben in den folgenden Tabellen aus den nämlichen Versuchen, die wir oben detailliert mitgeteilt haben, die gefundenen Werte für die Wärmeabgabe (absolut und in Prozenten gegen die Norm jeder Versuchsreihe), sowie die berechneten Werte für die Wärmeproduktion (desgleichen) wieder.

#### Kaninchen.

DOSIS ALK. ABS.	Wärmeabgabe in Kalorien	o/o	Wärmeproduktion in Kalorien	o/o
Null . . . .	4,00	—	3,58	—
5 c.c. Magen	4,52	+ 13 o/o	3,36	— 6,2 o/o
8 c.c. »	4,84	+ 21 o/o	2,68	— 25,2 o/o
2 c.c. subkutan	4,58	+ 14,5 o/o	4,65	+ 30 o/o *
Null . . . .	2,81	—	3,19	—
2 c.c. Magen	3,07	+ 9,3 o/o	4,06	+ 27 o/o *
5 c.c. »	3,42	+ 21,6 o/o	2,88	— 9,7 o/o
8 c.c. »	3,68	+ 30,9 o/o	3,18	— 0,4 o/o

#### Hund.

DOSIS ALK. ABS.	Wärmeabgabe in Kalorien	o/o	Wärmeproduktion in Kalorien	o/o
Null . . . .	7,42	—	6,83	—
5 c.c. Magen	7,63	+ 2,8 o/o	5,98	— 12,5 o/o
10 c.c. »	10,05	+ 35,4 o/o	6,23	— 8,8 o/o
Null . . . .	6,31	—	6,03	—
2 c.c. Magen	6,83	+ 8,2 o/o	6,27	+ 3,9 o/o
5 c.c. »	7,21	+ 14,3 o/o	4,38	— 27,4 o/o
8 c.c. »	10,18	+ 61 o/o	8,20	+ 36 o/o
2 c.c. subkutan	6,65	+ 5,4 o/o	5,52	— 8,5 o/o

Aus dieser Uebersicht ergibt sich, dass *in der Alkoholwirkung die Wärmeproduktion fast ebenso konstant gegen die Norm erniedrigt, als die Wärmeabgabe gesteigert ist.* Von den wenigen Versuchen, in denen die erstere gesteigert ist, sind die zwei mit je 2 c.c. Alkohol von vorneherein auszuscheiden, weil hier während der Beobachtungsstunde die Körpertemperatur des Tieres aus unbekannter Ursache ein wenig anstieg. Ueberhaupt ist die Wirkung des Alkohols auf die Wärmeproduktion bei ganz kleinen

Dosen (2 c.c.) noch unsicher und unbedeutend, bei mittleren dagegen (5 c.c.) durchaus konstant und nicht unerheblich (Herabsetzung bis zu mehr als 20 %!). Dass bei grösseren Dosen (8 c.c.) die Wirkung wieder schwächer wird und in einem Falle sogar in's Gegenteil umschlägt, das erscheint begreiflich, wenn man erwägt, dass durch die Verbrennung absolut grösserer Alkoholmengen pro Stunde der Ausfall wieder gedeckt, ja mehr als gedeckt werden kann. Es muss im Auge behalten werden, dass alle die obigen Werte sich nur auf die erste Stunde der Alkoholwirkung beziehen. Dass nach dem Abklingen der Wirkung eine gewisse Steigerung der Wärmeproduktion eintritt, darf als wahrscheinlich bezeichnet werden, da doch die Körpertemperatur wieder auf die Norm erhöht werden muss.

Im Mittel aus allen unseren Versuchen hat sich eine durchaus nicht unbeträchtliche *Herabsetzung der Wärmeproduktion* ergeben, die sich bei 5 c.c. Alkohol auf 20 Prozent und darüber beziffern kann. Diese Wirkung, für grössere Alkoholdosen schon längst bekannt, ist also bereits für kleinere Gaben charakteristisch, und damit fällt die Prämisse, auf die SINGER seine Schlussfolgerung (2.) gegündet hat. Die Tatsache stimmt mit der von zahlreichen Autoren beobachteten Verringerung der Kohlensäureausscheidung vollkommen überein.

Es fragt sich nun zunächst, auf welche Weise der Alkohol diese Herabsetzung der gesamten Wärmeproduktion zu Stande bringt, eine nicht leicht zu beantwortende Frage. Wenn bei gesteigerter Wärmeabgabe zugleich die Wärmebildung im Körper absolut (nicht bloss relativ!) vermindert ist, so liegt die Annahme nahe, dass die Regulation irgendwo gestört sei. Nun könnte man glauben, die Herabsetzung der Wärmebildung sei erst Folge der Abkühlung, der Temperaturabnahme. Das ist aber nicht wohl anzunehmen. Man kann bei der quantitativen Berechnung nämlich auch den Spiess umdrehen und fragen: ist die Steigerung der Wärmeabgabe so erheblich, dass sie allein den Abfall der Temperatur deckt? Berechnet man das, so ergibt sich, dass die Frage im allgemeinen zu verneinen ist, dass bei der Temperaturerniedrigung vielmehr die Steigerung der Wärmeabgabe und die Herabsetzung der Wärmeproduktion zusammenwirken. Dann kann die letztere nicht erst Folge der Abkühlung sein, deren Mitursache sie ist.

Es könnte sich aber handeln entweder um eine Wirkung des Alkohols auf Nervenzentren, oder um eine Folge veränderter Blutverteilung oder endlich um eine Gewebs-, direkte Zellwirkung des Alkohols. Diese Frage ist vorläufig nicht zu entscheiden. Wenn der Alkohol auf hypothetische Thermozentren wirkt, so könnte es sich hier wohl nur um eine lähmende

Wirkung handeln. Was die Blutverteilung betrifft, so ist zu beachten, dass nicht nur die Haut, sondern auch ein Teil der inneren Körperoberfläche (Magen etc.) blutreicher wird, also das Körperinnere blutärmer, so dass den Geweben weniger und dazu noch kühleres Blut zugeführt wird. Was endlich die Protoplasmawirkung des Alkohols anlangt, so fragt sich nur, ob sie bereits in solchen Dosen sich hinlänglich geltend macht; auch an vorübergehende Veränderungen im Blute selbst könnte man denken.

Jedenfalls *spart* also in der Alkoholwirkung der Körper an seinem gewohnten Brennmaterial, aber diese Sparung geht sicherlich noch viel weiter. Es erhebt sich nämlich die zweite Frage: *welches Quantum Alkohol (absolut und als Bruchteil der eingeführten Dosis) muss während der Wirkungsstunde verbrennen, um die vom Körper innerhalb der Stunde produzierten Kalorien gerade zu decken?* Vollständig verbrennend liefert 1 gr. Alkohol absolut. etwa 7 grosse Kalorien, 1 c.c. etwa 5,6 Kalorien. Demnach ist die Berechnung einfach auszuführen und die obige Frage leicht zu beantworten.

Wenn ein *Kaninchen*, das 5 c.c. Alkoh. absol. bekommen hat, in der ersten Stunde der Alkoholwirkung etwa 3 Kalorien produziert, so entspricht das der vollständigen Verbrennung von etwa  $5/9$  c.c. Alkohol, also etwa  $1/9$  der Alkoholgabe. Hat es nur 2 c.c. Alkoh. absol. erhalten, so müsste ein reichliches *Viertel der Alkoholgabe* in der Stunde verbrennen, um die gesammte Wärmeproduktion zu decken.

Produziert ein *Hund* von 4000 gr., der 5 c.c. Alkoh. absol. bekommen hat, in der ersten Stunde der Wirkung za. 6 Kalorien, so entspricht dies der Verbrennung von stark 1 c.c. Alkohol, also  $1/5$  der gesammten Alkoholgabe. Hat er nur 2 c.c. Alkohol absol. erhalten, so müsste *die Hälfte der Alkoholgabe* in der Stunde verbrennen, um die gesammte Wärmeproduktion zu decken.

Nun lässt sich leider nicht feststellen, ein wie grosser Bruchtheil der Alkoholgabe in der ersten Stunde verbrennt; dass überhaupt ein Teil bereits verbrennt, unterliegt keinem Zweifel, da schon in der dritten Stunde die Wirkung gänzlich zu schwinden pflegt. Jedenfalls ist der Schluss unbestreitbar, dass *die Verbrennung kleiner und mittlerer Alkoholdosen in Körper hinreicht, um für etliche Stunden die gesammte Wärmeproduktion des Tieres zu decken. Das Tier spart also während dieser Stunden sein normales Brennmaterial zum grössten Teile oder gänzlich.*

Etwas anders, aber im Ganzen doch sehr ähnlich gestalten sich die Verhältnisse, wenn man dem *nüchternen Tiere* zugleich mit dem Alkohol einen relativ leicht verbrennbaren Nährstoff, nämlich *Traubenzucker* beibringt. Auch in dieser Richtung haben wir eine beträchtliche Anzahl von

Versuchen angestellt, aus denen wir im Folgenden einige Werte für die gefundene Wärmeabgabe und die berechnete Wärmeproduktion mitteilen. An Traubenzucker benutzten wir ein Quantum, dessen Verbrennungswert = dem von 5 c.c. Alkoh. absol. (= 7 1/2 gr. Traubenzucker) und = dem von 2 c.c. Alkoh. absol. (= 3 gr. Traubenzucker). Die Werte beziehen sich wieder sämtlich auf die *erste Versuchsstunde*.

**Kaninchen.**

DOSIS	Temperatur- abnahme	Wärmeabgabe in Kalorien	Wärmeproduktion in Kalorien
Null . . . . .	—	3,13	3,13
7,5 gr. T. Z. <i>allein</i> Magen . . . . .	—	3,31	3,51
7,5 gr. T. Z. + 5 c.c. Alkoh. abs. <i>zugleich</i> Magen	— 0,7°	3,47	2,46

**Hund.**

DOSIS	Temperatur- abnahme	Wärmeabgabe in Kalorien	Wärmeproduktion in Kalorien
Null . . . . .	—	6,31	6,03
7,5 gr. T. Z. <i>allein</i> Magen . . . . .	—	7,13	6,70
7,5 gr. T. Z. + 5 c.c. Alk. abs. <i>zugleich</i> Magen	— 0,65°	8,99	7,10
7,5 gr. T. Z. <i>allein</i> Magen . . . . .	—	7,10	7,10
7,5 gr. T. Z. + 1/2 Stunde <i>zuvor</i> 5 cc. Alk. abs.	— 1,00°	7,55	4,71
3 gr. T. Z. <i>allein</i> subkutan . . . . .	—	7,50	6,61
3 gr. T. Z. + 5 c.c. Alk. abs. <i>zugleich</i> subkutan	— 0,4°	8,15	7,03

Die Wirkung des Alkohols macht sich also trotz des Traubenzuckers geltend: die Erhöhung der Wärmeabgabe, die Erniedrigung der Körpertemperatur und in einigen Fällen sehr deutlich auch die Herabsetzung der Wärmeproduktion. Es wird für den letzteren Effekt auch namentlich darauf ankommen, wie rasch im einzelnen Falle der Traubenzucker neben dem Alkohol resorbiert und verbrannt wird. Wir behaupten natürlich nicht, dass neben dem Alkohol nicht auch normales Brennmaterial im Körper verbrannt werden kann.

Diese das « physiologische » Brennmaterial ersetzende und sparende Wirkung des Alkohols, die wohl ohne Bedenken auch auf den Menschen übertragen werden kann, ist sicherlich eine der wichtigsten und nützlichsten Wirkungen kleiner Alkoholdosen. Kein anderes Genussmittel besitzt diesen Effekt wie der Alkohol, der dadurch zugleich zum Nährstoff wird.

Von dem *Alkohol als Sparmittel* ist schon oft und viel die Rede gewesen; was aber haben die unversöhnlichen Alkoholgegner aus dieser wertvollen Eigenschaft gemacht? Sie meinen, der Alkohol sei ein überflüssiges

« Nahrungsmittel » für Gesunde, da ja Zucker und Stärke, aus denen Alkohol bereitet wird, einen weit grösseren (?) respiratorischen Nährwert besässen. Auch HELENIUS<sup>(1)</sup> teilt die Ansicht, es sei unvernünftig, in alkoholischen Getränken eine « respiratorische » Nahrung zu suchen, da wir ja in unseren allergewöhnlichsten Nahrungsmitteln Kohlehydrate genug und in einer viel wohlfeileren und ungefährlicheren Form besässen. Letzteres ist freilich unbestreitbar, aber doch ist dieser Satz ebenso naiv als unphysiologisch gedacht. Es ist sehr leicht gesagt : nimm' lieber Brot, Zucker etc. als Alkohol, aber wie, wenn man letzteren hat und erstere sich zur Zeit nicht beschaffen kann?!

Derartige Verhältnisse kommen doch im praktischen Leben oft genug vor, wir brauchen nur an den Krieg, an Wanderungen und dergleichen zu denken. Es ist doch in hohem Grade wertvoll, dass es ein Mittel gibt, wodurch sich der Mensch bei zeitweiliger Entbehrung der Nahrungsmittel eine immerhin genügende Wärmeproduktion unter Sparung der Körperbestandteile für einige Stunden beschaffen kann, zumal Wärme zugleich Kraft und Arbeit bedeutet. Es kann eben ungemein wichtig sein, dem Körper über einige Stunden, in denen er der Nahrung entbehren und zugleich noch besondere Leistungen prästieren muss, hinwegzuhelfen. Von anderen Alkoholwirkungen, die zum Teil gleichgültig, zum Teil recht nützlich sein können, sehen wir dabei ganz ab.

Aber noch ein *zweites Moment* ist zu betonen : der Alkohol besitzt die für besondere Verhältnisse unschätzbare Eigenschaft, dass er *sofort aus dem Magen* und *ohne vorhergehende zeitraubende Verdauung* resorbiert wird und nun durch die Verbrennung Wärme liefert. Das lässt sich selbst durch Zucker so schnell nicht erreichen. Ein *gewohnheitsgemässes Nahrungsmittel* soll natürlich der Alkohol nicht sein und braucht er nicht zu sein, dass er aber « die normale Entwicklung der kinetischen Energie aus den wirklichen Nahrungsmitteln verhindert » (HUEPPE), braucht man ihm nicht zum Vorwurf zu machen. Die Ansicht, der Alkohol sei ein « Brennstoff ohne Nährwert », schliesst eine *contradictio in adjecto* ein ; jedenfalls ist er nicht unter allen Umständen ein Brennstoff ohne Wert. Es versteht sich von selbst, dass wir bei alledem nur an die Wirkung « kleiner » Dosen denken.

Die Behauptung, der Alkohol sei unter allen Umständen ein Gift, ist unlogisch, da überhaupt keine Substanz als solche ein Gift ist, der Giftbegriff ebenso von der Quantität wie von der Qualität des Stoffes abhängig ist. Einen blossen Nährstoff kann man allerdings den Alkohol nicht

---

(1) HELENIUS : *Die Alkoholfrage*. Jena, 1903, S. 41.



nennen. Die Alkoholgegner glauben freilich aus jeder Einzelwirkung des Alkohols eine unter allen Umständen schädliche Wirkung deduzieren zu können, unter geflissentlicher Verkennung der wertvollen und nützlichen Eigenschaften dieser so einzigartigen Substanz. So sagt z. B. HELENIUS<sup>(1)</sup>, der die Erweiterung der Hautgefäße durch den Alkohol als eine Lähmungserscheinung(?) deutet : « die vermeintlich wärmende Eigenschaft des Alkohols ist ebenfalls nur ein Selbstbetrug. » Das ist aber insofern unrichtig, als dem erhöhten Wärmegefühl wirklich eine objektive Erwärmung der Haut zu Grunde liegt, und richtig nur insofern, als die Empfindung die gleichzeitige geringe Erniedrigung der Temperatur im Inneren des Körpers völlig ignoriert. Dieser « Selbstbetrug » kann aber, wie schon oben betont, in gewissen Lebenslagen dem Menschen nicht nur angenehm, sondern auch recht nützlich sein. Der Alkohol ist eben in erster Linie *Genussmittel*, und von einem solchen erwartet man vor allem angenehme und befriedigende Wirkungen. Dass das Angenehme stets schädlich sei, wäre eine ungeheuerliche Vorstellung ; dass es schaden kann, ist leider nicht zu leugnen.

Gegenüber der trotz der Alkoholverbrennung verringerten Wärme-  
produktion und Kohlensäureausscheidung erscheint die *gesteigerte Sauerstoff-  
aufnahme* in der Alkoholwirkung als ein *Paradoxon*, ebenso wie die gesteigerte  
Atmungsgrösse überhaupt. Der Körper braucht weniger Sauerstoff und  
nimmt mehr auf : entweder es handelt sich um eine reine Luxusaufnahme  
oder der mehr aufgenommene und weniger verbrauchte Sauerstoff wird  
irgendwie aufgespeichert, woraus man auch eher eine nützliche als eine  
schädliche Wirkung kleiner Alkoholdosen ableiten könnte, zumal der  
Körper nach dem Aufhören der Wirkung wohl in der Tat mehr Sauerstoff  
braucht, schon um seine Temperatur wieder auf die Norm zu bringen.  
HELENIUS<sup>(2)</sup> meint, der Alkohol verbräuche zu seiner Verbrennung den  
verfügbaren Sauerstoff, dessen er die Zellen beraube ; da er nun zugleich  
den roten Blutkörperchen schadet, ihre Sauerstoffaufnahme erschwerend,  
so entsteht Sauerstoffhunger, der zu dem Bestreben mehr Luft zu atmen  
führt. Diese Auffassung ist in ihrem ersten Teile eine unklare ; denn wenn  
die gesammte Wärmeproduktion verringert ist, so wird den Zellen nicht  
mehr, sondern weniger Sauerstoff geraubt, als es normaler Weise der Fall  
ist. In ihrem zweiten Teile ist die Auffassung aber doch noch nicht

(1) HELENIUS : l. c., S. 49.

(2) HELENIUS : l. c., S. 46. — BINZ, der wirklich in der gemässigten Weise Lobredner  
des Alkohols ist, wird deswegen von HELENIUS natürlich getadelt!

genügend gestützt, und es ist keineswegs ausgeschlossen, dass die Erregung des Respirationszentrums eine selbständige und primäre Wirkung des Alkohols bildet (BINZ), ebenso wie die Erregung der Zentren für die Dilatatoren der Hautgefässe.

Für die *Eigenart der Alkoholwirkung* mässigen Grades sind solche *scheinbar paradoxe* Wirkungen, das gleichzeitige Zusammentreffen erregender und lähmender Wirkungen, jedenfalls in hohem Grade charakteristisch, und gerade der *Nutzen des Alkohols als Genussmittel* ist wohl durch diese Eigentümlichkeit hauptsächlich bedingt<sup>(1)</sup>. Man kann eine ganze Anzahl von solchen scheinbaren Widersprüchen in der Alkoholwirkung namhaft machen. Die Wärmeabgabe wird gesteigert, die Wärmeproduktion zugleich verringert; die Atmungsgrösse wird erhöht, die Empfindlichkeit des Atmungszentrums für den Kohlensäurereiz nicht gesteigert; die Sauerstoffaufnahme steigt, die Kohlensäureausscheidung nimmt ab; das Herz wird angeregt und selbst der Blutdruck etwas erhöht, die Gefässe erfahren eine Neigung zur Dilatation; die motorischen Funktionen werden anfangs erregt, die sensiblen geschwächt; gewisse psychische Funktionen werden belebt und zugleich Hemmungen auf seelischem Gebiete beseitigt.

Das Alles liefert natürlich einen Beweis für mancherlei « Störungen », die der Alkohol in den Körperfunktionen veranlasst, aber solche Störungen mässigen Grades brauchen durchaus nicht immer schädigend zu wirken. Es kommen im Leben auch anderweitige Störungen in dem gewohnten Gleichmass der physiologischen Tätigkeiten vor, z. B. durch ungewohnte Muskelanstrengungen, mehrstündige Märsche und dergleichen, und solche können auch je nach Umständen in dem einen Fälle sehr nützlich, in dem anderen recht schädlich sein.

Das Ergebnis der pharmakologischen Forschung über die Alkoholwirkung gibt somit durchaus keine Grundlage ab, den Alkohol als Genussmittel unter allen Umständen zu verwerfen, es lehrt vielmehr den vielfältigen Nutzen dieses Genussmittels recht erkennen und würdigen.

Zum Schlusse fassen wir die Ergebnisse unserer Experimentaluntersuchung in folgenden Sätzen zusammen :

1. *Der Alkohol erzeugt in kleinen und mittleren Dosen beim Warmblüter eine Steigerung der Wärmeabgabe nebst geringer oder mässiger Temperaturerniedrigung.*
2. *Die gleichen Dosen bringen zunächst eine Abnahme der gesamten Wärmeproduktion im Körper hervor.*

---

(1) Vgl. HARNACK : *Die Bibel und die alkohol. Getränke*. Festschrift der Fakult. zur 200jähr. Jubelfeier der Univers. Halle. Berlin, 1894.

3. *Von der gesamten Wärmeproduktion wird mindestens ein beträchtlicher Teil durch die Alkoholverbrennung gedeckt, es findet also während der Stunden der Alkoholwirkung eine nicht unbedeutende Ersparnis an normalem Brennmaterial statt.*

4. *Diese Wirkung des Alkohols kann für den Menschen unter Bedingungen, wie sie im Leben nicht selten vorkommen, von hohem Werte und Nutzen sein.*

*Halle a. S., im Juni 1905.*



## Studien über das Verhalten des Arsens im Organismus

VON

A. HEFFTER.

Als Beitrag zu einem Jubelbande für C. BINZ, dem wir eingehende Untersuchungen über das Verhalten der Arsenoxyde zu den Geweben des tierischen Körpers zu verdanken haben, schien mir eine Schilderung von Beobachtungen, die ein verwandtes Thema betreffen, besonders geeignet. Diese Versuche sind vor einer Reihe von Jahren im pharmakologischen Institut zu Leipzig begonnen und mit vielfachen, durch andere Arbeiten und äussere Umstände veranlassten Unterbrechungen in Bern fortgesetzt worden. Sie beschäftigen sich

- I. mit der Ausscheidung des Arsens in Harn und Kot;
- II. mit dessen Ablagerung in den Haaren;
- III. mit der Aufspeicherung in der Leber.

Zunächst einige Worte über die angewandten Verfahren der Arsenbestimmung.

### Methodik.

Die zur Bestimmung des Arsens in Harn und Organen von mir angewandten Methoden bieten nichts Neues. Ich beschreibe sie daher nur ganz kurz. Nachdem die zerkleinerten Organe etc. mit Kaliumchlorat und Salzsäure möglichst zerstört worden waren, wurde filtriert, der eventuelle Rückstand gewaschen und das chlorfreie, erwärmte Filtrat

andauernd mit Schwefelwasserstoff behandelt. Der entstandene Niederschlag wurde auf einem Filter gesammelt, gewaschen und mit erwärmter Ammoniakflüssigkeit behandelt, die filtrierte Lösung eingedampft und mit Salpetersäure oxydiert. Nach Verdampfen der überschüssigen Salpetersäure übersättigte ich den Rückstand mit Natriumkarbonat und oxydierte ihn nach dem Trocknen durch Schmelzen mit Salpeter-Sodagemisch.

Die weitere Behandlung richtete sich danach, ob viel oder wenig Arsen im Untersuchungsobjekt zu erwarten war.

1) Bei grösserem Arsengehalt wurde die, wenn nötig, filtrierte Lösung der Schmelze mit Ammoniak alkalisch gemacht und mit Magnesianmixtur gefällt, wobei für ein möglichst kleines Flüssigkeitsvolumen Sorge getragen wurde. Der Niederschlag wurde in der üblichen Weise getrocknet und gewogen.

2) War der zu erwartende Arsengehalt gering d. h. kleiner als etwa 3 mgr., was in den meisten Versuchen der Fall war, so wurde die Lösung der Schmelze mit Schwefelsäure eingedampft, bis Dämpfe von Schwefelsäure sich zeigten. Nach dem Erkalten löste ich die Masse in Wasser, fügte 15 c.c. konzentrierte Schwefelsäure hinzu und füllte im Masskölbchen bis 100 c.c. auf.

Zur Bestimmung der darin enthaltenen kleinen Arsenmengen, die also höchstens 3 mgr. betragen, bediente ich mich des von POLENSKE (19)<sup>(1)</sup> angegebenen Verfahrens, das auf der Wägung des im MARSH'schen Apparate erzeugten Arsenspiegels beruht. Durch Einhaltung gewisser Bedingungen, lebhaftere Wasserstoffentwicklung und langsames Eintropfenlassen der arsen- und schwefelsäurehaltigen Lösung aus einer Bürette in das Entwicklungsgefäss gelingt es die zugesetzte Arsenmenge nahezu quantitativ als metallisches Arsen niederzuschlagen. Auf die Einzelheiten des Verfahrens, speziell auf die Form und das Erhitzen der Glühröhre kann ich hier nicht eingehen und verweise auf die Arbeit POLENSKE's. Das nach dem Erkalten vorsichtig herausgeschnittene, den Arsenspiegel enthaltende Röhrchen wird gewogen, durch gelindes Erwärmen mit konzentrierter Salpetersäure vom Arsen befreit, gründlich abgespült, getrocknet und wieder gewogen. Mittels einer ausgezeichneten BUNGE'schen Wage war es möglich, die Differenz, die die Menge des metallischen Arsens ergab, auf 0,1 mgr genau zu bestimmen und auf 0,05 mgr. zu schätzen.

Zu den angeführten Kontrollanalysen diente eine aus reiner,

---

(1) Literaturverzeichnis am Schluss der Abhandlung.

sublimierter arseniger Säure hergestellte Lösung, die in 100 c.c. 0,0900  $\text{As}_2\text{O}_3 = 0,0680$  As enthält.

ANALYSEN	ANGEWANDT	GEFUNDEN
I As	0,00068	0,0006
II »	0,00068	0,00065
III »	0,00102	0,0009
IV »	0,00204	0,00185

Die Methode erwies sich also für meine Zwecke und für die in Betracht kommenden kleinen Mengen als hinreichend genau. Ich füge hinzu, dass zur Erzielung guter Resultate ich es für unerlässlich halte, dass nur ein Arsenspiegel entsteht, weil die nachträgliche Vereinigung zweier Spiegel nach meinen Erfahrungen immer mit Verlusten verknüpft ist. Daher habe ich auch das Eintropfen der arsenhaltigen Lösung viel langsamer erfolgen lassen, als POLENSKE, so dass eine Bestimmung etwa 4—5 Stunden dauerte.

Ich brauche kaum zu erwähnen, dass ich mich wiederholt von der für die vorliegende Aufgabe notwendigen Arsenfreiheit der Reagentien überzeugt habe.

### I. Die Ausscheidung des Arsens im Harn und Kot.

Die bisher über die Ausscheidung im Harn vorliegenden Angaben habe ich (15) an anderer Stelle bereits besprochen und beschränke mich darauf, die dort kurz mitgeteilten Resultate der eigenen Versuche etwas eingehender zu schildern.

Ein grosser Hund, (vgl. unten Versuch I) der seit 15 Monaten mit steigenden Arsendosen ( $\text{As}_2\text{O}_3$ ) gefüttert worden war, erhielt zuletzt täglich 0,055  $\text{As}_2\text{O}_3$  in Pulverform in Fleisch gewickelt. In dem innerhalb 48 St. entleerten Harn (580 c.c.) wurden gefunden 0,008 Ammonium-magnesiumarsenat = 0,0042  $\text{As}_2\text{O}_3$ . Es waren also von den eingeführten 0,11  $\text{As}_2\text{O}_3$  nur etwa **4 Proz.** im Harn ausgeschieden worden. Der Harn der folgenden 3 Tage (950 c.c.) enthielt sogar überhaupt keine quantitativ bestimmbaren Arsenmengen. Der während dieser 5 Tage entleerte Kot wurde ebenfalls auf Arsen untersucht. Die am 3. Tage abgesetzte Menge (35 gr. frisch) lieferte 0,0135 Ammonium-magnesiumarsenat = 0,007  $\text{As}_2\text{O}_3$  und der Kot des 5. Tages (60 gr. frisch) lieferte 0,0586 Ammonium-magnesiumarsenat entsprechend 0,0305  $\text{As}_2\text{O}_3$ . Zusammen waren also von den innerhalb 5 Tagen eingegebenen 0,275  $\text{As}_2\text{O}_3$  im Kot 0,0375 = **13,7 Proz.** ausgeschieden worden. Wie viel davon auf nicht resorbiertes  $\text{As}_2\text{O}_3$  zu beziehen war, sollte der folgende Versuch entscheiden.

Der gleiche Hund erhielt, nachdem in 3 tägiger Pause der Arsenzufuhr durch Knochenfütterung der Kot abgegrenzt war, täglich 0,06  $\text{As}_2\text{O}_3$  als Natriumsalz subkutan. Der Harn des 2—5. Tages (zusammen 2430 c.c.) lieferte 0,1035 Ammonium-magnesiumarsenat = 0,0538  $\text{As}_2\text{O}_3$ . Es wurde also pro Tag durchschnittlich ausgeschieden 0,0109  $\text{As}_2\text{O}_3$  entsprechend **18 Proz.** der eingeführten Menge. Während dieser Versuchsperiode konnte zweimal Kot erhalten werden. Die erste Portion (22 gr. frisch) lieferte 0,0095 Ammonium-magnesiumarsenat = 0,0049  $\text{As}_2\text{O}_3$ . Von dem am 5. Tage abgesetzten breiigen Stuhl ging leider etwa die Hälfte verloren. Der Rest (25,7 gr.) lieferte 0,0055 Magnesium-ammoniumarsenat = 0,0028  $\text{As}_2\text{O}_3$ . Es würde also in diesem Stuhl etwa 0,005  $\text{As}_2\text{O}_3$  enthalten gewesen sein, d. h. ungefähr ebensoviel wie in dem ersten Kot-Quantum, so dass in den 5 Tagen za. 0,01  $\text{As}_2\text{O}_3$  mit dem Kot ausgeschieden worden wäre. Aus diesem Versuch geht hervor, dass in der Tat eine sehr kleine Menge (**etwa 4 Proz.**) in den Darm hinein abgeschieden wird. Die in der ersten Versuchsperiode erhaltenen grossen Zahlen deuten darauf hin, dass von dem in Pulverform eingeführten Arsenik ein verhältnismässig grosser Teil (10 Proz.) der Resorption entgeht, wahrscheinlich durch Umwandlung in Schwefelarsen.

Bei einem anderen Hunde von 15 kgr. Gewicht (vgl. Versuch VIII) der ebenfalls längere Zeit (9 Monate) mit steigenden Arsendosen gefüttert worden war und zuletzt täglich 0,05  $\text{As}_2\text{O}_3$  subkutan erhielt, ergab die Bestimmung der Arsenausscheidung ähnliche Werte. Innerhalb von 3 Tagen wurden 2265 c.c. Harn entleert, die 0,0548 Ammonium-magnesiumarsenat lieferten = 0,0286  $\text{As}_2\text{O}_3$ . Das entspricht einer täglichen Ausscheidung von 0,0095  $\text{As}_2\text{O}_3$  = **19 Proz.** der eingeführten Menge. Der während dieses Versuches entleerte Kot lieferte 0,0107 Ammonium-magnesiumarsenat = 0,0056  $\text{As}_2\text{O}_3$ , entsprechend **3,6 Proz.** der eingeführten Menge.

Beide Versuche zeigen also, dass von der eingespritzten Arsenmenge 18—19 Proz. im Harn ausgeschieden werden und ein sehr kleiner Teil den Organismus mit den Faeces verlässt (1).

Ich habe diese Hunde benutzt, um die merkwürdige Angabe

---

(1) Für die Ausscheidung in den Darm durch die Darmschleimhaut scheint mir die Tatsache zu sprechen, dass nach subkutaner Arsenikeinspritzung *der Darm immer arsenhaltig* gefunden wird. Von vier positiven Versuchen führe ich zwei hier an :

Hund (4,3 kgr.) erhält subkutan 0,1 gr.  $\text{As}_2\text{O}_3$ . Nach 4 Stunden durch Verbluten getötet. 141 gr. Dünndarm geben einen Spiegel von 0,9 mgr. As.

Hund (3,6 kgr.) subkutan 0,1 gr.  $\text{As}_2\text{O}_3$ . Nach 4 Stunden verblutet und das Blut aus dem Gefässsystem mit 0,7 Proz. Kochsalzlösung ausgespült. 209 gr. Dünndarm lieferten einen Arsenspiegel von 0,4 mgr.



SELMİ's (23), dass im Hundeharn nach Fütterung mit Arsenik flüchtige arsenhaltige Basen auftreten, nachzuprüfen. Obwohl der Harn zu verschiedenen Zeiten auf solche Basen untersucht wurde, teils durch Abdestillieren nach Zusatz von Natronlauge oder Kalkmilch, teils durch Ausschütteln mit Aether bei alkalischer Reaktion und nachfolgendem Destillieren, ist es doch niemals gelungen ein arsenhaltiges Destillat zu erhalten, so dass der Befund SELMİ's nicht bestätigt werden konnte.

Wird dagegen der Harn nach Zusatz von Schwefelsäure destilliert, so enthält das Destillat geringe Spuren von Arsen, wie die Prüfung im MARSH'schen Apparat ergab. Diese Beobachtung lässt sich wohl am besten so erklären, dass kleine Mengen von flüchtigem Arsenchlorür entstanden sind.

Die Versuche über die Ausscheidung an *Menschen* sind an Patienten der Berner dermatologischen Klinik angestellt worden, wofür ich Herrn Prof. Dr JADASSOHN zu grossem Dank verpflichtet bin. Die Bestimmung geschah hier in allen Fällen durch Wägung des Arsenringes. Ich gruppriere die Ergebnisse nach den verschiedenen Applikationsformen des Arsens.

I. Darreichung per os.

PATIENT	HARNMENGE in c.c.	DOSIS PRO DIE	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> in mgr.	BEMERKUNGEN
A	1300	0,025 als Sol. Fowl.	2,1	Arsenbehandl. seit 3 Wochen.
B	1600 (Tagesharn)*	0,015 » » »	2,1	seit 36 Tagen Arsen.
C	830 »	0,02 in Glutoid. Kapseln	1,6	

(\* ) Da es nicht möglich war, bei allen Patienten den 24-stündigen Harn zu erhalten, so ist das jedesmal erwähnt worden.

II. Subkutane Einspritzung.

PATIENT	HARNMENGE in c.c.	DOSIS PRO DIE	As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> in mgr.	BEMERKUNGEN
D	2200	0,015	3,2	Arsenbehandlung seit 15 Tagen.
A	2030 (Tagesharn)	0,02	2,0	seit 8 T. subkutane Behandlung, vorher 25 T. intern behandelt.

III. Intravenöse Injektion.

E	2200	0,015	2,9	Arsentherapie seit 18 Tagen.
F	1550 (Tagesharn)	0,015	3,3	» » 16 »
F	2200 »	—	0,8	5 T. nach dem Ende d. Behandlung.
F	1900 »	—	0,15	8 » » » » » »

IV. Injektion per Klysma

G	1700 (Tagesharn)	0,05	0,7	seit 16 Tagen Arsenklystiere.
H	650 »	0,05	0,6	seit 1 1/2 Monat Arsenklystiere.
I	1750 »	0,013	unwägbar Spuren	seit 11 Tagen Arsenklystiere.

Die in diesen Versuchen im Harn gefundenen Mengen sind geringer, als die beim Hunde erhaltenen Zahlen, was wohl dadurch zu erklären sein dürfte, dass die Versuchstiere viel längere Zeit mit Arsen gefüttert wurden und daher vielleicht schon eine gewisse Sättigung der Gewebe mit Arsen eingetreten war.

In Prozenten beträgt die bei Menschen gefundene Ausscheidung im Tage

bei interner Verabreichung	8 — 14	Proz.	} der eingeführten Dosis.
» subkutaner	»	10	
» intravenöser	»	22	
» Applikation per Klysma	x — 1	»	

Diese Zahlen zeigen zunächst, dass die Rektalschleimhaut das Arsen schlecht resorbiert, und ferner, dass die ausgeschiedenen Mengen nur einen kleinen Bruchteil der Einfuhr darstellen. Allerdings ist ja wiederholt, zuletzt noch von SCHERBATSCHEFF (20) gezeigt worden, dass die Ausscheidung beim Menschen nach andauerndem Gebrauch Monate lang (bis zu 70 T.) andauern kann. Aber die im Harn erscheinenden Mengen sind nach Aufhören der Zufuhr sofort recht gering, wie ich das beim Patient F. und in noch einigen anderen Fällen beobachtet habe. Die Ausscheidung im Kot spielt beim Menschen, wie aus den Angaben von WELANDER und ALMKVIST (27) hervorgeht, keine grössere Rolle, als beim Hund, sodass jedenfalls Darm und Nieren nicht als die einzigen Ausscheidungswege anzusehen sind, durch die das Arsen den Körper verlässt. Vielmehr spielen, wie namentlich neuere Beobachtungen gelehrt haben, die tierischen Hautgebilde bei der Abstossung des Giftes anscheinend eine nicht unerhebliche Rolle. Davon soll im folgenden Abschnitt die Rede sein.

## II. Die Ablagerung des Arsens in den Haaren und verwandten Gebilden.

Die Frage, ob bei Leben den eingeführter Arsenik in die Haare übergehen könne, hat die gerichtliche Medizin schon vor langer Zeit beschäftigt. CASPAR-LIMAN (6) berichtet von 3 Fällen (N<sup>o</sup> 172, 177, 179), in denen das Haupthaar der Leichen arsenhaltig gefunden wurde. Einmal konnte die Menge sogar quantitativ bestimmt werden: 0,0024 gr. As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> in 95,0 Haupthaar. Von besonderem Interesse ist der Befund bei einer nach 11 Jahren exhumierten Leiche. Ausschliesslich die Haare enthielten Arsen, während Weichteile, Knochen und umgehender Sand arsenfrei gefunden wurden. LIMAN kommt zu dem Schlusse, dass die Möglichkeit

des Uebergangs in die Haare nicht von der Hand gewiesen werden könne. Neuerdings haben sich die positiven Angaben gemehrt. BROUARDEL und POUCHET (4) erhielten aus 100 gr. Haaren einer Arsenleiche einen Arsenring von 1 mgr. Gewicht. E. SCHIFF (21) zeigte, dass sowohl bei lang anhaltender Darreichung sehr kleiner Dosen, wie bei akuter Vergiftung Arsen bei Hunden in geringen Mengen in die Haare übergeht, und ABEL (1) und SCHOLTZ (22) haben es mit der sogenannten biologischen Methode in Haaren von Personen, die mit Arsen behandelt waren, aufgefunden. Bei der im Jahre 1900 in England vorgekommenen Massenvergiftung durch arsenhaltiges Bier ist das Gift von DIXON MANN (18) sowie von DEARDEN und KNECHT (8) wiederholt in den Haaren von Biertrinkern nachgewiesen worden und zwar in ganz erheblicher Menge. Die beiden letzten Autoren fanden in 1 gr. Haar 0,1—0,3 mgr. Arsen!

Zunächst berichte ich über quantitative Bestimmungen in Haaren von *Hunden*, die lange mit Arsen gefüttert waren.

#### Versuch I.

Hund (20,5 kgr.) seit 5. VI. 1896 mit steigenden Arsendosen gefüttert ( $\text{As}_2\text{O}_3$  im Futter) bis 0,055 pro die, vom 22. X. 1897 ab subkutan mit Arsen behandelt, wird am 8. XII. 1897 (tägl. Dosis 0,06  $\text{As}_2\text{O}_3$ ) am rechten Hinterbein geschoren, wo niemals injiziert worden war. 7,8 gr. Haare mit Wasser und Alkohol ausgekocht und zerstört lieferten einen Ring von 0,9 mgr. As = 0,12 Promille.

#### Versuch II.

Hund (15 kgr.) teils per os, teils subkutan (vgl. Protokoll von Versuch VIII) mit Arsen behandelt. Von Orten, wo keine Injektionen gemacht worden waren, wurden nach dem Tode 51 gr. Haare abgeschoren, die wie oben behandelt 1,9 mgr. As lieferten = 0,37 Promille.

Es ergibt sich, dass die in den Haaren aufgespeicherte und mit ihnen zur Abstossung gelangende Arsenmenge nicht erheblich ist, dass sie aber eine Rolle spielen kann, wenn diese Speicherung sich über lange Zeiträume erstreckt. Die folgenden Versuche sollten darüber Aufschluss geben, wie lange Arsen in den Haaren nachweisbar ist, nachdem die Zufuhr aufgehört hat.

#### Versuch III.

Hund von 4,55 kgr. erhält per os täglich 1 mgr.  $\text{As}_2\text{O}_3$  während 70 Tagen bis zum 3. I. 1902. Am 20. III. 1902 wird er getötet, also 76 Tage nach dem Aufhören der Arsenzufuhr. 22 gr. Haare, wie oben behandelt, liefern einen Arsenring von 0,1 mgr. Gewicht. Die Leber erwies sich als *frei von Arsen*.

**Versuch IV.**

Kaninchen (2160 gr.) erhielt vom 15—23. III. 1901 im ganzen 0,0236 As als Natriumarsenit per os. Am 14. August 1901 getötet. Leber (91,2 gr.) lieferte einen Arsenring von 1,0 mgr. die Femurknochen einen unwägbaren Ring (etwa 0,03 mgr. As, durch Vergleich bestimmt). Die Haare 12,0 gr. lieferten einen Ring von 0,1 mgr. Gewicht.

**Versuch V.**

Kaninchen (2300 gr.) erhielt vom 15.—29. III. 1901 im ganzen 0,044 As als Natriumarsenit per os

9,2 gr. Haare abgeschnitten am 15. Juli enthielten 0,2 mgr. As.

5,0 » » » » 15. Okt. » 0,1 » »

Das Tier wurde am 10. April 1902 getötet. Leber (65 gr.), die Femurknochen (14,5 gr.) erwiesen sich *frei von Arsen*, 5,5 gr. Haare enthielten 0,3 mgr. As.

**Versuch VI.**

Kaninchen (2800 gr.) erhält am 4. Sept. 1901 0,008 As als Natriumarsenit in die V. marginal. Am 15. X. 1901 geschoren. 27,5 gr. Haare gaben einen Ring von etwa 0,05 mgr. As. Am 19. IV. 1902 getötet. Leber (67 gr.) und Femurknochen gaben *keine Arsenreaktion*. 6 gr. Haare lieferten einen Ring von 0,2 mgr. As.

Es ergibt sich aus diesen Versuchen, dass sich die Anwesenheit des Arsens in den Haaren sowohl nach länger dauernder Darreichung wie auch nach einer einmaligen nicht tödlichen Dosis (Versuch VI) nachweisen lässt und dass die Haare ausserordentlich lange nach dem Aufhören der Zufuhr arsenhaltig bleiben: In Versuch III konnte nach 76 Tagen, in Versuch IV nach 4 Monaten 21 Tagen, in Versuch V nach 1 Jahr 12 Tagen und in Versuch VI nach 7 Monaten 13 Tagen Arsen in wägbarer Menge isoliert werden.

Besonders interessant erscheinen die Ergebnisse der beiden Versuche V und VI, bei denen Leber und Knochen sich frei von Arsen zeigten, während die Haare noch einen deutlich bestimmbareren Gehalt aufwiesen. Diese Versuche decken sich in ihrem Ergebnis ganz mit dem von CASPAR berichteten oben erwähnten Fall und zeigen, dass noch sehr lange nach erfolgter Arseneinfuhr, wenn Organe, die nach E. LUDWIG (17) das Gift am längsten zurückhalten wie Leber und Knochen<sup>(1)</sup>, schon arsenfrei geworden sind.

(1) Nach E. LUDWIG findet sich Arsen sowohl nach akuter wie chronischer Vergiftung noch relativ spät in geringer, aber deutlich nachweisbarer Menge in den *Knochen*, was auch von anderen bestätigt worden ist. Man hat hierauf die Hypothese aufgebaut, dass Kalziumarseniat das Kalziumphosphat in den Knochen substituieren könne [BROUARDEL (4)]. Da Angaben über die in den Knochen vorkommenden Mengen nicht vorliegen, habe ich bei einem 25 kgr. schweren Hunde, der über 1 1/2 Jahr Arsen

Auch bei *Menschen* sind die Haare noch recht lange Zeit nach dem Aufhören der Zufuhr arsenhaltig, wie folgende Beobachtungen zeigen.

1) L. M. Lehrerin, machte am 14. VIII. 1901 einen Selbstmordversuch und nahm 2 Messerspitzen « Rattengift ». das aus etwa gleichen Teilen Zucker und Arsenik bestand. Nach gastroenteritischen Symptomen, die etwa 8 Tage dauerten, zeigte sich eine schwere motorische und sensible Lähmung der unteren Extremitäten und der Hände, wegen deren sie vom 9. IX. 1901 bis 21. VII. 1902 in der Berner medizinischen Klinik behandelt wurde.

Am 12. XI. 1901, also 59 Tage nach der Vergiftung enthielt der Harn (1700 c.c.) eine geringe Spur Arsen. 5,3 gr. Haarspitzen (etwa 15 cm. lang) gaben einen Spiegel, dessen Gewicht za. 0,05 mgr. betrug. Am 12. VII. 1902, 11 Monate nach Einnahme des Giftes. konnte aus 4 gr. Haarspitzen ebenfalls ein starker Spiegel isoliert werden.

2) Pat. Oe. (Ichthyosis), der sich seit mehreren Jahren in der hiesigen dermatologischen Klinik aufhält, hatte seit 2 Jahren kein Arsen bekommen. Mit der Tondeuse werden 12,3 gr. Haar abgeschnitten, das bei der Untersuchung nach vorherigem mehrmaligem Auskochen mit Wasser und Alkohol einen deutlichen, aber unwägbaren *Arsenring* lieferte.

Diese Versuche haben also die an den Tierexperimenten gewonnenen Resultate von dem langen Verweilen des Arsens in den Haaren durchaus bestätigt.

Haare von Tieren, die kein Arsen bekommen hatten, erwiesen sich bei der Untersuchung als vollkommen arsenfrei. In dieser Hinsicht sind die Haare der Tiere von den Versuchen III, V und VI vor dem Beginn der Arsenzufuhr mit negativem Erfolg untersucht worden. In Bezug auf die Angaben GAUTIER's (10) wonach das « normale Arsen » ausschliesslich durch Haare, Haut etc. ausgeschieden werden soll, sind dann noch eine grössere Anzahl von Schafwollproben von verschiedenster Herkunft (Australien, Südafrika, Südamerika, Schleswig-Holstein) untersucht und arsenfrei gefunden worden. Nur eine einzige Schafwolle, die aus dem Kanton Bern stammte, enthielt Spuren; 7 gr. gaben einen unwägbaren, aber deutlichen *Arsenring*.

in steigenden Gaben erhalten hatte und zuletzt schwere chronische Vergiftungserscheinungen darbot, die getrockneten Knochen untersucht und folgende Zahlen erhalten (Gewicht der Arsenringe) :

Wirbelsäule . . . . .	218 gr.	0,4 mgr. As.
Beckenknochen . . . . .	89 gr.	0,4 » »
Extremitäten und Schulterblätter	430 gr.	0,7 » »
Rippen und Clavicula . . . . .	96 gr.	unwägbarer Ring.

Ich glaube nicht, dass diese nach so langer Arsenzufuhr — es wurden zuletzt monatelang 0,05 und 0,06  $As_2O_3$  gegeben — erhaltenen niedrigen Werte als ein Beweis für die Substitutionstheorie angesehen werden können.

Auch andere epidermoidale Gebilde (Psoriasisschuppen, Nagelsubstanz etc.) haben sich bei den Untersuchungen von SCHOLTZ und MANN arsenhaltig gezeigt. Letzterer hat z. B. in der bei Arsenhyperkeratose gebildeten Hornsubstanz Arsen gefunden und zwar 0,8 mgr. in 10 gr.

Das Arsen ist in der Haarsubstanz ausserordentlich fest gebunden und ich kann die Angabe von SCHIFF völlig bestätigen, dass durch Auskochen mit Wasser den Haaren keine Spur Arsen entzogen wird. Auch der zum Auskochen verwendete Alkohol enthielt niemals Arsen, wähen die bei dieser Behandlung von den Haaren sich abblätternden kleinen Schüppchen immer eine deutliche Arsenreaktion gaben.

Die allem Anschein nach erhebliche Affinität des Arsens zu den Keratinsubstanzen legte die Frage nahe, ob letztere aus Arsenlösungen direkt Arsen aufnehmen könnten. Es wurden verschiedene arsenfreie Schaffwollproben in Mengen von je 5 gr. mit wässrigen Lösungen von  $\text{As}_2\text{O}_3$  (1 : 1000), Natriumarsenit (1  $\text{As}_2\text{O}_3$  : 1000 und Dinatriumarsenat (2 : 1000) einen Tag lang digeriert. Die abfiltrierte Wolle wurde so lange mit destilliertem Wasser gewaschen, bis 1 Liter des Waschwassers auf 10 c.c. konzentriert weder mit Schwefelwasserstoff noch bei der GURZEIT'schen Probe eine Arsenreaktion gab. Die so behandelte Schafwolle gab nach vorheriger Zerstörung etc. im MARSH'schen Apparat in keinem Falle eine Reaktion. Daraus ist zu schliessen, dass Keratin nicht im Stande ist, aus wässrigen Arsenlösungen Arsen in fester Bindung aufzunehmen, und dass die Speicherung des Arsens in den epidermoidalen Gebilden eine vitale Funktion darstellt. Durch diese Lokalisation wird uns nicht nur die therapeutische Wirkung der Arsenpräparate bei Hautkrankheiten verständlicher, sondern vor allem auch die bei chronischen Intoxikationen oft beobachteten Hautaffektionen (Erytheme und Hyperkeratosis) und Ernährungsstörungen der Haare und Nägel. Man darf vielleicht auch an die Möglichkeit denken, dass die Arsenneuritiden auf einer Ablagerung des Giftes im Neurokeratin der peripheren Nerven beruhen.

Die Ergebnisse der mitgeteilten Untersuchungen lassen sich folgendermassen zusammenfassen :

*Die von SCHIFF und anderen festgestellte Ablagerung des Arsens in den Haaren ist eine in allen Versuchen beobachtete Erscheinung. Man findet die Haare noch arsenhaltig, wenn nach der Einnahme des Giftes Monate und Jahre verstrichen sind und die Leber und die Knochen bereits arsenfrei gefunden wurden (Versuch III, V und VI). Der Organismus entledigt sich eines Teils des Giftes durch Ablagerung in die zur Abstossung gelangenden epidermoidalen Gebilde.*

### III. Ueber die Speicherung des Arsens in der Leber und seine Bindung.

Es ist eine jetzt allgemein anerkannte Tatsache, dass die Leber dasjenige Organ ist, das wesentliche Mengen des in den Organismus eingeführten Arsens sowohl bei akuter, wie bei chronischer Vergiftung aufzuspeichern vermag. Mehrfach hat man die Ansicht geäußert, dass bei chronischer Arsenzufuhr der Arsengehalt der Leber besonders hoch sei. Wenn man indessen die bisher vorliegenden Arsenbestimmungen darauf hin ansieht, so ergeben sie keine Stütze für diese Behauptung. In nachfolgender Tabelle sind die mir bekannten Zahlen für den Arsengehalt der Leber einheitlich auf 1000 Teile des Organengewichts berechnet mit Angabe des Untersuchers zusammengestellt worden.

#### A) Arsengehalt menschlicher Lebern.

AUTOR	Zur Untersuchung verwendet	As in 1000 gr. Leber	BEMERKUNGEN
E. LUDWIG (17)	232 gr.	0,007	Selbstmord mit Kaisergrün u. Phosphor
»	1480 »	0,0338	Selbstmord mit Arsenik.
»	624 »	0,033	» » »
BERGERON, etc. (3)	?	0,014	Vergiftung mit Schweinfurter Grün.
JOHNSON und CHITTENDEN (16)	590 »	0,0615	Nach 1 1/2 Jahren exhumierte Leiche.
CHITTENDEN und SMITH (7)	1259 »	0,0457	Akute Vergiftung mit Arsenik.
»	2984 »	0,0032	Akute Vergiftung mit Schweinfurter Grün. Tod nach 24—48 St.
GUARESCHI (11)	?	0,0105	Akute Arsenvergiftung.
V. ZEYNEK (28)	1000 »	0,0595	» »

#### B) Arsengehalt von Tierlebern.

HAMBERG (12)	?	0,0103	Hund, <i>chronisch</i> vergiftet.
E. LUDWIG	270 gr.	0,084	Hund akut per os mit 2 gr. As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> vergiftet
»	370 »	0,053	» » » » » » » »
JOHNSON und CHITTENDEN	?	0,076	Hund erhielt per os in 8 T. 6,5 gr. As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> . 24 St. nach der letzten Gabe getötet.
SELMİ (24)	2760 »	0,014	Kuh erhielt 44 T. lang per os täglich 0,4—0,5 gr. As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> . Dann getötet. Methode nicht exakt.

Wenn man aus diesen Versuchen den von SELMI an der Kuh angestellten ausschaltet, bei dem die Arsenbestimmungsmethode nach eigener Angabe des Autors nicht einwandfrei war, so bleiben als chronische Vergiftungen der Versuch HAMBERG's, über den mir nähere Angaben fehlen und allenfalls derjenige von JOHNSON und CHITTENDEN, der sich aber nur über 8 Tage erstreckt und mehr als subakute Vergiftung aufzufassen ist. Beide differieren im Arsengehalt der Leber beträchtlich. Während

HAMBERG nur 0,01 Promille Arsen fand, enthielt die Leber im anderen Falle 0,076 Promille, also noch etwas weniger als LUDWIG bei dem einen akut vergifteten Hunde gefunden hat. Jedenfalls sprechen diese Zahlen nicht dafür, dass bei der chronischen Vergiftung eine stärkere Arsenanhäufung in der Leber stattfindet, als bei der akuten. Da mir daran gelegen war, für die später zu besprechenden Untersuchungen möglichst arsenreiche Lebern zu erhalten, ist zunächst geprüft worden, ob es möglich sei, durch sehr lange Arsenszufuhr den Gehalt der Leber zu steigern. Diese Versuche haben folgende Ergebnisse gehabt.

#### Versuch VII.

Junger Hund von 3,5 kgr. Gewicht erhielt vom 21. X. 1894 bis 31. I. 1896. Liquor Kal. arsenicosi von 1 mgr.  $As_2O_3$  täglich bis 25 mgr. tägl. steigend. Am 1., 9. und 24. Jan. 1896 ausserdem noch je 0,1  $As_2O_3$  subkutan. Das Gewicht betrug zuletzt 26,5 kgr. Getötet am 31. I. 1896. Lebergewicht 1005 gr. 536 gr. auf Arsen untersucht lieferten 0,0180 Ammonium-Magnesiumarsenat = 0,0071 As. Auf 1000 gr. Leber berechnet 0,0134 As.

#### Versuch VIII.

Hund von za. 15 kgr. Gewicht erhielt vom 15. XI. 1898 bis 28. VI. 1899 täglich Liquor Kal. arsenicosi von 1 mgr. bis zuletzt 60 mgr.  $As_2O_3$ . Nur vom 10—15 Juni erhielt er täglich 50 mgr.  $As_2O_3$  subkutan. Getötet am 28. VI. Leber 469 gr. Davon 241 gr. untersucht lieferten 0,0154 Ammonium-Magnesiumarsenat = 0,0057 As. 1000 T. Leber würden somit enthalten 0,0237 As.

Beide Hunde hatten zuletzt Konjunktivitis und Haarausfall.

#### Versuch IX.

Hund 9,8 kgr. schwer erhielt per os 1,5  $As_2O_3$ . Tod nach 6 Stunden. Leber, 257 gr., lieferte 0,0300 Magnesium-Ammoniumarsenat = 0,0149 Arsen, woraus sich für 1000 gr. Leber berechnet 0,0579 As.

Vers. VII.	Chronische Vergiftung in 1000 T.	Leber	0,0134	As.
» VIII.	»	»	»	»
» IX.	Akute	»	»	»

Es zeigt sich also, dass bei der akuten Vergiftung wesentlich mehr Arsen in der Leber vorhanden war. Der von mir gefundene Arsengehalt stimmt ziemlich mit den von LUDWIG, CHITTENDEN und v. ZEYNEK in Menschen- und Tierlebern beobachteten Werten überein, während meine bei der chronischen Vergiftung erhaltenen Zahlen sich der von HAMBERG beim chronisch vergifteten Hund ermittelten Arsenmenge nähern.

Die vielfach namentlich in den letzten Jahren behandelte Frage über



die Bindungsart der Arsens in den Organen ist bisher durch zwei Hypothesen zu erklären versucht worden. Beide sind, kurz gesagt, Substitutionshypothesen, d. h. sie nehmen einen Ersatz des in den Gewebsbestandteilen vorhandenen Phosphors durch Arsen an. Wir können sie kurz als Lezithin- und Nukleinhypothese bezeichnen. Einer dritten Substitutionshypothese habe ich oben beiläufig bereits bei der Besprechung des Arsengehaltes der Knochen gedacht.

#### a) DIE LEZITHINHYPOTHESE.

Bekanntlich haben CAILLOL DE PONCY und LIVON (5) die Ansicht ausgesprochen, dass das Arsen in Glycerinarsensäure übergeht und die Glycerinphosphorsäure des Lezithins im Gehirn verdrängt, so dass ein Arsenlezithin entsteht. Obwohl die Praemissen, auf die diese Annahme sich gründet, durch Versuche, namentlich von E. LUDWIG, als falsch erwiesen wurden, ist diese Hypothese später von VITALI (26) wieder aufgegriffen und anscheinend durch einen experimentellen Beweis gestützt worden. VITALI gab einem Hunde während 25 Tagen insgesamt 0,505  $\text{As}_2\text{O}_3$  und erhielt aus dem zusammenverarbeiteten Gehirn, Blut und Leber durch ein umständliches Extraktionsverfahren mit Aether eine geringe Menge einer Substanz, in der sich Arsen nachweisen liess.

Die Möglichkeit einer Bindung des Arsens als Arsenlezithin in der Leber ist an und für sich nicht unwahrscheinlich, denn der Lezithingehalt dieses Organs ist, wie ich (13) früher nachgewiesen habe, nicht unerheblich und beträgt za. 2 Proz., so dass sämtliches Arsen in dieser Verbindung aufgespeichert sein könnte. Andererseits ist aber die Existenz einer Glycerinarsensäure vorläufig noch zu beweisen, denn wie aus den Versuchen von AUGER (2), die ich völlig bestätigen kann, hervorgeht, reagieren allerdings Glycerin und Arsensäure beim Erhitzen unter Abspaltung von Wasser und Bildung von Estersäuren aufeinander und man erhält eine gelbliche fettähnliche Masse, die in Azeton und Alkohol löslich und unlöslich in Aether und Chloroform ist. Indessen zerfallen diese Estersäuren beim Zusammenbringen mit Wasser sofort in Glycerin und Arsensäure, sind also ebenso wenig beständig, wie die bereits bekannten Glycerinester der arsenigen Säure.

Zum Aufsuchen des arsenhaltigen Lezithins habe ich die möglichst fein zerkleinerte Leber mit absolutem Alkohol kalt behandelt, abfiltriert und im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet. Das alkoholische Filtrat wurde bei 50° eingedampft, der Rückstand mit der Leber vereinigt und beides unter der Luftpumpe über Schwefelsäure bis zur Gewichtskonstanz

getrocknet. Die fein zerriebene Substanz wurde im Soxhlet-Apparat mit *absolutem* Aether erschöpft und der Rückstand des aetherischen Auszugs in der oben beschriebenen Weise im MARSH'schen Apparat auf Arsen untersucht.

Die Anwendung absoluten Aethers und vollständige Trockenheit der zu extrahierenden Masse ist unbedingt erforderlich, wenn man sich nicht Irrtümern aussetzen will. Ehe ich diese Vorsichtsmassregel anwendete, erhielt ich aus dem Extrakt der Leber von akut mit Arsen vergifteten Tieren in den Regel einen starken Arsenspiegel, aus dem von chronisch vergifteten einen ganz minimalen Spiegel. Dann zeigte sich bei einem Versuch mit 100 gr. normaler Leber, der eine kleine Menge (0,02 gr.) Natriumarsenit zugefügt wurde, dass gewöhnlicher, wasserhaltiger Aether Spuren von arsenigsaurem Salz auflöst. Das aetherische Extrakt gab einen starken Arsenspiegel. Als diese Fehlerquelle erkannt war und die Anwesenheit von Wasser auf das Sorgfältigste ausgeschlossen wurde, habe ich in 4 Versuchen (2 chronische, 2 akute Vergiftungen bei Hunden und Katzen) *niemals einen Arsengehalt des Aetherextraktes* konstatieren können.

Schliesslich ist auch noch das *Gehirn* (88,5 gr.) des in Versuch VII erwähnten lange Zeit mit Arsen behandelten Hundes auf gleiche Weise untersucht worden. Auch hier war *Arsen im Aetherextrakt nicht nachweisbar*. Ich glaube, dass durch diese Versuche die Lezithinhypothese endgültig abgetan ist.

#### b) DIE NUKLEINHYPOTHESE.

In einem auf der Naturforscher-Versammlung zu München 1899 gehaltenen Vortrage (14) teilte ich mit, dass man aus der Leber eines Arsentieres durch Pepsinverdauung, Extraktion des unverdauten Rückstandes mit verdünntem Alkali und Ausfällen mit Säure eine Substanz erhalten könne, deren prozentischer Arsengehalt wesentlich höher sei, als der der ursprünglichen Leber. Ich schloss mit dem Satze: « Ob es sich hierbei um ein Arsennuklein handelt, eine Vermutung, die sehr naheliegt, oder um andere Verbindungen, sollen weitere Untersuchungen lehren. »

Wenige Monate später veröffentlichte A. GAUTIER (9) seine erste Mitteilung über das « normale Arsen » und äusserte auf Grund eines Versuches, bei dem der durch Pepsinverdauung erhaltene Rückstand von Schilddrüsen arsenhaltig gefunden wurde, während in der Lösung kein Arsen nachweisbar war, die Ansicht, dass das Arsen in den Organen in Form von Arsennukleinen enthalten sei.

SLOWTZOFF (25) fand bei Hunden, die mit kleinen Arsendosen

gefüttert worden waren, dass das Arsen in fester Bindung im Stroma der Leber enthalten ist, d. h. durch physiologische und 10 proz. Kochsalzlösung nicht extrahiert werden kann. Durch Extraktion mit 1/4 proz. Natronlauge und Fällung mit Essigsäure erhielt er einen arsenhaltigen Niederschlag, der mehrmals in Natronlauge gelöst und gefällt werden konnte, ohne dass Arsen sich abspaltete. Er kommt zu dem Schluss, dass das Arsen in den Lebernukleinen in einer sehr beständigen Verbindung enthalten ist.

Auch v. ZEYNEK (28) konnte bei Untersuchung menschlicher Arsenlebern feststellen, dass ein Teil des Arsens in sehr fester chemischer Bindung vorhanden ist und durch Pepsinchlorwasserstoffsäure nicht in Lösung gebracht wird.

Von den zahlreichen Versuchen, die ich über die Bindung des Arsens in der Leber angestellt habe, seien nur folgende angeführt.

#### Versuch X.

Hund von 8 kgr. 0,2 gr.  $As_2O_3$  subkutan. Tod nach 7 Stunden. Leber (201 gr.) zerkleinert, mit 0,3 proz. Salzsäure mehrmals ausgezogen. 500 c.c. des letzten Auszuges erwiesen sich als arsenfrei. Rückstand mit Pepsinsalzsäure verdaut. Der unverdaute Rückstand auf der Zentrifuge 3 mal mit 0,3 proz. Salzsäure, dann mit Alkohol und Aether gewaschen und mit sehr verdünntem Ammoniak ausgezogen, wobei nur wenig in Lösung geht. Der durch vorsichtigen Zusatz von verdünnter Salzsäure erhaltene flockige Niederschlag wird wiederum auf der Zentrifuge dreimal mit 0,3 proz. Salzsäure, dann mit Alkohol und Aether gewaschen und getrocknet. Schwach gelbliches Pulver von 0,1140 gr. Gewicht, lieferte einen Arsenspiegel von 0,1 mgr.  $As = 0,88$  Promille.

Der in Ammoniak unlösliche Verdauungsrückstand (2,0 gr.) enthielt 0,2 mgr.  $As = 0,1$  Promille.

Die durch die Verdauung erhaltene Lösung gab einen starken Arsenspiegel (nicht gewogen).

#### Versuch XI.

150 gr. Leber des Hundes vom Versuch VII wie eben beschrieben behandelt. Es wird 1 gr. eines fast weissen Pulvers enthalten, das einen Spiegel von 0,2 mgr.  $As$  liefert = 0,2 Promille.

#### Versuch XII.

180gr. Leber desselben Hundes, die vorher zur Lezithinbestimmung mit Alkohol und Aether behandelt war, werden als staubfeines Pulver in 1/2 Liter Wasser suspendiert und nach Zusatz von 10 gr. NaOH, das in 20 c.c. Wasser gelöst war, 10 Min. kräftig gerührt. Nach Zusatz von Essigsäure bis zur sauren Reaktion wird filtriert, Salzsäure bis zur bleibenden Trübung und noch soviel Salzsäure hinzugefügt, dass der Gehalt 0,3 Proz. betrug. Auf Zusatz von salzsäurehaltigem Alkohol geht die Fällung in Flocken zusammen, wird filtriert, mit salzsäurehaltigem Alkohol und Aether gewaschen

und im Vakuum getrocknet. Hellbräunliches Pulver, 0,5 gr. liefern 0,0041 gr. Ammonium-Magnesiumarsenat = 0,0016 As = 3,2 Promille.

### Versuch XIII.

228 gr. Leber des Hundes vom Versuch VIII wie in Versuch X behandelt, lieferten 0,3837 gr. eines wenig gefärbten Pulvers, aus dem ein Arsenspiegel von 0,1 mgr. erhalten wurde = 0,23 Promille. Der in Ammoniak unlösliche Rückstand lieferte einen unwäg- baren Spiegel.

Diese Versuche zeigen übereinstimmend, dass man durch die Methode der Nukleindarstellung oder durch ALTMANN'S Verfahren der Nukleinsäure- gewinnung (Versuch XII) aus Lebern von akut und chronisch vergifteten Tieren Substanzen von relativ beträchtlichem Arsengehalt erhalten kann. Wenn wir die gefundenen Werte mit den in den Lebern vorhandenen Arsenmengen vergleichen :

Versuch	As in der Leber Promille	Arsengehalt der isolierten Substanz Promille
XI.	0,0134	0,2
XII.	0,0134	3,2
XIII.	0,0237	0,23

so ergibt sich, dass der Arsengehalt der « Nukleinsubstanzen » *um mindestens das Zehnfache grösser* ist als der der ursprünglichen Leber. Das Gleiche ergibt sich auch für den akut vergifteten Hund, wenn wir den höchsten bisher in einer Hundeleber gefundenen Arsengehalt von 0,084 Promille (LUDWIG) zu Grunde legen.

Dass indessen nicht alles Arsen, das durch Extraktion mit verdünnter Salzsäure der Leber entzogen werden kann, auf diese Weise zu gewinnen ist, lehrt die in Versuch X und auch anderweitig gemachte Beobachtung, dass das durch die Pepsinverdauung erhaltene Albumosengemisch mehr oder weniger starke Arsenreaktion giebt. Eine ganz gleiche Angabe hat v. ZEYNEK gemacht.

Ist in den bei der Pepsinsalzsäureverdauung resultierenden Nukleinen das Arsen wirklich so festgebunden, dass man annehmen könnte, es habe den Nukleinphosphor teilweise ersetzt? Bei den Versuchen, die ich mit Wiederauflösen von Nukleinniederschlägen und erneutem Ausfällen gemacht hatte, erwies sich das Filtrat und Waschwasser des Niederschlags stets arsenhaltig, wenn auch die Hauptmenge des Arsens anscheinend im Niederschlag blieb. Als dann SLOWTZOFF auf Grund seiner Versuche behauptete, dass die arsenhaltigen Nukleine sehr beständige Verbindungen seien, die durch ganz verdünnte Alkalien und Säuren nicht zersetzt würden, habe ich folgenden Versuch angestellt, bei dem seine Methode benutzt wurde.

**Versuch XIV.**

Hund (6,59 kgr.) erhielt 4 Tage lang 0,03  $\text{As}_2\text{O}_3$  per os. 48 Stunden nach der letzten Gabe wurde er getötet. Leber mit physiolog. Kochsalzlösung durchspült, zerkleinert und der Brei zuerst mit 0,75 proz., dann mit 10 proz. Kochsalzlösung erschöpft. Der Rückstand wird mit 1/2 proz. Natronlauge ausgezogen, die Lösung mit Essigsäure gefällt und der Niederschlag auf der Zentrifuge dreimal mit 0,5 proz. Essigsäure gewaschen. Dann wird der Niederschlag wieder in 1/2 proz. Natronlauge gelöst und die gleiche Behandlung wiederholt.

Filtrat und Waschessigsäure (200 c.c.) enthielten 0,05 mgr. Arsen.

Der Niederschlag (Nukleoproteid) gab einen Spiegel von 0,2 mgr. Arsen.

Dieser Versuch zeigte in Uebereinstimmung mit meinen früheren Beobachtungen, *dass das Arsen in den isolierten Eiweiskörpern der Leber keineswegs festgebunden ist, sondern, dass ein Teil beim Wiederauflösen und Fällen in Lösung bleibt.* Wenn nun, wie GAUTIER annimmt, das Arsen als Arsennuklein in den Organen fixiert wird, d. h. den Phosphor des Nukleins ersetzt, was durch diese Beobachtung zunächst nicht widerlegt ist, so könnte eine solche Substitution nur eine vitale Funktion der Leberzellen sein. Es war also zu prüfen, wie die toten Gewebe dem Arsen gegenüber sich verhielten.

**Versuch XV.**

70 gr. Kaninchenleberbrei wird mit 0,01  $\text{As}_2\text{O}_3$  (als Natriumarsenit) und 50 c.c. 0,7 proz. Kochsalzlösung 6 Stunden im Thermostaten gelassen, dann abgepresst, mehrmals mit Kochsalzlösung gewaschen und mit Pepsinchlorwasserstoffsäure verdaut. Der ungelöste Rückstand wird auf der Zentrifuge dreimal mit 0,3 proz. Salzsäure gewaschen und weiter wie in Versuch X behandelt. 0,1 gr. getrocknetes gelblichweisses Nuklein giebt einen Arsenspiegel von 0,4 mgr. = 4 Promille.

**Versuch XVI.**

375 gr. Schafsleber mit 0,05  $\text{As}_2\text{O}_3$  als Natriumarsenit und 500 c.c. 0,7 proz. Kochsalzlösung 8 St. im Thermostaten belassen, abgepresst und wie in Versuch XIV behandelt. Der Niederschlag wurde zweimal in 0,5 proz. Natronlauge gelöst und gefällt, dann mit Alkohol und Aether gewaschen und getrocknet. 1 gr. des weissen Pulvers lieferte einen Spiegel von 0,3 mgr. Arsen = 0,03 Promille.

Diese Versuche zeigen uns, *dass die Bindung des Arsens an gewisse Eiweissstoffe auch im toten Lebergewebe stattfindet,* und mir scheint dieses Verhalten ein schwerwiegendes Argument gegen die Annahme von Arsen-nukleinen d. h. gegen die Substitutionstheorie zu sein.

Will man auf Grund der gefundenen Tatsachen eine Erklärung der Arsenbindung in der Leber versuchen, so kann man höchstens von

Adsorption des Arsens durch die Lebereiweisskörper sprechen oder von « mechanischer Affinität » (OSTWALD), also von jener Art von chemischer Verwandtschaft, die gerade bei kolloiden Stoffen eine biologisch wichtige Rolle spielt. Es lässt sich dann weiter aus den vorstehenden Versuchen schliessen, dass gewisse Bestandteile der Leberzellen, die sich wie Nukleoproteide verhalten, mit einem besonderen « Selektionsvermögen » (K. SPIRO) für Arsenoxyde begabt sind. Ich kann hinzu fügen, dass analogen Versuchen zufolge die Speicherung des Arsens in der Niere sich auf gleiche Weise erklären lässt.

### Literaturverzeichnis.

1. ABEL : *Ueber den Nachweis von Arsen auf biologischem Wege*. Münch. med. Wochenschr., 1899, p. 682. Vgl. auch ABEL und BUTTENBERG : Zeitschr. f. Hyg., XXXII, 449.
2. AUGER : *Ueber Glyceroarsensäure*. Chem. Centralbl., 1902, I, 522.
3. BERGERON, DELENS und L'HÔTE : Ann. d'hygiène publ., 3. Ser., III, 23. Zit. nach LUDWIG.
4. BROUARDEL et POUCHET : *De l'intoxication arsénicale, aiguë et chronique*. Bull. de l'acad. de méd., 3. sér., XXI, 915, 1889.
5. CAILLOL DE PONCY et LIVON : *Recherches sur la localisation de l'arsenic dans le cerveau*. Journ. de pharm. et chim., XXX, 344, 1879.
6. CASPAR-LIMAN : Handbuch der gerichtlichen Medizin, 8. Aufl., 2. Bd., p. 398, 1889.
7. CHITTENDEN and SMITH : *Absorption of arsenic by the brain*. Stud. from the labor. of physiol. chemistry of Yale College, 1884-85, 141.
8. DEARDEN and KNECHT : *The elimination of arsenic through the hair and its relation to arsenical poisoning*. Lancet, 4. May 1901.
9. GAUTIER : *Sur l'existence normale d'arsenic chez les animaux et sa localisation dans certains organes*. Compt. rend. CXXIX, 929, Dez., 1899.
10. GAUTIER : *Localisation, élimination et origines de l'arsenic chez les animaux*. Compt. rend. CXXX, 284. 1900, CXXXV, 833, 1902.
11. GUARESCHI : *Localizzazione dell'arsenico nell'organismo in un caso di avvelenamento*. Riv. di Chim. med. I, 17. Zit. nach Jahresber. für Tierchemie, 1883, 94.
12. HAMBERG : The chemist and druggist, XXI, 381, 1879. Zit. bei H. SCHULZ, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., XIII, 258.
13. HEFFTER : *Das Lecithin in der Leber und sein Verhalten bei der Phosphorvergiftung*. Arch. f. exp. Path. u. Pharm., XXVIII, 17, 1890.

14. HEFFTER : *Das Verhalten des Arsens im Organismus*. Verhandl. d. Ges. deutscher Naturf. u. Aerzte. München, 1899, II, 50.
15. HEFFTER : *Die Ausscheidung körperfremder Substanzen im Harn. 1. Teil: Anorgan. Verbindungen*. *Ergeb. der Physiol.* 2. Jahrg 1. Abt. p. 95, 1903.
16. JOHNSON und CHITTENDEN : *Ueber die Verteilung des Arseniks im menschlichen Körper in einem Fall von Arsenikvergiftung*. Jahresber. f. Tierchemie X, 152, 1880.
17. LUDWIG, E. : *Ueber die Verteilung des Arsens im tierischen Organismus nach Einverleibung von arseniger Säure*. Wien. med. Jahrb., 1880, Sep.-Abdr.
18. MANN, DIXON : Discussion zu : REYNOLDS, *An account of the epidemic outbreak fo arsenical poisoning occurring in beerdrinkers in the North of England and the Midland counties in 1900*. Med.-Chirurg. transact., LXXXIV, 434, 1901.
19. POLENKE : *Ueber eine schnell auszuführende quantitative Bestimmung des Arsens*. Arb. a. d. Kaiserl. Ges.-Amt, V, 357. Ref. Chem. Centralbl., 1889, II, 58.
20. SCHERBATSCHJEFF : *Ueber die Dauer der Ausscheidung des Arsens in gerichtlich-chemischer Beziehung*. Viertelj. f. ger. Med. 3. Folge, XIX, 233, 1900.
21. E. SCHIFF : *Ueber die Ablagerung von Arsen in den Haaren*. Chem. Centralbl. 1898, II, 372.
22. SCHOLTZ : *Ueber den Nachweis von Arsen auf biologischem Wege in den Hautschuppen, Haaren, Schweiß und Urin*. Berl. klin. Wochenschr., 1899, N<sup>o</sup> 42, Sonderabdr.
23. SELMI : *Chemische Toxikologie des Arseniks*. Ber. d. d. chem. Ges., XIV, 128, 1881.
24. SELMI : *Tolleranza degli animali domestici per l'arsenico e sua distribuzione nell'organismo* Riv. di Chim. med., I, 321. Zit. nach Jahresber. f. Tierchemie, 1883, 95.
25. SLOWTZOFF : *Ueber die Bindung des Quecksilbers und Arsens durch die Leber*. HOFMEISTER's Beiträge, I, 281, 1902
26. VITALI : *Beitrag zum Studium der Umwandlung der arsenigen Säure im Organismus*. Pharmaz. Zeitung, 1893, p. 331, nach L'OROSI, XVI. 73.
27. WELANDER und ALMKVIST : *Ueber die Behandlung der Psoriasis mit intravenösen Arseninjektionen*. Nord. med. Ark., 1900, N<sup>o</sup> 21 (S.-A.).
28. v. ZEYNEK : *Ueber die Bindung des von der menschlichen Leber nach Arseneinnahme festgehaltenen Arsens*. Centralbl. f. Physiol., XV, 405, 1901.





AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTE IN WIEN.

## Beitrag zur Kenntnis der Diphtherie-Vergiftung.

VON

HANS MEYER.

Die hier vorliegenden Mitteilungen enthalten die Resultate von orientierenden Versuchen, die ich in Gemeinschaft mit Dr RANSOM vor längerer Zeit über das Zustandekommen der diphtherischen Lähmung angestellt habe. Die Versuche schlossen sich aus naheliegenden Gründen an unsere Versuche über Tetanusvergiftung an.

Bekanntlich treten die diphtherischen Lähmungen sowohl bei der Diphtherie des Menschen wie bei der Diphtherie-Infektion oder auch bei der reinen Intoxikation von Tieren immer erst nach wochenlanger Inkubation auf, wenn die primären akut febrilen Symptome längst abgelaufen sind. Die letzteren können bei Anwendung sehr kleiner Giftmengen oder abgeschwächter Gifte auch ganz fehlen, oder unmerklich bleiben, während die Paresen sich hinterher doch noch einstellen und auch durch die inzwischen eingeleitete Antitoxinbehandlung nicht beeinflusst zu werden scheinen. Die diphtherischen Lähmungen betreffen in der Regel entweder allein oder doch am stärksten die der Infektionsstelle oder Intoxikationsstelle zunächst gelegenen Muskeln, tragen also einen lokalen Charakter und weisen darin eine unverkennbare Analogie auf mit dem lokalen Starrkrampf bei der Tetanusvergiftung; und ebenso wie unter gewissen Umständen der Starrkrampf nicht der Impfstelle entsprechend lokal, sondern in entfernt gelegenen Bezirken auftreten kann, so ist auch unter besonderen Bedingungen im Tierexperimente die Diphtherie-Paralyse nicht ausgeschlossen lokal; wie denn auch bei menschlichen Erkrankungen

mitunter fern von der Erkrankungsstelle gelegene motorische und auch sensible Nervengebiete (Augen, Extremitäten, Zwerchfell) von der postdiphtherischen Lähmung betroffen werden. Dies gab uns Veranlassung zu untersuchen, ob dem insoweit gleichsinnigen Verhalten der Diphtherie- und Tetanusvergiftung auch analoge Ursachen zugrunde liegen, ob insbesondere auch für das Diphtherietoxin eine Aufnahme und Wanderung in den peripheren Nerven sich experimentell nachweisen liesse, wie es auf Grund klinischer Beobachtungen bereits für wahrscheinlich angenommen worden ist. (Vgl. namentlich die eingedungte Analyse der Lähmungserscheinungen von HANSEMANN)<sup>(1)</sup>.

Zunächst kam es uns darauf an festzustellen, ob das Diphtherietoxin nach der Injektion in einen peripheren Nerven imstande ist, schneller und direkter als bei der gewöhnlichen Vergiftung eine Lähmung herbeizuführen; ob diese Lähmung den Nerven selbst oder seine medullären Zentren betrifft, und ob das Gift dem Nerven entlang zu den Zentren wandert und sie angreift oder sie auf dem Wege der Blut- und Lymphbahn erreicht. Wir bedienten uns eines Diphtherie-Trockengiftes von dem nach übereinstimmenden Versuchen 1/50 mgr. die sicher wirkende tödliche Minimaldosis für Meerschweinchen von 250 gr. bildet. Von diesem Gifte wurden jeweils frisch bereitete 10 % oder 1 % Lösungen zu den Injektionen benützt.

Um überflüssige Wiederholungen zu vermeiden, sollen hier von unseren ziemlich zahlreichen Versuchen nur einige wenige mitgeteilt werden, die mir genügende Beweiskraft zu haben scheinen.

#### Versuch 1.

24.5.01. Katze von 2700 gr., Aethernarkose.

12 h., 0,08 c.c. Diphtheriegiftlösung in den linken N. ischiadicus injiziert. Die Injektionsmenge wurde über 2 Nervenstränge verteilt. = 1000000 + M. = 37 + M pro gr. Körpergewicht.

25.5.01. Morgens: keine deutlichen Erscheinungen.

6 h. abend. Das linke Hinterbein fast total gelähmt, wird nachgeschleppt. Keine Schwellung an der Wunde.

26.5.01. Beide Hinterbeine total gelähmt. Tier krank; abends tot.

Sektionsbericht: Die Wunde im linken Hinterbein ist trocken, keine Eiterung, kein Zeichen von Entzündung im Gewebe mit Ausnahme einer linsengrossen stark geröteten Drüse am peripheren Ende der Wunde. Der Nerv selbst ist stark gerötet

(1) « Ausgedehnte Lähmungen nach der Diphtherie, an sich selbst beobachtet ». Virchow's Archiv., Bd. 115, 1889.

sowohl unterhalb wie oberhalb der Injektionsstelle; Die Reizerscheinungen reichen bis zum Rückenmark und zwar in beiden Wurzeln, in deren Nahe das Rückenmark selbst etwas rötlich ist. Der rechte Ischiadikus sieht normal aus. Leber stark verfettet, sonst nichts Abnormes.

Der Zeitpunkt, zu welchem die ersten Lähmungserscheinungen auftraten, ist nicht beobachtet worden, aber jedenfalls hatte sich innerhalb 30 Stunden eine vollständige Paralyse des injizierten Beines eingestellt, welche sich später auf das *andere* Hinterbein erstreckte. Der Versuch zeigt, dass die intraneurale Injektion von Diphtherietoxin eine ausgesprochene lokale Lähmung herbeiführen kann, und zwar nach einer so kurzen Zeit, wie man sie nach subkutaner Vergiftung *niemals* beobachten kann. Ferner dass die Lähmung abgesehen von der Schädigung des Nerven an der Injektionsstelle aller Wahrscheinlichkeit nach zentral d. h. *im Rückenmark* angreift, da auch das andere Hinterbein am 3. Tage völlig gelähmt ward, während die übrige Körpermuskulatur der Katze zunächst verschont blieb. Die nächstliegende Deutung ist, dass das Gift den injizierten Nerven entlang zu den Rückenmarkszentren aufsteigt und sich hier weiter verbreitend zuallererst die nächstbenachbarten motorischen Zentren ergreift, also sich ähnlich verhält wie das Tetanusgift; dass es sich im übrigen aber durch die Blut- und Lymphzirkulation im Körper verbreitet und je nach Umständen Schädigungen in verschiedenen Organen, namentlich der Leber, dem Herz, den Nebennieren u. s. w. verursacht.

Bei der Anwendung sehr geringer Giftmengen bleibt die schädigende Wirkung des Giftes, wie es scheint, auf die Applikationsstelle beschränkt, wofür der folgende Versuch ein Beispiel gibt.

### Versuch 2.

28.5.01. Katze von 3000 gr., Aethernarkose.

12 h., 0,08 c.c. 10fach verdünnte Diphtheriegiftlösung über 2 Stränge des linken N. ischiadicus verteilt. = 10000 + M. pro = 3,3 + M. pro 1 gr. Körpergewicht.

8 h. Abends. Die Katze kann sich frei bewegen, keine Lähmung.

29.5.01. 9 h. Temp. 40°8, krank; Harn enthält Eiweiss.

6 h. Abends. Temp. 40°7. Wenig verändert. Die bereits eingetretene Paralyse erstreckt sich vom Knie abwärts auf den Unterschenkel, der sowohl *motorisch* wie *sensibel* völlig gelähmt erscheint.

30.5.01. Temp. 40°0: nicht mehr so krank, sonst unverändert.

6 h. 35'. Temp. 39°6, fängt an zu fressen.

31.5.01. Temp. 39°7. Keine Veränderung.

Abends. Temp. 38°7.

- 4.6.01. Munter, frisst gut. *Die Lähmung besteht unverändert fort.* Die Katze wurde ätherisiert und die Wunde aufgeschnitten. Alles war fest geheilt. Um dem N. ischiadicus herum u. in der Muskelspalte ziemlich viel fibrinöses Exsudat. Der Nerv selbst war in eine Art Scheide eingeschlossen. Es gelang nicht, bei Applikation der Elektroden den Nerven zu erregen.
- 26.6.01. Motorische Lähmung unverändert. Sensibilität kehrt zurück.
- 13.6.01. Noch ebenso.

Die Katze hatte ungefähr 1,10 der Giftdosis erhalten, welche bei der ersten war angewendet worden, und demgemäss waren auch die Lähmungserscheinungen wesentlich geringer. Es entstand nur eine motorische und sensible Paralyse des Beines unterhalb der Injektionsstelle, am 14. Tage war die sensible Lähmung fast geschwunden.

Wie bei der Untersuchung über die Tetanus-Vergiftung suchten wir auch hier den Transport des Giftes auf dem Wege der Blut- und Lymphbahn durch gleichzeitige Applikation von Antitoxinen zu verhindern, um dadurch einen etwa bestehenden Transport im Nerven sicherzustellen. In dem einen der hier mitzuteilenden Versuche brachten wir das Antitoxin in die für die Diphtherie-Injektion vorbereitete Wunde, was im Allgemeinen zur Immunisierung eines Tieres genügt, bei dem andern Versuche injizierten wir das Antitoxin direkt in die Blutbahn.

### Versuch 8.

- 4.6.01. Katze von 3300 gr., Aethernarkose.  
 4 h. 10'. 0,08 c.c. Diphterielösung in den linken N. ischiadicus = 100000 + M. = za. 30 + M. pro 1 gr. Gleich darauf wurde die Wunde mit reichlichen Mengen hochwertigen Antitoxins ausgespült.  
 7 h. abends. Temp. 40°. Keine Lähmung.
- 5.6.01. Der linke Hinterfuss ist etwas lahm u. unempfindlich.
- 6.6.01. Der linke Hinterfuss ist deutlich lahm.
- 8.6.01. Das linke Tibiotarsalgelenk und der Fuss sind motorisch und sensibel gelähmt, die Katze geht auf 3 Beinen. Schwanz beweglich und empfindlich.
- 12.6.01. Die Lähmung der motorischen und sensiblen Nerven besteht unverändert fort, aber auch das rechte Hinterbein scheint jetzt etwas schwach und unbeholfen zu sein.
- 23.6.01. Unverändert.
- 25.6.01. Das linke Hinterbein unverändert. Die Katze scheint etwas unwohl, sie bewegt sich ungern und wie wenn das ganze Hinterteil paretisch wäre.
- 30.6.01. Die Katze hat sich erholt, aber die Schwäche hinten ist deutlicher geworden. das *rechte* Hinterbein wird ungeschickt bewegt und knickt oft beim Gehen zusammen.
- 2.7.01. Beim Versuch zu gehen versagt das *rechte* Bein u. das Tier fällt, wenn es sich schnell umdrehen will, um. Es kann nicht frei stehen, sondern lehnt sich an irgend einen festen Gegenstand an. Sensibilität normal mit Ausnahme des linken Hinterbeines.

- 3.7.01. Das rechte Hinterbein wird beim Gehen nicht benützt. Die Katze zieht es in die Höhe und stützt sich, so gut es geht, mit dem lahmen linken Bein, oder sie fällt um. Das rechte Hinterbein ist so empfindlich, dass leise Berührung Schmerzäusserung hervorruft.
- 7.7.01. Die Katze kann sich kaum erheben, das Stehen ist nur möglich, wenn sie sich an etwas anlehnt. Ueberempfindlichkeit des rechten Hinterbeines dauert fort. Munter, frisst gut.
- 12.7.01. Rechtes Hinterbein besser.
- 14.7.01. Kann das rechte Hinterbein wieder benützen, erholt sich. Ausser Versuch.

Obwohl in diesem Versuche infolge der präventiven Antitoxinbehandlung eine allgemeine Vergiftung ausblieb, und das Tier sich erholte, trat doch auch hier eine Lähmung nicht nur des Nervus ischiadicus im injizierten Beine ein, sondern, wenn auch erst viel später, eine starke Parese in der *korrespondierenden* Extremität. Schon dieser Versuch macht es sehr wahrscheinlich, dass das Gift zu den Rückenmarkszentren des sekundär gelähmten Beines nicht auf dem Wege der Blutbahn hat gelangen können. Noch schlagender geht dies aus folgendem Versuche 4 hervor.

#### Versuch 4.

- 28.5.01. Katze von 2800 gr., Aethernarkose.  
12 h. 53', 0,08 c.c. Diphtheriegiftlösung in 2 Stränge des rechten N. ischiadicus verteilt. = 100000 + M. = za. 35 + M. pro 1 gr. Körpergewicht.  
8 h. Die Katze bewegt sich frei umher.
- 29.5.01. Morgens. Temp. 39°9. Das rechte Hinterbein etwas lahm.  
6 h. Abends. Temp. 39°9.
- 30.5.01. Morgens. Die Lähmung des rechten Hinterbeines ist deutlicher und die Empfindlichkeit desselben herabgesetzt.  
Abends. Temp. 39°7. Das Tier ist munter und frisst.
- 31.5.01. Morgens. Temp. 39°6. Das rechte Hinterbein unterhalb des Knies ist gelähmt und unempfindlich. Katze munter, frisst, Wunde heilt.  
Abends. Temp. 38°8.
- 1.6.01. *Der Schwanz* ist fast bis zur Wurzel unempfindlich, sonst wenig Veränderung.
- 2.6.01. Das *rechte* Hinterbein ist noch lahm, die Lähmung wird deutlicher, wenn die Katze sich durch Umherlaufen ermüdet. Auch das *linke* Hinterbein ist schwach. Die Reflexe sind im rechten Hinterbein erloschen, im linken nicht. Schmerzempfindlichkeit im rechten Hinterbein stark herabgesetzt, im linken ungefähr normal. *Schwanz bis fast an die Wurzel ganz unempfindlich und unbeweglich*, nur die Wurzel wird bewegt, der übrige Teil hängt regungslos herab.
- 3.6.01. Keine wesentliche Veränderung.
- 6.6.01. Katze scheint sich zu erholen.
- 12.6.01. Das rechte Hinterbein ist noch lahm und unempfindlich. Der grösste Teil des Schwanzes gleichfalls. Das *linke* Hinterbein ist jetzt *fast ebenso lahm als das rechte*, aber die Schmerzempfindlichkeit ist nur etwas geringer als normal.

13.6.01. N. Der Zustand ist schlechter geworden, die Lähmung erstreckt sich auf die *Vorderbeine*.

Abends. Die Katze kann weder gehen noch stehen.

14.6.01. Tot gefunden.

Sektionsbericht: Die Wunde am Bein ist glatt geheilt. Der operierte Nerv ist von etwas käsigem Material umgeben, sieht aber normal aus.

Trotz der enormen Dosis von Antitoxin, dessen Wirkungswert gegenüber dem Diphtheriegifte von uns durch zahlreiche Kontrollversuche war festgestellt worden, und obwohl das Antitoxin 1/2 Stunde vor der Injektion des Giftes intravenös dem Tiere beigebracht worden war, trat eine im Rückenmark sich langsam ausbreitende Lähmung ein, durch die zunächst der Schwanz, dann das dem operierten korrespondierende Hinterbein und schliesslich auch die vorderen Extremitäten und die Atemmuskulatur ergriffen wurden. Die Giftdosis an sich war gross genug, wie das Beispiel des 1. Versuches schon zeigt, die Katze im Laufe von 1-3 Tagen zu töten. Dass diese akut letale Wirkung ausblieb, beweist mit, dass das in die Blutbahn übergegangene Toxin von dem Antitoxin unschädlich gemacht worden. Danach scheint der Schluss zwingend, dass das ins Innere des Nerven injizierte Gift in seiner Axenzylinder-Bahn das Zentralnervensystem erreicht hat, unzugänglich für das *Antitoxin*, das, wie es scheint, *ebenso wenig wie das Tetanusantitoxin in die innere Nervenbahn einzudringen vermag*.

Bei unseren Tetanusversuchen hatten wir die Beobachtung gemacht, dass nach Injektion des Giftes in das *Rückenmark* die Inkubationszeit wesentlich abgekürzt wurde. Wir haben die gleichen Versuche auch mit Diphtherietoxin angestellt.

#### Versuch 6.

30.5.01. Katze von 1800 gr., Aethernarkose. Rückenmark zwischen dem 2 u. 3. Lendenwirbel frei gelegt u. um 10 h. 30', 0,02 c.c. 10fach verdünnte Diphtheriegiftlösung in die Substanz des Rückenmarks injiziert = 25000 + M. = za. 14 + M pro 1 k gr. Körpergewicht.

11 h. 45'. Temp. 37°9.

6 h. 30'. Temp. 41°1, sieht krank aus, keine deutlich erkennbare Lähmung.

31.5.01. 8 h. V. Temp. 41°0. Das rechte Hinterbein ist fast völlig lahm, das linke schwach.

Die Katze schleppt das rechte Bein nach und kann sich nur wenig mit dem linken helfen. Empfindlichkeit etwas herabgesetzt. Schwanz total gelähmt und unempfindlich. Wunde trocken.

5. h. N. Auch das linke Hinterbein ist jetzt fast völlig gelähmt. Die Katze schleppt die beiden Hinterbeine nach, und der Schwanz ist unbeweglich. Die gelähmten Teile sind auch unempfindlich. Reizt man die untersten

Lendenwurzeln mit dem elektrischen Strome, so entsteht ein ausgeprägter Tetanus beider Hinterbeine anscheinend ohne Schmerzempfindung.

6 h. Temp. 39°5.

1.6.01. 8 h. Temp. 36°. Das ganze Hinterteil der Katze ist motorisch und sensibel gelähmt.

6 h. Nachm, Temp. 36°5.

2.6.01. 8 h. Temp. 34°5. Wie gestern. Vorn keine Lähmung und keine Unempfindlichkeit.

3.6.01. Tot gefunden.

Sektionsbericht : Die Wunde ist trocken und im Heilen begriffen. Das Rückenmark oberhalb und unterhalb der Injektionsstelle stark gerötet. Die Rötung reicht unten bis zu den grossen Nerven des Schwanzes, oben etwa zum 4. Dorsalwirbel. In der unmittelbaren Nähe des Einstiches sind die Spinalganglien auch stark gerötet. Die Stämme der beiden Nn. ischiadici zeigen nichts Auffälliges. Leber fettig degeneriert, andere Organe normal.

Trotz der sehr kleinen Menge Gift, die injiziert worden, hatte sich bereits innerhalb 24 Stunden eine schwere Lähmung des rechten Hinterbeines und des Schwanzes entwickelt, und einige Stunden darauf waren beide Hinterbeine oder vielmehr das ganze Hinterteil der Katze motorisch und sensibel gelähmt.

#### Versuch 7.

5.7.01. Katze von 3000 gr., Aethernarkose. Rückenmark zwischen dem 4. u. 5. Lendenwirbel freigelegt und um.

9 h. 45' V. 0,04 c.c. Diphtheriegiftlösung in die Substanz des Rückenmarks nach dem Schwanz zu injiziert = 50000 + M. = za. 16 + M. pro 1 gr. Körpergewicht.

3 h. N. sieht etwas krank aus, kann sich jedoch noch frei bewegen.

6 h. 30', krank. Temp. 41°7. Keine deutliche Lähmung.

9 h. abend, krank; die *Hinterbeine* und *der Schwanz* sind *lahm* und *insensibel*. Die Vorderbeine kann die Katze gut benutzen, sie schleppt sich damit umher.

11 h. Wenig Veränderung.

6.7.01. 8 h. V. Temp. 36°5. Die Katze liegt auf der Seite und kann sich nicht von der Stelle bewegen. Die Hinterbeine und der Schwanz sind völlig lahm und insensibel; die Vorderbeine sehr schwach, aber schmerzempfindlich. Keine Stimme.

7.7.01. 9 h. V. Die Katze liegt wie gestern. Vorderbeine und Kopf beweglich und empfindlich. Hinterbeine und Schwanz wie gestern.

7 h. N. Wenig Veränderung.

8.7.01. Tot gefunden.

Aus diesen hier in Kürze mitgeteilten Versuchen scheint mir mit grosser Wahrscheinlichkeit hervorzugehen, dass, der eingangs geäusserten Vermutung entsprechend, das Diphtheriegift auf dem Wege der Nerven d. i. der Axenzylinder und zwar auch ohne Beteiligung der Blut- und

Lymphbahn zum Zentralnervensystem gelangen kann und dass das Antitoxin es auf diesem Wege nicht erreicht analog dem Verhalten des Tetanusantitoxins. Ob indessen das Gift zu dem Zentralnervensystem ausserdem auch auf dem Wege der Blutbahn gelangen kann, haben wir durch unsere Versuche nicht ausschliessen können : die allgemeinen, das Herz und andere lebenswichtige Organe betreffenden Giftwirkungen des Diphtherietoxins lassen eine so weitgehende Analyse, wie sie uns bei der Tetanus-Vergiftung gelungen, nicht leicht ausführen. Es geben daher unsere Versuche nur eine unvollständige Beantwortung der aufgeworfenen Frage und können mithin nur als ein vorläufiger Beitrag zu ihrer Lösung betrachtet werden. Indessen glaubte ich dieselben um so eher veröffentlichen zu sollen, als sie zugleich eine Bestätigung mehrerer wesentlicher Resultate der inzwischen erschienenen Arbeit von ALFREDO VILLA geben (1), insofern aber auch eine wesentliche *Vervollständigung* und *Erweiterung* derselben, als es uns gelungen ist, trotz der Antitoxinbehandlung vom Nerven aus schwere und sogar tödtliche Vergiftungen herbeizuführen und dadurch den Gifttransport im *Nerven selbst* zu beweisen.

*Wien, im Juli 1905.*

---

(1) ALFREDO VILLA : *Delle condizioni del sistema nervoso nella infezione difterica*. Mortara, Vigevano, 1903.



## Sulla azione farmacologica dell'ossido di carbonio

DI

PIERO GIACOSA.

Nello studio di un farmaco si può facilmente cadere nell'errore di considerare come essenziali e determinanti dell'azione alcune modificazioni che il farmaco induce nei tessuti o che vi subisce, soprattutto se esse possono prestarsi ad una interpretazione plausibile dell'azione stessa.

È talora anche accaduto che sulla scorta di ragionamenti viziati da questo errore si siano sperimentati dei farmaci nuovi, e che essi abbiano costituito un vero acquisto per la terapia, benchè il loro modo di agire dipenda da altre cause che non siano quelle che si sono invocate per farli adottare. In parecchi casi l'errore della ipotesi primitiva fondata su false presunzioni è stato facilmente riconosciuto; in altri esse si mantengono ancora ed anzi coll'andar degli anni vanno acquistando un certo carattere dommatico, al quale conferisce il successivo passare dall'uno all'altro trattato che gli costituisce come una successione di consacrazioni, mentre in realtà non è se non la cieca accettazione d'una dottrina che non si discute.

L'esempio più tipico, a parer mio, di questo perpetuarsi di un errore ci è dato dalla dottrina dell'azione farmacologica dell'ossido di carbonio, considerato come veleno che agisce per sottrazione dell'ossigeno del sangue, la quale venne la prima volta e con molta autorità di argomenti e apparenza di verità formulata da C. BERNARD. Era così chiara e così sufficiente la dimostrazione di una intossicazione risultante dal cessare

della funzione respiratoria del sangue, che non si cercò altro e che le voci elevatesi qua e là che attribuivano all'ossido di carbonio una velenosità specifica affatto indipendente dal suo modo di agire sulla emoglobina furono soffocate sotto il coro dei credenti nel dogma classico.

Non ho duopo di ricordare qui i fatti noti a tutti i farmacologi, sulla affinità dell'ossido di carbonio per l'emoglobina considerata in relazione con quella dell'ossigeno, sulla stabilità del composto che si forma, sulla relazione che vi è fra la quantità di carbossemoglobina circolante nel sangue e il decorso dei sintomi dell'avvelenamento. Dal complesso di tutti questi fattori, che sono ben studiati e accertati in ogni particolare si può assorgere ad una spiegazione dell'azione tossica che appare più che sufficiente e che può dispensare dal ricorrere ad un'altra. Senonchè questo modo di ragionare che nella pratica corrente o in materia giudiziaria può reputarsi corretto e plausibile, non ha valore in scienza dove incombe di cercare le verità vera, non la causa sufficiente. Può benissimo avverarsi il caso in cui vi sia una concordanza, un parallelismo così stretto fra due ordini di fatti, da farli ritenere come legati fra di loro da una relazione causale, mentre il nesso non è se non di concomitanza in dipendenza di una causa comune che influisce in egual misura sulle due serie di fenomeni.

Nell'indagine dell'azione dell'ossido di carbonio si è sempre seguito il sistema di studiare il decorso dell'avvelenamento mettendolo in relazione colle modificazioni caratteristiche del sangue; il problema non venne mai affrontato da altri lati. Non si volle neppure dar peso a fatti che venivano continuamente sotto l'occhio degli sperimentatori e che avrebbero dovuto illuminarli fin da principio; i quali fatti dimostravano che questo gaz introdotto per altra via che non sia la respiratoria perde gran parte di sua velenosità, benché in questi casi esso penetri anche indubbiamente nel sangue. Se si fossero bene vagliate queste osservazioni non c'è dubbio che si sarebbe dovuto riconoscere che almeno una parte del problema dell'azione di questo formaco debba risolversi ricercando le relazioni che corrono fra la funzione respiratoria (nel suo complesso e non solo del sangue) e l'ossido di carbonio.

Un altro modo di studiare la questione venne trascurato; quello di verificare la dottrina accettata universalmente, collo studio della fase finale dell'avvelenamento anzichè con quello del suo decorso. Si è sostenuto che l'ossido di carbonio agisce per aver abolita la capacità respiratoria dell'emoglobina, si è verificati che la morte sopravviene in un momento in cui tale capacità non è se non in parte abolita, ma non si è voluto indagare se realmente la vita sia minacciata allorché il sangue che circola ha perduto in

eguale o in maggior misura la sua attitudine a fissare e cedere l'ossigeno.

È certo che per chiunque si metta in questa via la dottrina dell'azione anossiémica dell'ossido di carbonio appare vacillante; e a farla pericolare bastano degli esperimenti indiretti, poichè la riduzione della capacità respiratoria del sangue può ottenersi con molti altri mezzi diversi dalla parziale saturazione di esso con ossido di carbonio.

Guidato da queste considerazioni che ho cercato di svolgere, ho voluto affrontare il problema con una esperienza decisiva che valesse a dare un responso sulla attendibilità della dottrina generalmente ammessa; senza preoccuparmi per ora se non di togliere di mezzo l'errore, senza cercare di sostituire ad una dottrina un'altra.

Gli esperimenti che qui riferisco furono pubblicati negli atti della R. Accademia delle Scienze di Torino, vol. 39 (14 Febbrajo 1904) ma per le poca diffusione del periodico poterono passare inosservati. In questa e in una precedente memoria (vol. 38, 14 Giugno 1903) si trovano altri particolari e i dati della letteratura dell'argomento.

Facendo respirare l'ossido di carbonio o puro o diluito con aria, la morte avviene in un momento in cui il sangue contiene ancora una proporzione notevole di emoglobina normale. Se invece si fa gorgogliare ossido di carbonio puro nel sangue al di fuori dell'organismo, questo liquido si satura del gas e non contiene più ossiemoglobina, ma solo carbossemoglobina<sup>(1)</sup>.

Ho voluto sperimentare come si comportassero gli animali a cui, senza fare inalare ossido di carbonio, si sostituiva al loro sangue normale una quantità eguale o maggiore di sangue omogeneo saturo di questo gas. Esperimenti consimili si trovano già citati qua e là. BENEDICENTI e TREVES<sup>(2)</sup> avevano sottratto ad un cane più della metà del suo sangue, sostituendolo con altrettanto saturo di CO; ma io spinsi il salasso fino agli estremi limiti compatibili colla vita.

Ecco come io procedevo: sceglievo un cane di peso elevato e gli sottraevo una quantità di sangue maggiore di quella che avrei avuto a trasfondere nel cane da dissanguarsi; questo sangue si defibrinava rapidamente, poi vi si faceva passare per mezz'ora una corrente di gas ossido di carbonio puro, ben lavato, esente da anidride carbonica: il sangue in questo frattempo si manteneva a 38°.

Prendevo poi un cane piccolo, da 5 o 6 chilogrammi; mettevo a nudo

(1) HÜFNER: *Archiv für exp. Path. u. Pharmak.*, 48, p. 87-99.

(2) MOSSO etc.: *La respirazione nelle gallerie*. Milano frat. Treves, p. 79.

la carotide e la giugulare dello stesso lato; nella giugulare assicuravo una cannula destinata alla trasfusione, da iniziarsi appena terminato il salasso e scomparso il pulsare dell'arteria. Un'altra cannula nella carotide serviva a dissanguare l'animale. Il sangue così raccolto fino all'ultima goccia si riceveva in un recipiente tarato e si pesava rapidamente per conoscere la entità del salasso. La quantità di sangue trasfuso era ordinariamente superiore a quella del sangue sottratto, e raggiungeva dal 66 al 70 % della quantità totale del sangue dell'animale, ragguagliata ad  $\frac{1}{14}$  del suo peso.

Quando si opera rapidamente l'esperimento procede senza alcun inconveniente: il cane, dissanguato fino a esser vicino a morire, si rianima istantaneamente; polso, respiro ricompaiono; in pochi minuti l'animale riappare normale, come se avesse ricevuto del sangue normale, e spesso accade che, slegandolo dopo terminata l'operazione, esso scenda da sé a terra e percorra la camera scodinzolando.

Non si osservano nè immediatamente nè più tardi sintomi gravi di alcuna natura; la temperatura può scendere di due gradi o più immediatamente dopo la trasfusione e risale poi in poche ore alla normale; il polso per lo più si accelera grandemente e nello stesso periodo torna alla normale. Il sensorio è illeso, il cane si muove e cammina normalmente, quantunque appaia stanco e si accovacci volontieri: spesso ha delle scosse generali come di brividi. Si osserva di solito una copiosa diuresi; in un caso vi fu pure diarrea; ma trattandosi d'un cane avventizio non è detto che non fosse già diarroico prima. Nelle urine non vi ha albumina nè zucchero. Il giorno seguente all'operazione il cane si mostra normale e mangia volontieri. Ecco tutti i fenomeni che conseguono all'introduzione nel corpo di una quantità così ingente di sangue ossicarbonico.

L'eliminazione dell'ossido di carbonio dal sangue in questi animali ha luogo assai rapidamente. In un cane di Kg. 5,5 sottrassi 260 c.c. di sangue e li sostituii con 450 c.c. di sangue saturo di CO. Un'ora dopo l'iniezione, nel suo sangue, trattato coi riducenti, incominciava già a scorgersi la formazione della stria unica. Sull'andamento dell'eliminazione dell'ossido di carbonio in queste condizioni riferirò in un'altra nota. Qui ora registro i particolari sommarii delle esperienze da me fatte, dalle quali appare evidente l'assoluta innocuità dell'ossido di carbonio quando è legato alla sostanza colorante del sangue.

I. — 2 maggio. Cane di gr. 5500. Prima dell'esperimento: Polso 112, Temp. rettale 39°. Si tolgono 260 gr. di sangue dalla carotide (66 %), si trasfondono 540 di sangue ossicarbonico. Terminata la trasfusione il cane cammina a tutta prima barcollando, poi in

modo normale. Emette feci ed urine. Polso, 10 minuti dopo la trasfusione, 200; T. rett. 36°,6. L'animale trema.

Quattro ore dopo la temperatura è risalita a 39°,1, il polso a 110; rimangono costanti le condizioni dell'animale, che riposa, mangia ed emette molta urina. Continuano i tremi fibrillari tratto tratto anche nel giorno consecutivo alla esperienza. La temperatura rimane sempre costante a 39°,1.

II. — 4 maggio. Cane di 5000 gr. : prima dell'iniezione T. 39°,1; P. 62, R. 26. Si fa un salasso di 245 gr. (67 o/o) del sangue. Si iniettano gr. 265 di sangue ossicarbonico. Finita l'operazione il cane è vispo, percorre diverse camere del laboratorio, poi si accovaccia come stanco e trema per qualche minuto; si rialza di nuovo; il sangue che geme dalla ferita è ossicarbonico. Temperatura, mezz'ora dopo la trasfusione, 37°,8, polso 98.

III. — 6 maggio. Stesso cane della 1ª esperienza. Si sottraggono gr. 260 di sangue (66 o/o), si sostituiscono con 450 gr. di sangue saturo di CO. Durante la trasfusione il respiro si sospende, ma colla respirazione artificiale il ritmo riprende tosto; polso 108; l'animale è normale, non lo si slega perchè si procede ad un'altra esperienza.

IV. — 13 maggio. Cane di gr. 5500 : si trasfondono, previo salasso, gr. 275 di sangue ossicarbonico (75 o/o). Il cane ha i soliti tremi, si accovaccia. Dopo qualche ora appare affatto normale.

V. — 22 maggio. Cane di gr. 8450, molto vispo e ribelle; si lega, si prende la pressione, 99 mm. P. 114, R. 12. Si pratica un salasso di gr. 437 (70 o/o); alla fine del salasso il polso è scomparso e il respiro sospende; la pressione scesa a zero. Si trasfondono immediatamente 500 gr. di sangue saturo di CO per la giugulare opposta. Il cane si è rimesso; 10 minuti dopo la trasfusione la pressione è salita a 109; il polso è frequente (150), ma regolare; respiro calmo (12). Il seguito di quest'esperienza si riferisce più sotto.

Gli animali che hanno la quasi totalità del sangue saturato da ossido di carbonio mostrano una resistenza grandissima all'azione di questo gas introdotto per i polmoni. Anche questo fatto era già stato intravisto da parecchi autori, senza che vi abbiano tuttavia attribuito l'importanza che gli spettava (PETROWSKI, KLEBS, BENEDICENTI, TREVES et altri). Questa resistenza è tale che si può fare inalare agli animali ossido di carbonio puro, non diluito con aria, per parecchi minuti, senza produrre la morte, che in simili casi sopravviene invece quasi subitanea. Riporto qui alcune esperienze.

VI. — 6 maggio. Stesso cane della esperienza III. Pochi minuti dopo trasfusogli sangue ossicarbonico, senza slegarlo dal tavolo, gli si accosta alla bocca una canna di vetro da cui esce un getto di CO puro, avendo cura che contemporaneamente respiri ancora aria : l'animale non si agita, anzi è più tranquillo; polso 200, tremi. Dopo sei minuti (alle ore 16,24), essendo passati 600 c.c. di ossido di carbonio, il cane pare addormentato; il polso è sempre frequentissimo (116). Il respiro diventa superficiale; permane il riflesso corneale. Si sospende, alle ore 16,30, l'inalazione d'ossido di carbonio, po

stacca l'animale, che giace inerte per 8 minuti; poi comincia a reagire agli stimoli. La pupilla è normale. Alle 16,53 il polso è disceso a 100; l'animale trema, ma è cosciente. Lo si rimette sul tavolo poco dopo per medicargli la ferita, da cui geme un poco di sangue (che allo spettroscopio si dimostra ossicarbonico); il cane si lagna, resiste, s'irrigidisce sulle zampe, abbaia. Cucita la ferita e lasciato a sè l'animale alle 17,10, si muove, cammina, ma appare stanco. Il giorno seguente è d'aspetto normale.

VII. — 22 maggio. Quest'esperienza fa seguito immediato alla V. Dieci minuti dopo trasfuso il sangue ossicarbonico, alle ore 11,50, introduco in una narice del cane, che è sempre legato per prendere la pressione, una canna di vetro, da cui esce un getto di ossido di carbonio puro sotto debole pressione. L'altra narice è libera. Allorchè si inizia l'insufflazione il polso è 166, regolare, il respiro 12, il tracciato respiratorio ben segnato; la pressione 100,3 mm. L'animale non reagisce al gas e continua in stato normale per più d'un minuto; allora rapidamente la pressione scende, e alle 11,51',40", cioè 1',40" dopo che inala l'ossido, scende a 62, mentre nulla è alterato nel ritmo nè nell'ampiezza del polso.

Raggiunto questo punto la pressione risale alquanto: si continua la insufflazione dell'ossido di carbonio: si osserva allora che il respiro tende a farsi debole e superficiale, mentre il polso è più raro è più ampio. Le alterazioni del respiro sono rapidissime e temendosi un arresto, alle 11,52',22" si sospende la inalazione. La pressione in questo momento è a 63 mm.

L'animale respira lentamente e debolmente aria pura, il polso torna al tracciato primiero; in capo a 2 minuti polso è 140, la pressione 74, il respiro 22.

Si riprende allora l'insufflazione die CO; nuova rapida discesa della pressione fine a 39; nuovo rallentarsi e amplificarsi del polso, nuovo indebolirsi del respiro. Quando, dopo 1',50", si allontana la canna dalla narice, il polso non batte più se non ogni 2 o 3 secondi e il respiro è quasi impercettibile. Liberato l'animale, in pochi secondi la pressione si rialza da 36 a 109, il cuore riprende a battere con maggiore frequenza; l'onda sanguigna è molto alta: fra gli estremi della diastole e della sistole nel tracciato è una distanza di 23 mm., mentre, a cuore normale, essa era di 3 a 4 mm. Il ritmo è ancora irregolare, come sono irregolari le pulsazioni rispetto all'ampiezza. Mentre il cuore accenna rapidamente a ristabilirsi, i disturbi restiratori sono più persistenti. Dopo 4 minuti che il cane ha respirato aria pura il tracciato del polso è eguale al primitivo normale, la frequenza è 122 e la pressione 129, ma il respiro è ancora debole. Tuttavia non si è mai ricorso in tutta l'esperienza alla respirazione artificiale. Quando, terminata l'esperienza, l'animale si slega, appare stanchissimo, si accovaccia, rabbrivisce, ma respira sempre meglio. L'indomani era normale.

In questa esperienza è da notarsi che il cane sopportò per parecchi minuti l'inalazione di CO senza che insorgessero i rapidi e violenti disturbi respiratori e cardiaci che si osservano in casi consimili e con cani normali; che l'animale si riaveva tosto allontanato il veleno, e che perciò non morì ad onta della dose forte di gas respirato. I fenomeni tossici consistettero in un rallentarsi del respiro fino all'arresto; in un rallentarsi del polso che si è più ampio come quando è notevolmente diminuita la tensione vasale;

in un discendere rapido della pressione, la quale, tuttavia, raggiunto un limite minimo, risale nella eguale misura.

L'ossido di carbonio mostra di essere essenzialmente un veleno del centro respiratorio.

Riassumiamo ora i fatti fin qui esposti.

Nelle esperienze che ho riferito, le condizioni sono sempre tali che il sangue che circolava negli animali trasfusi conteneva il 60-70 % di carbossiemoglobina. Ora è noto che al momento in cui un animale che inala ossido di carbonio muore, la quantità di carbossiemoglobina che circola nel suo sangue è molto minore (DRESER), quantunque non sia ancora stata determinata con sicurezza.

Basterebbe questa sola circostanza perchè sorgano legittimi dubbi sulla dottrina che interpreta l'avvelenamento per ossido di carbonio come una anossomia. Se un animale che si dissangua fino al limite ultimo raggiungibile, ed a cui si sostituisce sangue che non ha più ossiemoglobina, ma solo carbossiemoglobina, non muore, ciò dimostra che non è la mancanza di quella porzione di ossigeno che fu sostituita dall'ossido di carbonio che lo avrebbe ucciso.

È da notarsi che l'iniezione di sangue ossicarbonico fatta rapidamente per la giugulare non induce arresto del respiro, il quale anzi riprende allorchè si era sospeso. Mosso iniettando per le carotidi sotto forte pressione e senza precedente salasso<sup>(1)</sup> sangue ossicarbonico, vide prodursi una lieve pausa respiratoria. Mosso si è messo in condizioni diverse dalle mie e produsse una forte pletora iniettando ad un cane non salassato il quattordicesimo del peso del suo corpo in sangue; l'iniezione si fece nel moncone periferico delle carotidi. Ad onta di ciò il disturbo fu affatto passeggero poichè in brevissimo tempo il centro respiratorio riprese tutta la sua funzionalità; quando invece insufflò ossido di carbonio in trachea osservò un arresto permanente, accompagnato da una rapida discesa della pressione e da progressivo rallentamento del cuore. Anche qui, dunque, si conferma la regola che l'inalazione di ossido di carbonio induce la morte, mentre la trasfusione di sangue ossicarbonico è quasi innocua. È difficile che i pochi secondi durante i quali si inietta ossido di carbonio in trachea bastino a dare una anossomia pari a quella del sangue saturo di ossido di carbonio. Dopo 10" dacchè insufflava CO nella trachea Mosso vide già arrestarsi i movimenti respiratori<sup>(1)</sup>.

(1) Mosso: *La respirazione nelle gallerie*, p. 285.

(1) L. cit., p. 281.

La teoria della anossomia solleva dunque fiere obiezioni, il cui peso s'accresce ancora se si considera il fatto della aumentata resistenza all'ossido di carbonio inalato in quegli animali che abbiano già in circolo un sangue saturo al 70 % di ossido di carbonio.

Come mai, se è l'asfissia che produce tutti i fenomeni dell'avvelenamento per CO, un unimale semiasfittico che si asfissia maggiormente, non muore o muore solo dopo dosi grandissime? Perchè non è dubbio che prolungando l'inalazione di CO si possa davvero uccidere un cane che sia stato trasfuso con sangue ossicarbonico e ucciderlo *per asfissia*. Quando proprio si caccia via tutto l'ossigeno dal sangue, la morte per asfissia deve venire. In questo caso, ma, a parer mio, solo in questo caso, l'avvelenamento per ossido di carbonio è un'asfissia.

Nei casi ordinari non lo si può provare. Con ciò non è detto che i disturbi che si hanno per l'inalazione di CO in dose tossica non abbiano affinità con quelli che si hanno nell'asfissia. Non è impossibile che la presenza di CO e privazione di ossigeno, *per meccanismi e vie diverse*, operino allo stesso modo sul centro respiratorio e sul cuore; ma non è detto con ciò che il CO sia un gas indifferente e che solo agisca scacciando l'ossigeno dal sangue. Per non citare altri, il MARCACCI ha già sostenuto che esiste nell'ossido di carbonio un'azione specifica che si esercita direttamente da questo gas sulle vie respiratorie; i fenomeni della intossicazione sarebbero conseguenza di riflessi. Io non entro, per ora, in questo dibattito. Farò notare soltanto che i tracciati che BENEDECENTI e TREVES producono per provare che vi è nell'avvelenamento acuto per CO inalato un primitivo disturbo dovuto ad asfissia diretta del cuore, al quale tiene dietro l'alterazione del respiro, e l'inferirne che essi fanno che non può trattarsi perciò di fenomeni riflessi, non s'accorda con quanto mostra il Mosso nelle sue esperienze, nelle quali il respiro si arresta immediatamente dopo applicato il veleno e prima che il cuore se ne risenta.

Se le alterazioni cardiache si hanno per diretta asfissia del cuore, perchè non si ebbero nella mia esperienza in cui ad un cane con sangue ossicarbonico facevo inalare ossido di carbonio? Questa esperienza è molto istruttiva. Verso la fine si scorgono chiari i fenomeni asfittici, che insorgono lenti, come è loro natura, trattandosi di azioni chimiche lenti per sè stesse. La reazione che si ha nell'animale dell'ultima esperienza quando gli si spinge ossido di carbonio nella narice è molto debole e non ha nulla a fare colle subite, violente, disordinate alterazioni conseguenti ad inalazioni di CO in animali sani, le quali hanno tutti i caratteri di fenomeni riflessi.



Constatata nelle precedenti esperienze la quasi innocuità del sangue saturo di ossido di carbonio introdotto nei vasi di un animale, rimane a cercarsi la causa di questo fenomeno. Essa risiede nella rapida eliminazione del gaz venefico dei polmoni, eliminazione che è anche accompagnata da una parziale ossidazione del CO in CO<sub>2</sub>.

Per i particolari relativi a questo argomento che io anche ho studiato sperimentalmente rimando alla mia memoria già citata<sup>(1)</sup>; le conclusioni alle quali io sono giunto sono che il tessuto polmonare favorisce l'eliminazione dell'ossido di carbonio dal sangue, sia dissociando la emoglobina ossicarbonica, sia ossidando il CO; fatto che del resto risultava già, ma meno chiaramente da esperienze di GREHANT e di MONTUORO, e da altre di NICLOUX.

Io sono convinto che la dottrina della ossidabilità dell'ossido di carbonio possa ormai ritenersi assodata, ed ho discussi i risultati delle esperienze che tale ossidabilità chiaravano di non esistere; e ricordai come anche per l'acido ossalico si sia dimostrato che esso si ossida nell'organismo.

Recenti esperienze fatte in questo istituto dal Dr BABEL e non ancora pubblicate dimostrano la rapidità grandissima colle quale il sangue trasfuso saturo di ossido di carbonio nel sistema vasale d'un cane, ridiventi normale; lo stesso fenomeno si avvera anche in un animale che respira aria inquinata di ossido di carbonio dopo aver avuto trasfusione di sangue saturo di questo gaz venefico. Se invece si considera un animale a sangue normale che viene messo in una atmosfera contenente ossido di carbonio, le condizioni mutano e si tende ad accumulare CO nel sangue fino a raggiungere uno stato di equilibrio fra la tensione di quello fissato nel sangue e quello esistente nell'aria respirata. Ma data la innocuità della carbosiemoglobina non può neppure in questo caso attribuirsi la intossicazione alla permanenza di una certa quantità di questo composto nel sangue.

Non è mio intento di esaminare qui il vero meccanismo della azione farmacologica dell'ossido di carbonio; il mio compito consisteva a di struggere la dottrina della anossomia, e credo di aver raggiunto il mio intento. Aggiungerò ancora che se si considera il comportarsi di altri veleni gazzosi quali p. e. l'acido prussico e l'idrogeno fosforato, si trova una stretta analogia coll'ossido di carbonio, e in tutti questi casi la fissazione del veleno nel sangue, nella sua combinazione emoglobinica, appare come è realmente, un meccanismo di difesa, per cui si sottrae una parte del

(1) Sul comportamento dell'ossido di carbonio dell'organismo. Nota 1 di P. GIACOSA. Atti della R. Acc. delle scienze di Torino vol. XXXVIII, 14 Giugno 1903.

veleno fissandolo e così se ne libera l'organismo. Tale meccanismo agisce completamente soltanto nei casi in cui l'ossido di carbonio è presente nell'aria in piccolissime quantità, inferiori alla dose tossica o in quelli in cui lo si introduce per altre vie che non siano quelle respiratorie. Non vorrei poi neppure che alla mia espressione : innocuità della carbossiemoglobina, si desse un significato assoluto, perchè non è impossibile che i disturbi gravi dell'avvelenamento cronico per ossido di carbonio provengano da questo composto circolante nel sangue. Problema questo da studiarsi separatamente, coll'iniezione continuata di sangue ossicarbonico in uno stesso animale, come si sta facendo in questo istituto.

# Versuch den erregenden Einfluss pharmakologischer Agentien objektiv nachzuweisen.

VON

PROF. DR. MED. H. DRESER,

(Elberfeld).

Die Aenderungen im Bewegungsdrange, welche bei unseren Versuchstieren manche das Zentralnervensystem und besonders die Psyche erregende Arzneimittel hervorrufen, unterliegen einstweilen ausschliesslich subjektiver Beobachtung. Sehr erwünscht wäre es, letztere durch ein objektives Registrierverfahren zu ergänzen, um den erregenden Effekt der Arzneiwirkung nach Intensität und Dauer in Zahlen fixieren zu können.

Die Messung des Sauerstoffverbrauchs ist allerdings ein äusserst empfindlicher Indikator selbst für solch geringe Steigerungen der Muskel-tätigkeit, bei denen ein gröberer mechanischer Effekt nicht einmal deutlich sichtbar wird. Der beliebigen Anwendung dieser chemischen Methode steht aber die erforderliche Apparatur und eine gewisse Umständlichkeit der Messung erschwerend im Wege.

Dem in den folgenden Versuchen benutzten Registrierverfahren liegt die Tatsache zu Grunde, dass jede einigermassen lebhafte Bewegung des Versuchstieres eine Erschütterung der Unterlage hervorbringt; ein populäres Analogon ist der « federnde » Balken, der auch in einem teppich-belegten Zimmer den Durchgang einer Person z.B. durch das Klappern aufgestellter Nippesfiguren verrät. Dasselbe Prinzip, aber in entgegengesetzter Absicht benutzen die Seismometer für die Messung der vertikalen Komponente der Erdbebenstösse.

Mein Versuchstier befand sich vor und während der zu beobachtenden Arzneiwirkung in einem kreisrunden Käfig mit leichtem Holzboden und aus leichtem Drahtgeflecht konstruierten zylindrischer Wand, von solcher Höhe, dass das Tier sich völlig aufrichten konnte; dem Entweichen und

Herausspringen der Tiere, das beim Maximum der Erregung anfangs vorkam, beugte ein nach dem Einsetzen des Tieres aufzusetzendes, flachkonisches Dach aus Drahtgeflecht vor. Unter dem Boden des Käfigs waren 3 im Winkel von  $120^\circ$  divergierende Holzspangen horizontal angebracht, die etwa 15 cm. länger als der Radius des Bodens die Aufhängungen für 3 oberhalb des Käfigdaches sich vereinigende Drähte trugen, mittelst deren der Käfig am unteren Ende einer von der Decke des Zimmers herabhängenden Spiralfeder vertikal auf und ab schwebte. Die Registrierung der vom Tier durch seine Bewegungen verursachten Auf- oder Abwärtschwingungen des Käfigs geschah durch das Zählwerk einer ausrangirten Gasuhr; ein von der Unterseite des Käfigbodens herabhängender Bindfaden übertrug die Vertikalschwingungen auf die Antriebsaxe des Zählwerks; er war mit soviel Gewicht gespannt, dass er ausreichende Reibung hatte, um das Zählwerk mitzunehmen. Da die Zählwerksaxe sich stets in derselben Richtung drehen muss, durfte nur die Aufwärts- oder die Abwärtsschwingung des Käfigs die Axe mitnehmen; dafür war in der Weise gesorgt, dass eine dünne, platte Feder, die auf der Axe fest angelötet ist, sich sanft an die in einer Richtung keilförmig geschnittenen Kronrad-Zähne einer locker um die Zählaxe drehbaren Scheibe anlegt; die andere Seite der Scheibe trägt eine kleine Metallrolle mit zirkulärer Kerbe zur Aufnahme der darumgeschlungenen, durch das Gewicht gespannten, am Käfigboden befestigten Schnur. Die einseitig keilförmig geschnittenen Zähne lassen bei der Bewegung in der einen Richtung die an der Zählaxe befestigte Feder über sich weggleiten, weil die Zählaxe auf ihrer anderen Seite ein Zahnrad mit Sperrvorrichtung trägt, das die Rückwärtsdrehung verhindert. Bei der Drehung in entgegengesetzter Richtung wird aber das Zählwerk weiter vorwärts bewegt. Jede einigermaßen kräftige Bewegung des Tieres, z. B. Erheben von der Unterlage, selbst bloss brüskes Heben des Kopfes bei einem schweren Kaninchen oder die Erschütterung des Körpers durch Niessen bringen den suspendierten Käfig zum Schwingen.

Besonders hochgradige psychische Erregungen ruft das Apomorphin an Kaninchen und das Diacetylmorphin an Katzen hervor.

Zur Aufstellung der Versuchsprotokolle wurde meist alle 5 Minuten der Stand des Zählwerks abgelesen und notirt; um die Beobachtungsergebnisse in Diagrammen darzustellen, wurden auf Millimeterquadratnetzpapier die Minute als Einheit auf der Zeitabszisse gleich 1 Millimeter und als Ordinatenhöhe  $1/5$ , das Mittel der in den betreffenden 5 Minuten registrierten Tourenzahl aufgetragen, wobei eine ganze Tour gleich

10 Millimeter Höhe gewählt wurde. 10 cm. vertikale Verschiebung des Käfigs entsprachen 1,4 Einheiten des Zählwerks; eine ganze Tour des Einer-Zählrades (-10 Einheiten) entspricht rund 70 cm. Weglänge in einer Richtung. Folgendes Beispiel soll dem Leser das Zustandekommen eines Versuchsprotokolls nebst dem daraus konstruierten Diagramm vorführen. (Siehe Tafel I. Fig. VI.)

Graues Kaninchen, 3250 gr.		Tourenzahl	Min.	pro Min.
3 h. 25'	19146,0			
3 h. 30'	51,0	5,0	5	1,0
3 h. 35'		0	5	0,0
3 h. 40'	54,5	3,5	5	0,7
3 h. 45'	55,5	1,0	5	0,2
3 h. 50'	58,0	3,0	5	0,6
3 h. 55'		0,0	5	0,0
4 h. 10'	61,0	3	15	0,2
4 h. 13'	0,0025	Apomorph. HCl (subkut).		
4 h. 13'	162,0			
4 h. 15'	163,0	1,0	2	0,5
4 h. 20'	170,0	7,0	5	1,4
4 h. 25'	190,0	20,0	5	4,0
4 h. 30'	233,0	43,0	5	8,6
4 h. 35'	275,0	42,0	5	8,4
4 h. 40'	293,0	18,0	5	3,6
4 h. 45'	322,	29,0	5	5,8
4 h. 50'	349,	27,0	5	5,4
4 h. 55'	366,	17,0	5	3,4
5 h.	377,	11,0	5	2,2
5 h. 5'	381,	4,0	5	0,8
5 h. 10'	384,	3,0	5	0,6
5 h. 15'		0,0	5	0,0
5 h. 20'		0,0	5	0,0

Im folgenden gebe ich nicht die Zahlen der Versuchsprotokolle selbst wieder, sondern die daraus konstruierten Diagramme, da diese viel anschaulicher sind und die aus den Versuchen zu ziehenden Schlüsse sich daran gewissermaassen von selbst ablesen lassen. Betrachten wir zunächst die am Kaninchen durch Apomorphin bewirkten Erregungszustände, so erweist sich der Vergleich derselben Dosen (stets subkutan) an demselben Tier besonders lehrreich. Die Diagramme zeigen uns nämlich, dass zu verschiedenen Zeiten dasselbe Individuum auf dieselbe Giftdosis ganz verschieden stark reagiert. Besonders deutlich tritt dies an den Kaninchen A und C

hervor, während Kaninchen B relativ am gleichmässigsten reagierte. Es war mir sehr überraschend, dass ausser der wohlbekannten verschiedenen Empfänglichkeit verschiedener Individuen sogar bei dem Einzel-Individuum solche grosse temporäre Verschiedenheiten möglich sind. Auf die menschliche Therapie übertragen, besagt dieses Resultat, dass der Arzt selbst dann, wenn er den Effekt einer bestimmten Arzneidosis bei demselben Patienten schon einmal beobachtet hat, er dennoch im Wiederholungsfalle von einer von der früheren vielleicht recht verschiedenen Wirkung überrascht werden kann.

Das Apomorphin verliert durch Anlagerung von Halogenmethyl, wobei es in die quaternäre Ammoniumbase übergeführt wird, diese erregende Wirkung auf die Grosshirnrinde des Kaninchens vollständig. (1)

Da die Versuchsprotokolle und Diagramme wegen der Unwirksamkeit keine anderen als die geringfügigen normalen Bewegungen zeigten, ist eine Wiedergabe überflüssig.

Das Bromäthylat des Apomorphins befindet sich bekanntlich seit einiger Zeit unter den Namen « Euporphin » im Handel; mit diesem Produkt stellte ich auch meine Versuche an. Ausser der das Grosshirn erregenden Wirkung beim Kaninchen ist bei den Warmblütern, welche erbrechen können, auch die zentrale Brechwirkung des Apomorphins durch die Methylierung verloren gegangen. Von den peripheren Wirkungen des Apomorphins, Lähmung der quergestreiften Skelettmuskeln und des Herzmuskels, gibt es keine, die einer therapeutischen Anwendung fähig wäre. Die Vermehrung der Schleimsekretion zwecks Erleichterung der Expektoration bei Lungenkrankheiten ist nach SCHMIEDEBERG's Arzneimittellehre die Folge des nauseosen Zustandes, nicht aber direkte Wirkung des Brechmittels selbst. Da Apomorphinium aber nicht mehr brechenerregend wirkt, so fehlt seinen Salzen die « raison d'être » für die medizinische Anwendung.

---

(1) Bereits im Jahre 1869 hat FRASER in Edinburg an dem Beispiel des Atropins experimentell gezeigt, dass durch die Anlagerung von Jodmethyl in dem Atropinium die Wirkung des Atropins auf des Zentralnervensystem völlig aufgehoben ist, unter Erhaltung der « peripheren » Wirkungen. Das von FRASER benutzte sehr zerfliessliche Sulfat des Methylatropiniums taugte wegen seiner Zerfliesslichkeit für die medizinische Verwendung gar nicht; direkt hinderlich war aber die FRASER'sche vergleichende Giftigkeitsberechnung des tertiären Atropins mit dem quaternären Atropinium, welche den fundamentalen Unterschied des tertiären Alkaloids bei Tier und Mensch total ausser Acht liess. Durch die Darstellung des nicht zerfliesslichen Methylnitrats des Atropins, des « Eumydrin », haben die Farbenfabriken vorm. Bayer diese seit 1869 mögliche Verbesserung des Atropins für medizinische Zwecke erst realisiert.

Aehnliche psychische Erregungssymptome wie das Apomorphin an Kaninchen rufen die *Azetylderivate des Morphins an Katzen* hervor, wie die folgenden Diagramme zeigen.

Bekanntlich giebt es zwei Monazetylmorphine, das eine am Phenolhydroxyl des Morphins substituierte, wirkte übereinstimmend in mehreren Vergleichsversuchen an denselben Katzen weniger intensiv als das am Alkoholhydroxyl substituierte. Das als « Heroin » medizinisch verwendete Diazetylmorhin wirkte meist weniger intensiv als das Monoazetylmorphin mit freiem Phenolhydroxyl, erkennbar an der Blaufärbung mit Eisenchlorid.

Da auf salzsaures Morphin und auf Kodeïnphosphat die Katzen so träge im Käfig liegen, wie sie es normal tun, hat die Wiedergabe der betreffenden Diagramme keinen Zweck. Merkwürdiger Weise war aber auch das Azetylkodein, bei dem Azetyl nur in der Alkoholhydroxylgruppe substituieren kann, selbst bis zu 0,01 gr. und mehr völlig wirkungslos. Bekanntlich war das am Alkoholhydroxyl substituierte Monoazetylmorphin gerade das allerwirksamste. Die Substitution des Phenolwasserstoffs durch Methyl unterdrückt offenbar ganz die beim Morphin so wirksame Hydroxylierung am Alkoholhydroxyl. In Analogie zum Euporphin oder Apomorphinium-brommethylat untersuchte ich auch das Jodmethyladditionsprodukt des Diazetylmorphins oder Heroins; die stark erregenden Wirkungen des Heroins auf das Katzenschirn wurden bei dem Jodmethylat des Heroins total vermisst. Die Azetylprodukte und das Salz der Heroiniumbase verdanke ich der Freundlichkeit des Herrn Dr. O. BONHÖFFER.

Das überraschendste Ergebnis war der Nachweis, dass am selben Tier und bei denselben Dosen des Medikamentes die nach obiger Methode registrierten psychischen Erregungszustände solch erhebliche Verschiedenheiten aufweisen, für die nur eine temporär wechselnde Disposition der Versuchstiere angenommen werden kann.





TAFEL I.

Fig. I.

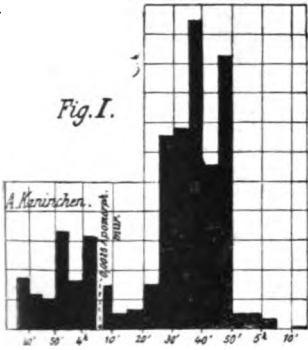


Fig. II.



Fig. III.

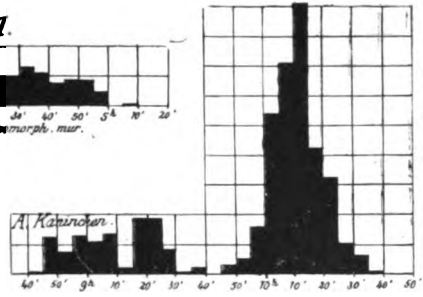


Fig. IV.

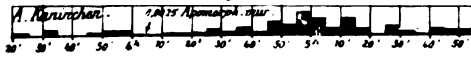


Fig. V.

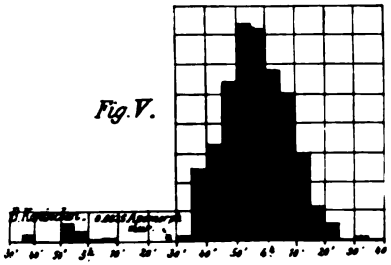


Fig. VI.

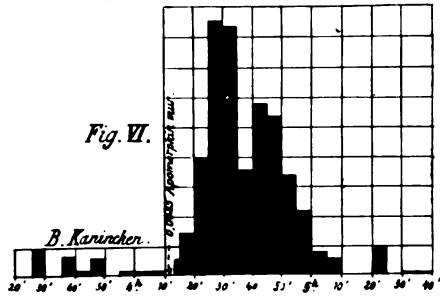


Fig. VII.

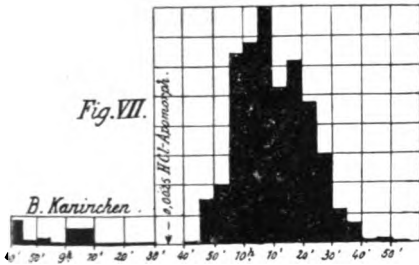


Fig. VIII.

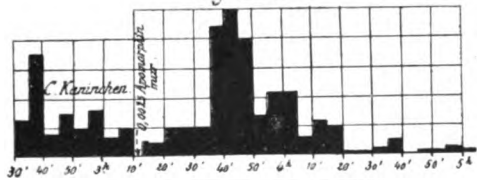


Fig. IX.

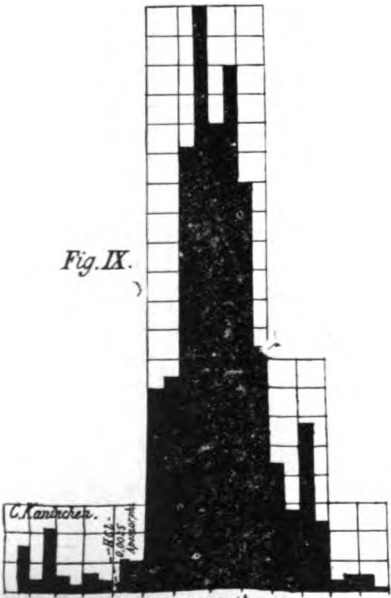


Fig. X.

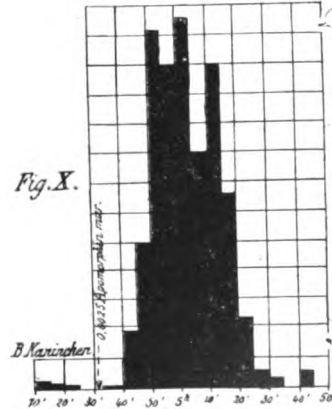
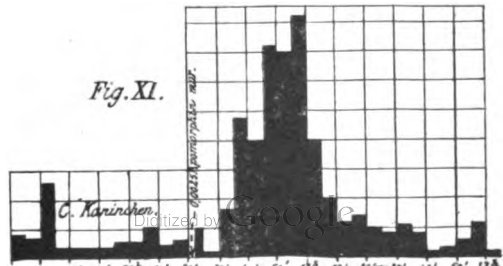


Fig. XI.





TAFEL II.

Fig. 1.

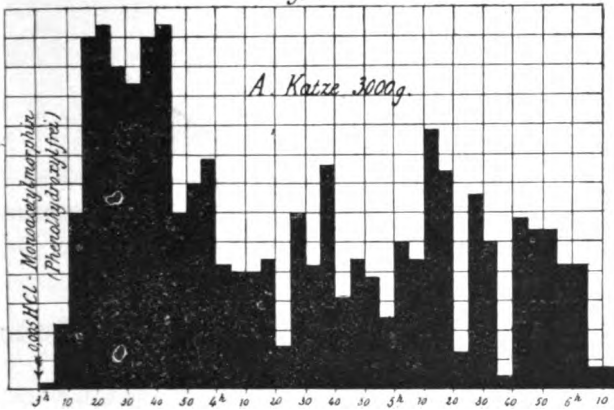


Fig. 2.

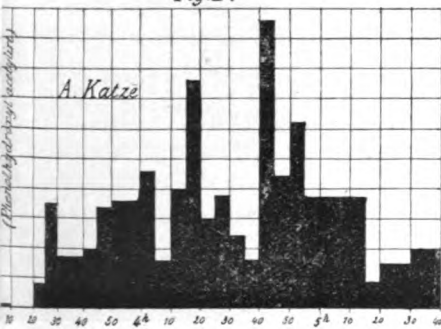


Fig. 3.

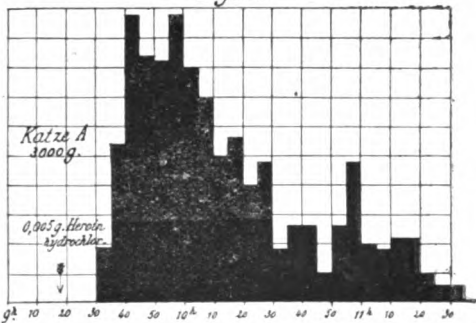


Fig. 4.

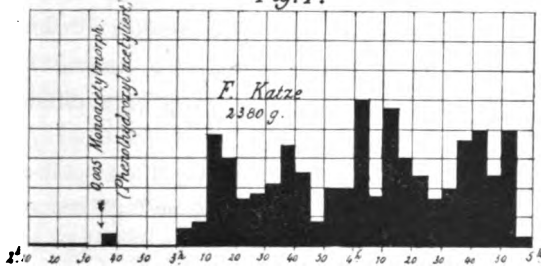
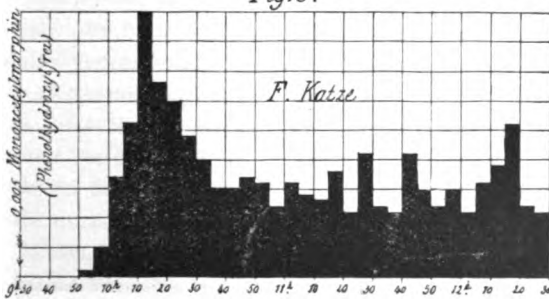


Fig. 5.





37. Experimentelle Beiträge zur Wirkung des Alkohols auf den Blutkreislauf  
des Menschen<sup>(1)</sup>.

VON

Dr MED. MARTIN KOCHMANN,  
I. Assistenten des Institutes.

In einer früher erschienenen Abhandlung<sup>(2)</sup> war der Versuch unternommen worden, den Einfluss des Aethylalkohols auf die Zirkulation des Warmblüters klarzulegen. Das Ergebnis meiner damaligen Untersuchungen darf wohl, weil zum Verständnis des Folgenden erforderlich, noch einmal kurz skizziert werden. Der Alkohol übt auf das nach der Methode Langendorffs isolierte Warmblüterherz in geringer Konzentration (0,3 % in verdünntem, 2 % in unverdünntem Blute) keine sichtbare Wirkung aus, weder eine günstige, noch eine schädliche<sup>(3)</sup>. Oberhalb

---

(1) Eine Mitteilung der Ergebnisse dieser Untersuchungen ist bereits in der Deutschen medizinischen Wochenschrift, N<sup>o</sup> 24, 1905, erschienen.

(2) *Die Wirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz*. Arch. internation. de Pharmacodynamie et de Thérapie, 1904, Bd. XIII, S. 329.

(3) In einer kürzlich im Archiv f. exp. Path. und Pharmakol., 1905, Bd. 51, S. 459, erschienenen Arbeit: *Die Wirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz*, kommt O. LOEB zu etwas anderen Resultaten. Er findet nämlich, dass der Alkohol in Konzentrationen von 0,16—0,3 % eine kleine Vergrößerung der Systole des isolierten Herzens der Katze, sowie eine geringe Beschleunigung des Herzschlages hervorrufen könne. Unter 11 Versuchen waren diese Erscheinungen aber nur drei Mal mit Sicherheit zu konstatieren, drei weitere Versuche lieferten ein zweifelhaftes Ergebnis, ein Versuch war gänzlich negativ, und in den anderen waren die Ergebnisse durch Nebenumstände getrübt. Auch ich habe einmal am isolierten Katzenherzen eine geringe Pulsbeschleunigung wahrnehmen können, am isolierten Hundherzen war etwas derartiges nie zu beobachten. Auch meine Versuche am nach der Methode BOCK-HERING isolierten

dieser Konzentration jedoch ist immer eine Schädigung des isolierten Warmblüterherzens zu konstatieren. Am Tiere *in toto* bringt Alkohol bei einmaliger intravenöser Darreichung eine deutliche, wenn auch verhältnismässig schnell vorübergehende Blutdrucksteigerung hervor, welche auf einer Vasokonstriktion im Gebiet des Splanchnikus beruht, während die Gefässe in der Peripherie und die der Brusthöhle sich an der Gefässerengung nicht beteiligen, sondern vielmehr erschlaffen. Durch diese eigentümlichen Verhältnisse kommt es zu einer besseren Durchblutung des Herzmuskels, welcher infolgedessen zu grösserer Tätigkeit angeregt wird.

Durch einige orientierende Versuche war es auch schon wahrscheinlich gemacht worden, dass sich die am Tier gewonnenen Resultate auf den Menschen übertragen liessen. Diese Untersuchungen am Menschen sind nunmehr wesentlich erweitert worden, um die Wahrscheinlichkeit zur Gewissheit werden zu lassen.

Bevor auf diese eigenen Versuche eingegangen wird, möge hier ganz kurz die einschlägige Literatur Erwähnung finden.

Von jeher erfreuten sich die Veränderungen des Pulses der Aufmerksamkeit der klinischen Beobachter, welche den Einfluss des Alkohols am Menschen studierten. Doch leider sind die Ansichten der Autoren, wie immer, wenn es sich um eine Wirkung des Alkohols handelt, recht widersprechend. Die einen behaupten, dass die *Pulsfrequenz* unter Alkoholkwirkung zunehme, SCHMIEDEBERG<sup>(1)</sup> ist geneigt anzunehmen, dass diese Zunahme von der Umgebung abhängig sei, in welcher der Alkohol aufgenommen wird. Andere wieder geben an, dass die Pulsfrequenz im Wesentlichen dieselbe bleibe (WENDELSTADT)<sup>(2)</sup>. Schliesslich hat von JAKSCH<sup>(3)</sup> bei seinen Untersuchungen gefunden, dass die Pulsfrequenz unter Alkoholeinfluss meistens heruntergehe.

Ueber die Veränderungen, welche mit der *Qualität* des Pulses vor

---

Kaninchenherzen zeigten, selbst auf die kleinsten Dosen Alkohols, weder eine Zunahme der Kontraktionsgrösse des Herzmuskels, noch eine Beschleunigung des Rythmus. Infolgedessen dürfte meine oben aufgestellte Behauptung, der Alkohol übe in geringer Konzentration weder eine günstige noch eine schädliche Wirkung auf das isolierte Warmblüterherz aus, im *allgemeinen* zu Recht bestehen.

(1) SCHMIEDEBERG, O.: *Grundriss der Arzneimittellehre und Toxikologie*. Leipzig, 1904. 4. Auflage.

(2) WENDELSTADT, H.: *Ueber die Wirkung des Weingeistes auf die Atmung des Menschen*. Arch. f. die ges. Physiologie, 1899, Bd. 76, S. 233.

(3) v. JAKSCH: *Der Weingeist als Heilmittel*. Verhandlungen des VII. Kongresses f. inn. Med., Wiesbaden, 1888.

sich gehen, sind die Meinungen weniger geteilt. Beinahe alle Autoren berichten, dass der Puls nach Aufnahme von Alkohol oder alkoholischen Getränken voller, kräftiger und schneller werde. Gleichwohl ist auch diese Ansicht nicht unwidersprochen geblieben. So geben VON DER MÜHLL und JAQUET<sup>(1)</sup> an, dass sich auf kleine Alkoholgaben der Puls auch qualitativ nicht ändere. Jedoch haben diese Autoren ihre Untersuchungen erst eine Stunde nach der Alkoholfuhr begonnen, zu einer Zeit also, zu welcher, wie wir später sehen werden, die Alkoholwirkung auf den Blutkreislauf für gewöhnlich schon wieder verschwunden ist.

Vielleicht am übereinstimmendsten sind die Beobachtungen über die Erweiterung der peripheren Gefäße nach Alkoholaufnahme, was sich in subjektivem Hitzegefühl, vermehrter Schweißsekretion und Rötung der Haut und des Gesichtes kund giebt. Auch die thermometrischen Messungen, welche besonders von der BINZ'schen Schule<sup>(2)</sup> angestellt worden sind, sprechen unzweifelhaft für diese Angabe. Es wurde nämlich durch diese Untersuchungen festgestellt, dass unter Alkoholeinfluss die Temperatur der Haut zunehme, die des Mastdarmes aber eine Verringerung erfahre.

In den letzten Jahren wurden auch die Veränderungen des Blutdrucks des Menschen unter Einfluss des Alkohols eingehender studiert. Doch sind die Untersuchungen über diesen Gegenstand immerhin noch spärlich. Soweit ich Angaben in der Literatur finden konnte, existieren hierüber Arbeiten von WEISSENFELD<sup>(3)</sup>, welcher unter der Leitung von BINZ seine Untersuchungen anstellte, von SWIENTOCHOWSKI<sup>(4)</sup> und von SCHÜLE<sup>(5)</sup>. Ausserdem habe ich in meiner früheren Arbeit (I. c.) schon ein Protokollbeispiel meiner Versuche am Menschen gegeben. WEISSENFELD fand, dass Dosen von 50—75 c.c. alten Xeresweins mit einem Alkoholgehalt von ungefähr 13,5% den Blutdruck um 15-60 mm. Hg erhöhen. Die Versuche wurden mit dem v. BASCH'schen Sphygmomanometer angestellt. SCHÜLE

(1) V. D. MÜHLL und JAQUET: *Zur pharmakologischen Wirkung des Alkohols*. Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte, 1891, Bd. 21.

(2) BINZ, C.: *Die Wirkung des Alkohols auf die Temperatur des gesunden Menschen*. Virchow's Arch., Bd. 53, 1871, S. 520, und andere Arbeiten.

(3) WEISSENFELD, J.: *Der Wein als Erregungsmittel beim Menschen*. Inaugur.-Diss., Bonn, 1898, und Arch. f. d. ges. Physiol., 1898, Bd. 71, S. 60.

(4) SWIENTOCHOWSKI, J.: *Ueber den Einfluss des Alkohols auf die Blutcirculation*. Zeitschrift f. klin. Med. 1902, Bd. 46, S. 284.

(5) SCHÜLE: *Ueber Blutdruckmessungen mit dem Tonometer von Gärtner*. Berlin. klin. Wochenschrift, 1900, Bd. 33, S. 776.

dagegen konstatierte, allerdings wurden nur wenige Versuche mit Alkohol vorgenommen, nach grösseren Dosen von Xereswein oder Kognak eine Senkung des Blutdrucks. Die Messungen wurden mit Hilfe des Gärtnerischen Tonometers ausgeführt. Leider hat SCHÜLE die Dosen, welche er gab, nicht näher bezeichnet. In der Arbeit von SWIENTOCHOWSKI findet man die Angabe, dass der Alkohol eine Senkung des Blutdrucks zur Folge habe. Die Dosen, welche der Verfasser seiner Versuchspersonen gab, waren ausserordentlich grosse, 50—100 c.c. ja sogar 150 c.c. 50 % Alkohols. Nur in zwei Fällen sah SWIENTOCHOWSKI trotz dieser ungewöhnlich hohen Gaben eine geringe Blutdrucksteigerung eintreten.

Auch hier also stehen sich die Ansichten eigentlich diametral gegenüber. Doch glaube ich später zeigen zu können, dass die widersprechenden Meinungen nicht gänzlich einvereinbar sind; die entgegengesetzten Versuchsergebnisse lassen sich vielmehr zwanglos aus den verschiedenen Alkoholgaben erklären, welche bei den Versuchen gegeben wurden.

Die Schlussfolgerungen, welche die einzelnen Untersucher aus ihren Beobachtungen ziehen, sind natürlich ebenso von einander abweichend wie die Ergebnisse ihrer Experimente.

Meine eigenen Versuche, die Alkoholwirkung auf den Blutkreislauf des Menschen betreffend, zerfallen in drei verschiedene Gruppen. Die erste derselbe beschäftigt sich mit den Veränderungen, welche der *Blutdruck* nach Alkoholaufnahme erfährt, die zweite mit den *Veränderungen des Pulses*, und in einer dritten Versuchsreihe endlich wird es unternommen werden, auch das *Herz* in den Kreis pharmakologischer Untersuchungen zu ziehen.

Zunächst einige Worte über die Versuchsbedingungen! Den eigentlichen Experimenten ging immer eine genaue Untersuchung der Versuchspersonen voraus, nachdem eine eingehende Anamnese erhoben worden war, wobei besonderes Gewicht darauf gelegt wurde, zu erfahren, wieviel und in welcher Form Alkohol von den Versuchspersonen täglich aufgenommen wird. Die Versuche fanden in einem geräumigen, luftigen Zimmer statt, das jeder Innenaustattung entbehrte, im Winter genügend geheizt war und in einem besonderen Flügel unseres Institutes fern von allem Geräusch der Strasse lag. Es versteht sich von selbst, dass bei den Untersuchungen ebenfalls jedes Geräusch vermieden wurde, das sich eben irgendwie vermeiden liess. Eine Verdunklung des Zimmers haben wir nicht vorgenommen, weil dies die Beobachtung des Experimentes hätte hindern können. Ausserdem aber wollten wir auch vermeiden, dass die Versuchspersonen in Schlaf verfielen, was sich selbst im hellen Zimmer nach Alkoholaufnahme nicht immer hintanhaltend liess.



Bei der Mehrzahl der Versuche befanden sich die Versuchspersonen in sitzender Stellung in einem mit Armlehnen versehenen, gepolsterten Sessel, in einigen anderen Versuchen jedoch lagen die Patienten auf einem sogenannten « Schiffsstuhl » lang ausgestreckt. Dem eigentlichen Versuch ging immer ein Vorversuch voran, um die Leute mit der Anordnung des Experimentes vertraut zu machen. Es braucht kaum noch hervorgehoben zu werden, dass während des Versuches selbst nicht gesprochen wurde, was auch in der Tat leicht durchführbar war, da die Patienten schon alle nötigen Anweisungen im Vorversuch empfangen hatten. Auf diese Weise wurde nach Möglichkeit alles ausgeschaltet, was während des Experimentes die Kreislaufphänomene irgendwie beeinträchtigen konnte.

### Blutdruckveränderungen nach Alkoholaufnahme.

Diese Versuche wurden mit Hülfe des Gärtnerschen Tonometers und des RIVA-ROCCI'schen Apparates vorgenommen. Es versteht sich von selbst, dass die Erfahrungen, welche bisher in Bezug auf die Handhabung und die Genauigkeit der mit diesen Apparaten erzielten Resultate gesammelt worden sind, sorgfältige Beobachtung fanden. Ueber die Blutdruckmessungen mittels des Gärtnerschen Tonometers sind wir im Wesentlichen den Angaben MARTIN'S<sup>(1)</sup> gefolgt, die sich eigentlich im grossen ganzen mit denen GÄRTNER'S<sup>(2)</sup> selbst decken. Bei den Messungen mit Hülfe des Apparates von RIVA-ROCCI haben wir uns nicht des VON RECKLINGHAUSEN<sup>(3)</sup> empfohlenen breiten Schlauches bedient, sondern haben einen solchen von 5,5 cm. Durchmesser angewandt, einmal weil es uns hauptsächlich nur auf relative Zahlen, auf Vergleichswerte, vor und nach der Alkoholaufnahme ankam, und dann weil SAHLI<sup>(4)</sup> in einer kürzlich erschienenen Arbeit über das absolute Sphygmogramm den schmaleren Schlauch den breiteren Modellen auf Grund theoretischer Ueberlegungen vorzieht. Die Ergebnisse der Messungen mit Hülfe des RIVA-ROCCI'schen und des

(1) MARTIN, A. : *Technisches über das RIVA-ROCCI'schen Sphygmomanometer und GÄRTNER'S Tonometer.* Münchner med. Wochenschrift, 1900. S. 1021 und 1072.

(2) GÄRTNER, G. : *Ueber einen neuen Blutdruckmesser.* Wien. klin. Wochenschrift, 1899, S. 30 und 45 ; *Ueber das Tonometer.* Münchner med. Wochenschrift, 1900. No 35. S. 1195.

(3) VON RECKLINGHAUSEN, H. : *Ueber Blutdruckmessungen beim Menschen.* Arch. f. exp. Path. und Pharm., Bd. 46, S. 78.

(4) SAHLI : *Ueber das absolute Sphygmogramm und seine klinische Bedeutung nebst kritischen Bemerkungen über einige sphygmomanometrische Arbeiten.* Deutsches Archiv für klinische Medizin, Bd. LXXXI 5 und 6, S. 493.

Gärtnerschen Apparates stimmen mit einander überein; vielleicht dass die Handhabung des ersteren etwas umständlicher ist, und das Tastgefühl für die feinen Differenzen des « gerade noch Vorhandenseins und des eben Verschwindens » des Pulses sich bei oftmaliger Wiederholung der Messung allmählich abstumpft und man auf diese Weise im Verlauf des Experiments etwas zu niedrige Werte erhalten könnte.

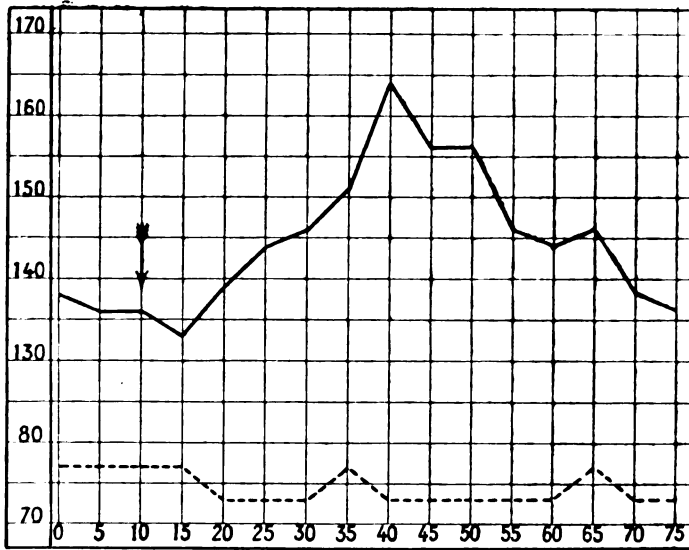
In dem sogenannten Vorversuch wurde auch öfters festgestellt, dass sich unter den angegebenen Versuchsbedingungen der Blutdruck in den weitaus meisten Fällen mehr als eine Stunde absolut konstant halten lässt. Nur wenn die Versuchspersonen wirklich einschlafen, kann es vorkommen, dass der Blutdruck im Laufe des Versuchs unter den Anfangsdruck sinkt. Jedem Blutdruckversuch ging immer eine Ruhepause von  $\frac{1}{4}$  Stunde Dauer voraus, dann wurden gewöhnlich mindestens drei Messungen in Abständen von 5 Minuten vorgenommen. Nunmehr nahmen die Versuchspersonen den Alkohol zu sich und die Messungen wurden weiter in Abständen von 5 bzw. 10 Minuten fortgesetzt. Nicht unwichtig erscheint es, dass die Versuchspersonen vorher Kot und Urin entleeren, damit während des Versuchs keinerlei Sensationen von seiten der Blase oder des Mastdarms eine Veränderung des Blutdrucks verursachen.

Die Alkoholmengen, welche wir den Versuchspersonen darreichten, waren recht wechselnd. Es kamen Konzentrationen von 10-50 % in den verschiedensten Mengen zur Anwendung, 40—100 c.c. Der Alkohol wurde dabei entweder in Form von verdünntem reinem Alkohol oder in Form von Portwein mit einem Alkoholgehalt von 18 % dargereicht.

Die Ergebnisse, welche wir bei unseren Versuchen, den Blutdruck betreffend, erhielten, sind im einzelnen aus den beigegebenen Protokollbeispielen zu ersehen. Es zeigt sich, dass die verschiedenen Dosen des Alkohols von entscheidendem Einfluss auf die Wirkung desselben sind. Das ist eine Tatsache, welcher die Mehrzahl der Autoren bisher zu wenig Bedeutung beigelegt hat. Auch scheint sich aus meinen Versuchen mit Sicherheit zu ergeben, dass es nicht gleichgültig ist, ob dieselben an Personen vorgenommen werden, welche an Alkohol gewöhnt sind oder nicht. Ganz allgemein gesprochen zeigt es sich, dass *kleine* Dosen von Alkohol eine Blutdrucksteigerung um 5, in den meisten Fällen um 15 mm. Hg hervorrufen, aber es kommen auch Blutdrucksteigerungen von 25, ja 30 und 35 mm. Hg zu stande. Die Blutdrucksteigerung erscheint ungefähr 20 Minuten, manchmal erst 30 Minuten nach der Alkoholaufnahme. *Mittlere* Dosen bewirken zunächst eine kleine Blutdrucksteigerung und dann eine geringe Senkung von 5—10 mm. Hg

unter die Norm. *Grosse* Dosen, besonders in hohen Konzentrationen, rufen eine Senkung des Blutdrucks um 10 mm. Hg hervor. Allerdings haben wir nie höhere Gaben als 90—100 c.c. 50 % Alkohols gegeben. Die Alkoholwirkung, welche, wie eben gesagt, schon nach 20—30 Minuten ihr Maximum erreicht hat, klingt allmählich wieder ab und ist bei den von uns angewandten Mengen nach 60, höchstens nach

KURVE I.



↓ bezeichnet die Alkoholaufnahme (40 c.c. 18 %-igen Portweins); die obere Linie den Blutdruck; die untere gebrochene die Pulszahl. Auf der Abszisse ist die Zeit in Minuten angegeben.

75—80 Minuten wieder verschwunden. Ob die Alkoholwirkung schon nach 20 Minuten oder etwas später ihr Maximum erreicht, scheint davon abzuhängen, ob der Alkohol auf nüchternen oder gefüllten Magen eingenommen wird. In letzterem Falle ist natürlicherweise die Resorption und dadurch auch die Wirkung etwas gegen die Norm verzögert.

Es ist nun die Frage, was wir unter kleinen, grossen und mittleren Dosen verstehen. Kleine Dosen sind nun nach unserer Auffassung bei Leuten, welche einem sehr mässigen Alkoholgenuss ergeben sind, 40—60 c.c. 10 % oder 40—50 c.c. 18—20 % Alkohol. Als mittlere Gaben muss man bei solchen Personen 60—80 c.c. 20 % oder 50—60 c.c. 30 % Alkohols betrachten, als grosse Dosen müssen schon Gaben von 50 c.c. 50 % Alkohols angesehen werden. Wie man aus den Zahlen ersieht, spielen

die Konzentrationen des Alkohols eine gewisse Rolle in der Wirkung, was auch schon aus früheren Beobachtungen hervorgeht. Ferner ist es uns immer auffallend gewesen, dass wir bei abstinenten oder nahezu vollkommen abstinenten Versuchspersonen die grössten Blutdrucksteigerungen beobachten konnten. (S. Protokoll I.) Bei Alkoholgewöhnten waren immer grössere Dosen nötig als bei Enthaltamen, um eine Erhöhung des Blutdrucks zu bewirken. So sind Dosen, welche bei einem Abstinente schon eine Blutdrucksteigerung hervorrufen, bei einem mässigen Alkoholiker ohne jede Wirkung. Um auch suggestive Einflüsse auszuschliessen, wurde in zwei Versuchen der Alkohol den Versuchspersonen ohne ihr Wissen verabreicht, indem der Geschmack des 18 % Alkohols durch *Sir. corticis aurentii* verdeckt wurde. Die Ergebnisse waren dieselben wie vorher. (Protokollbeispiel N° X.)

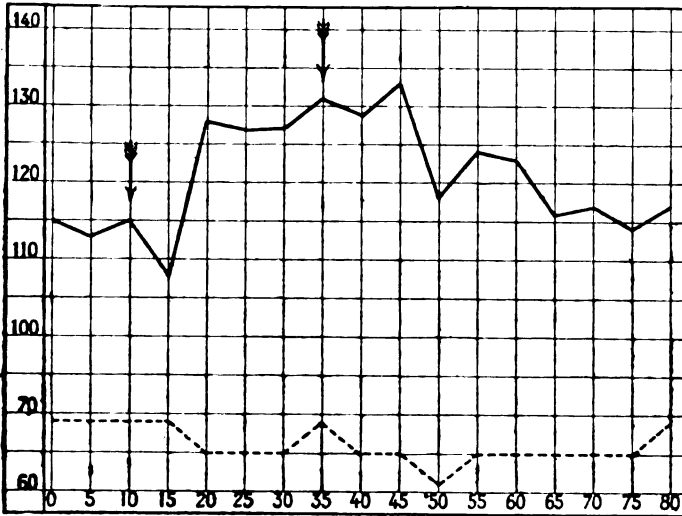
Aus den angeführten Tatsachen ergibt sich auch, wie die verschiedenen Versuchsergebnisse der einzelnen Autoren zu erklären sind. WEISSENFELD, welcher seinen Versuchspersonen 50—75 c.c. 13,5 % Xereswein gab, sah eine Blutdrucksteigerung eintreten, und SWIENTOCHOWSKI, welcher Gaben von 50—100, ja 150 c.c. mit einem Alkoholgehalt von 50 % verabreichte, konnte natürlich nur eine Blutdrucksenkung wahrnehmen. Immerhin ist jedoch auch bei den Versuchen SWIENTOCHOWSKI's trotz der enormen Alkoholgaben in zwei Fällen eine kleine Steigerung des Druckes wahrzunehmen; einen dieser Fälle bezeichnet der Verfasser als Alkoholisten. Die Dosen, welche SWIENTOCHOWSKI gereicht hat, müssen als ganz hohe bezeichnet werden, wenn man sich vorstellt, dass 100 c.c. 50 % Alkohols etwa  $\frac{1}{2}$  Liter Rotwein auf einmal getrunken entsprechen würden, ohne dass dabei die hohe Konzentration berücksichtigt wird. Das sind Gaben, welche am Krankenbett kaum zur Anwendung kommen dürften. Jedenfalls ist es unzulässig aus Symptomen, welche solche hohe Alkoholmengen hervorrufen, allgemeine Schlüsse auf die Wirkung des Alkohols ziehen zu wollen, wie dies SWIENTOCHOWSKI tut.

Es soll übrigens nicht verschwiegen werden, dass man hier und da nach kleinen Dosen selbst bei sehr wenig Alkoholgewöhnten eine Blutdrucksteigerung nicht beobachten kann. Immerhin müssen solche Fälle nach unseren Erfahrungen als *sehr seltene* Ausnahmen bezeichnet werden. (S. Protokoll II.)

Es wurden auch einige Versuche angestellt, um die Frage zu beantworten, welchen Einfluss eine *mehrmalige* Alkoholdarreichung auf den Blutdruck ausübe. Dabei fanden wir, dass eine zweite Alkoholdose zur Zeit der grössten Erhebung des Blutdrucks gegeben, diesen länger als

gewöhnlich hoch halten kann, ja ihn sogar vielleicht noch um mehrere mm. Quecksilber zu steigern vermag. (Siehe Protokoll XIV und die folgende Kurve II.)

KURVE II.



↓ bezeichnet die Alkoholaufnahme (50 c.c. 10 % Alkohols); die obere Linie stellt den Blutdruck dar, die untere die Pulsfrequenz. Auf der Abszisse ist die Zeit in Minuten angegeben.

In zwei anderen Fällen wurden ganz kleine Alkoholdosen in Abständen von 1/2 Stunde verabreicht und dies 3 Stunden lang fortgesetzt. Es zeigte sich auch hier, dass die Blutdrucksteigerung die ganze Zeit über anhält, und erst wieder ungefähr 3/4 Stunden nach der letzten Alkoholaufnahme verschwindet(1).

### Pulsveränderungen unter Alkoholeinfluss.

Sehr häufig wurden bei unseren Versuchen die Pulsveränderungen gleichzeitig mit den Untersuchungen des Blutdrucks aufgenommen. In vielen Fällen wurden aber auch gesonderte Pulsaufnahmen gemacht.

(1) Bei unseren Blutdruckversuchen konnten auch noch eine Reihe anderer Symptome von seiten der Zirkulation beobachtet werden, Rötung des Gesichts, u. s. w., welche für die Wirkung grosse Bedeutung beanspruchen; doch will ich auf diese Erscheinungen erst später eingehen.

Diese Versuche, mehr als 30 an der Zahl wurden mit Hilfe des MAREY'schen Sphygmographen mit Luftübertragung und des JACQUET'schen Sphygmographen angestellt. Auch plethysmographische Pulskurven wurden aufgenommen, z. T. nach der Methode von POSTMA<sup>(1)</sup>, z. T. mit Hilfe der Lufttransmission. Für die plethysmographischen Pulsaufnahmen benutzten wir ein kleines Glasrohr, welches gerade Platz genug zur Aufnahme eines Fingers gewährte, der mittels einer kleinen Gummimanchette luftdicht, aber ohne Kompression in das Glasrohr eingefügt wurde. Das freie Ende desselben war bei der Methode POSTMA's durch einen dickwandigen Kautschukschlauch mit einem kleinen Wassermanometer verbunden, welcher mit einem Korkschwimmer versehen war. Die Bewegungen desselben wurden photographisch registriert. Im anderen Falle war das Glasrohr mit dem in ihm eingeschlossenen Finger mit einer sehr empfindlichen MAREY'schen Trommel in Verbindung gebracht. Schon bei Gelegenheit der Blutdruckmessungen wurde regelmässig die Frequenz des Pulses aufgenommen.

Die Ergebnisse, welche mit Hilfe aller dieser Methoden erzielt wurden, ergaben ganz übereinstimmende Resultate. Was zunächst die *Pulsfrequenz* anbetrifft, so zeigt es sich, dass dieselbe durch den Alkoholeinfluss nicht wesentlich verändert wird. Es kamen wohl kleine Schwankungen von 4 Pulsschlägen in der Minute vor, doch sind solche kleine Schwankungen auch beim Normalen zu beobachten (JACQUET, l. c.) Diese Angaben beziehen sich allerdings nur auf die kleineren und mittleren Dosen Alkohols; bei Dosen, welche eine Blutdrucksenkung hervorrufen, können grössere Schwankungen beobachtet werden, die aber keineswegs einen ganz konstanten Charakter haben. Bald ist es eine kleine Zunahme bald eine kleine Verlangsamung der Pulsfrequenz, im Wesentlichen bleibt auch hier die Pulsfrequenz im ganzen wie ohne Alkoholaufnahme.

Im Gegensatz hierzu kann aber immer eine Aenderung der *Qualität* des Pulses konstatiert werden. Mittels aller Methoden, welcher wir uns bedienen, um die Pulsaufnahmen auszuführen, konnten wir die Wahrnehmung machen, dass der Alkohol eine Vergrösserung der Pulshöhe der Arteria radialis zu stande bringt. Selbst die kleinen Dosen, welche noch keine Blutdruckerhöhung hervorrufen, bewirken schon diese Veränderungen. Aber auch Dosen, welche den Blutdruck steigern, beeinflussen den Puls in der angegebenen Weise, und zwar tritt die Wirkung auf den

---

(1) H. POSTMA : *Neue Methode zur Registrierung der Pulswelle*. Zentralblatt f. Physiologie. 1904, N<sup>o</sup> 16, S. 495.

Puls ungefähr zur selben Zeit ein als die auf den Blutdruck, scheint aber, wie aus den Versuchen hervorgeht, etwas länger anzuhalten.

Ausser der Zunahme der *Pulshöhe* war auch immer ein stärkeres Hervortreten des *Katadikrotismus* zu konstatieren. Nach ungefähr einer Stunde waren die Pulsveränderungen ebenso wie die des Blutdrucks wieder vollständig geschwunden.

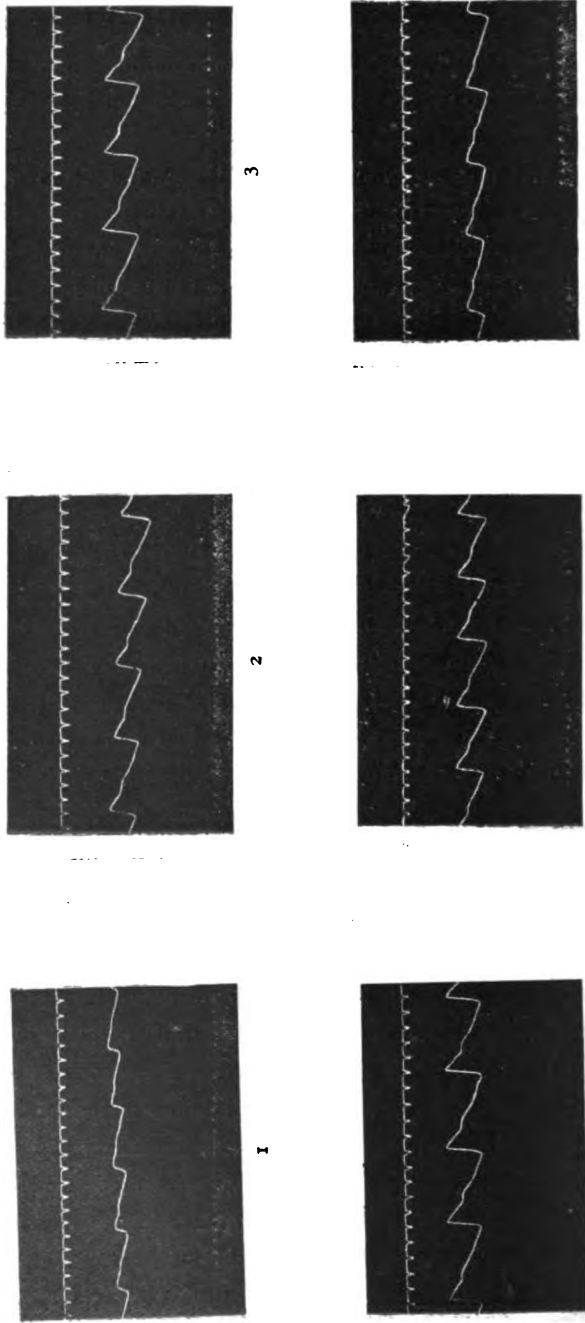
SAHLI (l. c.) übt in seiner schon zitierten Arbeit über das absolute Sphygmogramm eine vernichtende Kritik an den Pulsregistrierungen und den Folgerungen, welche aus der Pulskurve gezogen werden können. Er glaubt, dass nur die Pulsfrequenz mit Hülfe des Sphygmogramms ermittelt werden könne. Diese Ansicht dürfte sich vielleicht vom Standpunkt des Klinikers als richtig erweisen, da dieser kaum jemals in der Lage sein dürfte, bei einem Kranken den Puls schon in dessen gesunden Tagen aufzunehmen. Aber bei pharmakologischen Untersuchungen, wie in unserem Falle, wo man den Puls mit demselben Apparat (beim JACQUET'schen Sphygmographen natürlich mit derselben Federspannung) innerhalb einer Stunde bei ein und derselben Person registriert, dürften doch einige Folgerungen, welche aus etwaigen Pulsveränderungen gezogen werden, einer gewissen Beweiskraft nicht entbehren.

Wenn, wie in unserem Falle, der Puls grösser wird, so kann dies einmal daran liegen, dass bei derselben Gefässspannung die Druckschwankungen im Arteriensystem zugenommen haben, oder dass bei schlafferen Gefässwänden die Druckschwankungen mehr zum Ausdruck gelangen. Auch das stärkere oder schwächere Hervortreten des Katadikrotismus wird auf ähnlichen Gründen beruhen müssen. Und es wird auch ganz allgemein angenommen, dass eine stärkere Betonung des Katadikrotismus gleichbedeutend ist mit einer Erschlaffung der Gefässwand (s. TIGERSTEDT). Nun haben wir beim Alkoholeinfluss auf den Menschen, — blutdrucksteigernde Dosen vorausgesetzt — eine Zunahme der Pulshöhe, was übrigens auch schon durch die Palpation zu erkennen ist, und ein Deutlicherwerden des Katadikrotismus gerade zur Zeit der grössten Blutdrucksteigerung.

Wie sind diese Phänomene nun in Einklang mit einander zu bringen? Auf der einen Seite Erhöhung des Blutdrucks, auf der anderen Vasodilation des Gefässe, bemerkbar an der A. radialis. Es bestehen zwei Möglichkeiten: einmal könnte man annehmen, dass das Herz kräftiger arbeite; d. h., da nachgewiesenermassen die Frequenz nicht zunimmt, könnte das Schlagvolumen des Herzens grösser werden und so trotz Erschlaffung der Gefässe den Blutdruck erhöhen, die Gefässerweiterung überkompensierend. Oder es könnte zwar eine Erschlaffung der peripheren, der direkten

## KURVE III.

Folgende Kurve giebt die Veränderung des Pulses beispielsweise wieder.



Pulskurve : 1. normal — 2. 10 Min. nach der Alkoholaufnahme (60 c.c. 18 % Portwein). — 3. 20 Min. — 4. 30 Min. — 5. 40 Min. — 6. 50 Min. Die Blutdrucksteigerung, die gleichzeitig beobachtet wurde, betrug 15 mm. Hg und erreichte ihr Maximum 25' nach der Alkoholdarreichung.



Untersuchung zugänglichen Gefäße eintreten, dafür aber andere Gefäßgebiete eine starke Vasokonstriktion erleiden, welche die periphere Gefässerweiterung überwiegt. In diesem Falle brauchte man eine Verstärkung der Herztätigkeit primär nicht anzunehmen. Die Entscheidung zwischen diesen beiden Möglichkeiten lässt sich durch Versuche am Menschen nicht fällen. Da müssen wir auf das Tierexperiment zurückgehen. Und dieses zeigt uns, dass der Alkohol auf das isolierte Herz keinen günstigen Einfluss auszuüben vermag, obwohl, wie noch einmal hervorgehoben werden soll, in kleinen Dosen auch keinen schädlichen. Die Tierversuche aber zeigen uns weiter, dass beim Hund und beim Kaninchen die zweite Möglichkeit zutrifft. Es liegt nun absolut kein Hindernis vor, welches sich beim Menschen dieser Annahme entgegenstellen würde, und wir glauben wohl berechtigt zu sein, die gefundenen Tatsachen so erklären zu dürfen.

Bei blutdrucksenkenden Gaben des Alkohols dürfte allerdings das Größerwerden des Pulses einzig und allein darauf beruhen, dass trotz Blutdrucksenkung die erschlafften Gefäße die Pulsschwankung nur besser zum Vorschein kommen lassen. In diesem Falle beruht das Pulsphänomen lediglich auf einer Verringerung des Widerstandes gegenüber der durch das Herz hervorgerufenen Druckschwankung.

Merkwürdig ist es auch, dass in den Fällen, bei denen man auf kleinste Dosen von Alkohol noch keine Drucksteigerung wahrnehmen kann, doch die genannten Pulsveränderungen auftreten. Auch dies spricht, wie ich glaube, in einwandsfreier Weise zu Gunsten unserer Annahme der peripheren Vasodilatation bei gleichzeitiger überwiegender Vasokonstriktion eines anderen Gefäßgebietes, welches nach unseren Tierversuchen in dem vom Splanchnikus versorgten Abdominalgefäßsystem zu suchen ist.

Als weiteren Beweis für die Richtigkeit der Folgerungen, welche aus den sphygmographischen Kurven gezogen wurden, darf ich wohl noch die Wahrnehmungen anführen, welche ich bei allen meinen Versuchen zu machen Gelegenheit hatte.

Unmittelbar nach Aufnahme des Alkohols zeigt sich bei den Versuchspersonen ein gewisses Wärmegefühl der Rachenschleimhaut und bald auch des Magens welches jedoch bald wieder verschwindet. Dafür tritt nunmehr nach ungefähr 10 Minuten ein ziemlich stark ausgesprochenes Wärmegefühl im Gesicht, besonders an der Stirn und den Wangen auf. Meistens ist dabei auch objektiv eine Rötung der Haut wahrzunehmen. Diese Erscheinungen sind eigentlich am stärksten ausgeprägt, wenn der

Blutdruck ansteigt und die Pulsveränderungen, Katadikrotismus und Zunahme der Pulshöhe am deutlichsten sind, also 20–30 Minuten nach der Alkoholaufnahme. Sehr häufig sieht man auch Schweissperlen auf der Stirn der Versuchsperson erscheinen und immer kann an der Fingerbere vermehrte Schweissekretion beobachtet werden. Auch diese Phänomene können selbst dann wahrgenommen werden, wenn die Alkoholgaben, welche den Versuchspersonen gereicht wurden, sehr klein sind, und manchmal sogar in den Fällen, in welchen eine Blutdrucksteigerung nicht konstatiert werden kann.

Obwohl in keinem Zusammenhang mit den Veränderungen des Kreislaufs stehend darf wohl an dieser Stelle auf ein Symptom aufmerksam gemacht werden, welches für die therapeutische Anwendung des Alkohols von Bedeutung ist. Selbst nach der Aufnahme geringer Alkoholmengen machte sich bei unseren Versuchspersonen ein auffälliges Schlafbedürfnis geltend, welches nur zum geringsten Teil auf die absolute Ruhelage, zum weitaus grössten Teil auf die Alkoholfuhr zurückzuführen ist. Einige meiner Versuchspersonen fielen nach Gaben von 50 c.c. Portwein im Verlauf des Experimentes sogar in so tiefen Schlaf, dass sie selbst beim Anlegen des Tonometerringes und beim Zählen des Pulses nicht aufwachten.

Die narkotische Wirkung kleine Alkoholgaben ist gleichfalls nach Ablauf von ungefähr einer Stunde wieder verschwunden.

### **Untersuchung des Herzens unter Alkoholwirkung.**

Im Eingang der vorliegenden Arbeit hatten wir hervorgehoben, dass beim Tiere durch die eigentümlichen Gefässveränderungen und Blutdruckmodifikationen indirekt die Herztätigkeit günstig beeinflusst werden könne. Beim Tiere habe ich dies auch durch eine geeignete Methode direkt beweisen können.

Da nun beim Menschen, wie wir zu zeigen versucht haben, dieselben Verhältnisse wie am Tier vorzufinden sind, so kann man a priori annehmen, dass auch beim Menschen indirekt und sekundär das Herz eine günstige Beeinflussung erfahren werde. Aber ein unmittelbarer Nachweis wird nie gelingen können. Wenn wir bei einer vorhandenen Blutdrucksteigerung selbst nachweisen könnten, dass das Herz in irgend einem Sinne kräftiger arbeitet, so könnte man mit Recht noch immer sagen; ja es arbeitet wohl kräftiger, aber nur weil es muss, weil ein grösserer Widerstand vorhanden ist, welcher sich der Tätigkeit des Herzens, dem Heraustreiben des Blutes aus dem Ventrikel in die Aorta oder A. pulmonaris, entgegenstellt. Und es ist selbstverständlich, dass ein gesundes Herz eine solche

geringe Mehrarbeit, wie sie die Ueberwindung eines Mehrdruckes von höchstens 35 mm. Hg darstellt, ohne weiteres leisten kann. Immerhin war es zu mindestens interessant zu sehen, ob es dies in Wirklichkeit auch tut. Zu diesem Zwecke haben wir zwei verschiedene Untersuchungen am Herzen angestellt.

Bei der ersten gingen wir von folgender Ueberlegung aus. Die Arbeit, welche der Herzventrikel bei jeder Kontraktion leistet, ist direkt proportional der Blutmenge, welche in die Aorta geworfen wird, und dem Druck, welcher zur Zeit im Aortensystem herrscht, hingegen umgekehrt proportional der Zeit in welcher sich die Kontraktion des Ventrikels abspielt. Der erste Faktor muss bei den eigentümlichen Verhältnissen der Blutverteilung im Arteriensystem unter Alkoholwirkung gleich bleiben. Der Aortendruck steigt, wie wir in unseren Versuchen gefunden haben, um ein bestimmtes Mass an. Wenn es nun gelänge festzustellen, dass die Ventrikelkontraktion vor und nach der Alkoholaufnahme in derselben Zeit abläuft, so wäre damit bewiesen, dass das Herz bei einer Kontraktion mehr Arbeit leistet. Dass sich in der Tat die Zeit einer Ventrikelkontraktion nicht ändert, konnten wir mit Hülfe des *Kardiogramms* zeigen. Gleichgültig wie die einzelnen Erhebungen des Kardiogramms gedeutet werden müssen, soviel steht doch nach den bisherigen Untersuchungen fest, dass der aufsteigende und absteigende Schenkel der höchsten Kardiogrammsacke einem bestimmten Teil der Systole des Ventrikels entspricht. Wir fanden nun in der Tat, dass die Zeit, in welcher sich dieser Abschnitt des Kardiogramms abspielt, vor und nach der Alkoholdarreichung dieselbe bleibt. Wir massen auch noch vorsichtiger Weise die Entfernung der einzelnen Zacken des Kardiogramms, welche ja den gleichen Abschnitten der Ventrikelbewegung entsprechen müssen, von seiner höchsten Erhebung und fanden, dass auch diese Entfernung durch die Alkoholaufnahme keine Veränderung erleide. Damit ist gezeigt, dass der Herzventrikel bei einer Kontraktion, nach Alkoholaufnahme in blutdrucksteigernder Dosis, mehr Arbeit leistet als vorher, und da die Pulsfrequenz in der Zeiteinheit ebenfalls keine Aenderung erfährt, so wird vom Herzen in der Tat eine grössere Arbeit verrichtet.

Wenn wir jetzt mehr rechnerisch zu zeigen versucht haben, dass das Herz unter Alkoholeinfluss ein grösseres Mass von Tätigkeit zeigt, so können wir uns davon durch die folgenden Untersuchungen auch direkt überzeugen.

Es ist ganz gleichgültig, auf welche Weise die Herztöne zu stande kommen, übrigens scheint darüber nur wenig Zweifel zu bestehen; auf

jeden Fall ist die Intensität derselben abhängig, wenn auch vielleicht nicht proportional von der Grösse der Tätigkeit des Herzens. Bock<sup>(1)</sup>, welcher mit einem eigens dazu konstruierten Stethoskop die Intensität der Herztöne mass, behauptet sogar, dass bei allen Gesunden die Herztonintensität konstant sei, das heisst der erste Ton über der Spitze zeigt bei allen Gesunden dieselbe Intensität, ebenso die übrigen Töne. Bei meinen Untersuchungen bin ich übrigens nicht zu demselben Ergebnis gekommen, aber das hatte für meine Experimente keine Bedeutung, da es sich nur darum handelte, relative Vergleichswerte vor und nach der Alkoholaufnahme zu erlangen. — Da das Instrument von BOCK-OERTEL wenig bekannt zu sein scheint, wenigstens habe ich ausser der Veröffentlichung von Bock keine weitere Litteraturangabe gefunden, so muss zum Verständnis zu mindestens sein Prinzip kurz beschrieben werden.

Die Schwingungen der in der Stethoskopröhre eingeschalteten Luftsäule vermitteln, indem sie auch unser Trommelfell in Schwingungen versetzen, die Wahrnehmung der Geräusche, welche im menschlichen Körper entstehen. Wenn man diese allseitig geschlossene Luftröhre durch Oeffnung der Stethoskopröhre mit der äusseren Luft in Verbindung bringt, so kann man die Herztöne zum Verschwinden bringen, das heisst die Schwingungen der Luft werden oberhalb der seitlichen Oeffnung des Stethoskops so klein, dass sie in unserem Ohre keine Gehörsempfindung mehr auszulösen im stande sind. Da man nun bei dem Bock'schen Stethoskop die seitliche Oeffnung variieren kann, so ist es möglich zu bestimmen, welche Oeffnung nötig ist, um die Herztöne gerade unhörbar zu machen. An dem Stethoskop befindet sich eine Skaleneinteilung, an welcher man die erforderliche Grösse der seitlichen Stethoskopöffnung ablesen kann. Dadurch ist es möglich, die Intensität der Herztöne wenigstens vergleichsweise zu bestimmen. Für Einzelheiten des genannten Instrumentes wird auf die Originalarbeit Bock's verwiesen.

Für diese Versuche ist es ein unerlässliches Erfordernis, dass absolute Ruhe im Zimmer herrscht. Die Versuchsbedingungen für unsere Alkoholexperimente waren also die gewöhnlichen, welche wir schon früher beschrieben haben. Es zeigte sich nun, dass auf kleine Dosen, welche eine blutdrucksteigernde Wirkung auf die Zirkulation des Menschen ausüben, die Intensität der Herztöne erheblich zunimmt. Auf die Grösse ihrer Zunahme möchte ich kein sehr grosses Gewicht legen, es genügte,

---

(1) H. Bock : *Die Messung der Stärke der Herztöne, ein diagnostisches Hilfsmittel.* Berliner klinische Wochenschrift, 1900. S. 502.

dass sie in ziemlich erheblichen Masse unzweifelhaft eine Verstärkung erfahren. Die Details sind aus dem beigegeben Protokollbeispiele XVI ersichtlich.

Auf jeden Fall ergibt sich aus diesen Versuchen mit Sicherheit, dass die Herztätigkeit in irgend einer Weise durch die Alkoholdarreicherung eine Vergrößerung erfahren hat. Dabei aber soll noch einmal hervorgehoben werden, dass man aus diesen Versuchen und Tatsachen a priori den Schluss nicht ziehen kann, dass der Alkohol das Herz auf irgend eine Weise exzitert, sondern nur dass das Herz nach der Alkoholdarreicherung eine erhöhte Tätigkeit entwickelt, ob « trotz oder infolge » muss bei diesen Versuchen unentschieden bleiben.

Da sich aber der menschliche Organismus, wie wir zu zeigen versucht haben, in bezug auf die Kreislaufwirkung des Alkohols, also auch betreffs des Zustandekommens der Blutdrucksteigerung so verhält wie der tierische Organismus des Hundes und des Kaninchens, so darf man auch mit vollem Recht annehmen, dass der Einfluss des Alkohols auf das Herz des Menschen, wenn auch nur indirekt auf dem Wege der Blutdrucksteigerung, ein günstiger sein wird. An Sicherheit gewinnt diese Folgerung durch unsere Versuche am Herzen des Menschen.

### Schlussbetrachtungen.

Wenn man zum Schluss noch einmal die Versuchsergebnisse kurz betrachtet, so würde sich folgendes aus ihnen ergeben.

Bei passender Dosierung ist es möglich durch Alkohol eine Blutdrucksteigerung auch beim Menschen hervorzurufen. Zur Zeit der grössten Blutdrucksteigerung sind die peripheren Gefässe erweitert. Auch tritt das letztere ein, wenn die Dosen so klein gewählt worden sind, dass eine Blutdrucksteigerung nicht zu stande kommt. Daraus und aus Analogie mit meinen früheren Tierversuchen, geht hervor, dass zu dieser Zeit eine die periphere Gefässerweiterung überkompensierende Vasokonstriktion vorhanden ist, welche ihren Sitz in dem vom Abdominalsympathikus versorgten Gefässgebiet hat.

Man ist weiterhin nach den Untersuchungen am Tiere zu der Annahme berechtigt, dass durch diese eigentümlichen Zirkulationsverhältnisse unter Wirkung des Alkohols das Herz auch des Menschen, wenn auch nur indirekt, *günstig beeinflusst*, « erregt » wird. Auf jeden Fall lässt sich eine Verstärkung der Herztätigkeit nachweisen.

Es muss noch besonders hervorgehoben werden, dass diese Ergebnisse an Gesunden gewonnen wurden. Es müssten weitere Untersuchungen

angestellt werden, inwieweit diese Resultate auf den Kranken übertragbar sind.

**Protokolle<sup>(1)</sup>.**

**I.** — F. D., 22 Jahr alt. Herz und Lungen gesund. Leicht erregbarer Puls. Vollkommen abstinent. Tonometer von GÄRTNER.

Zeit	Pulsfrequenz	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen
3 h. 50'	60	95	
3 h. 55'	64	93	
4 h. 00'	64	90	Alkohol 10 % 50 c.c.
4 h. 05'	64	94	
4 h. 10'	64	97	
4 h. 15'	64	102	
4 h. 20'	64	117	
4 h. 25'	64	117	
4 h. 30'	64	97	
4 h. 35'	62	92	
4 h. 40'	64	97	
4 h. 45'	64	102	
4 h. 50'	64	98	
4 h. 55'	64	92	
5 h. 00'	64	95	

**II.** — O. D., 22 Jahr alt. Magerer, muskelschwacher Mann, nervös, bei Bewegungen leicht erregbarer Puls. Sehr mässiger Alkoholgenuss. GÄRTNER'S TONOMETER.

Zeit	Pulsfrequenz	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen
4 h. 45'	60	95	
4 h. 50'	60	97	
4 h. 55'	60	95	50 c.c. 10 % Alkohol
5 h. 00'	60	94	
5 h. 05'	60	97	
5 h. 10'	60	92	
5 h. 15'	60	92	
5 h. 20'	60	100	
5 h. 25'	60	95	
5 h. 30'	60	100	
5 h. 35'	60	95	
5 h. 40'	60	95	

O. D. zeigt auf diese Dose Alkohols keine merkbare Veränderung des Blutdrucks. Es ist nicht unmöglich, dass die Alkoholgabe zu klein war.

(1) Es werden hier nur eine Auswahl der Protokolle beigelegt, da die Wiedergabe sämtlicher Belege zuviel Raum in Anspruch nehmen würde. Im Ganzen wurden (ohne Vorversuche) 30 Blutdruckmessungen, 32 Pulsuntersuchungen und 5 Messungen der Herztonintensität vorgenommen.

**IV.** — M. K., 28 Jahr alt, gesund. Gewöhnlich nur mässige Alkoholaufnahme (2 Liter Lagerbier am Tage). GÄRTNER'sche Tonometer. Versuchsperson hat auf einem Sessel Platz genommen. 15 Minuten Ruhelage, dann Beginn des Versuchs.

Zeit	Pulsfrequenz	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen
3 h. 50'	76	130	
4 h. 00'	72	130	
4 h. 05'	80	130	
4 h. 06'			60 c.c. 10 % Alkohol.
4 h. 08'			Brennen und Wärmegefühl im Magen.
4 h. 10'	80	140	
4 h. 15'	76	130	
4 h. 20'	76	140	
4 h. 25'	80	150	
4 h. 30'	80	140	
4 h. 35'	76	145	
4 h. 40'	68	135	Schläft.
4 h. 45'	64	135	»
4 h. 50'	64	135	»
4 h. 55'	60	120	»
5 h. 00'	76	135	Wacht auf.
5 h. 05'	76	140	
5 h. 10'	76	140	
5 h. 15'	76	135	

**V.** — F. R., 26 1/2 Jahr alt, gesund. 3 Glas Bier pro Tag. 6 Stunden nach dem Mittagbrot Beginn des Versuchs. GÄRTNER's Tonometer.

Zeit	Pulsfrequenz	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen
5 h. 05'	76	120	
5 h. 10'	76	120	
5 h. 15'	76	117	
5 h. 16'			60 c.c. 10 % Alkohol.
5 h. 20'	76	130	Rötung des Gesichts
5 h. 25'	72	133	
5 h. 30'	72	125	
5 h. 35'	72	125	
5 h. 40'	72	120	
5 h. 45'	76	120	
5 h. 50'	72	120	wenig Schlafbedürfnis.

**VI.** — H. V. 25 Jahr, ausserordentlich muskulöser, athletisch gebauter Mann; ziemlich starker Alkoholist.

Versuchsbedingungen genau wie vorher.

Zeit	Pulsfrequenz	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen
5 h. 25'	60	90	
5 h. 30'	56	94	
5 h. 35'	60	90	Alkohol 10 % 80 c.c.

Zeit	Pulsfrequenz	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen.
5 h. 40'	60	94	
5 h. 45'	60	87	
5 h. 50'	64	92	
5 h. 55'	64	104	
6 h. 00'	64	104	
6 h. 05'	64	110	
6 h. 10'	60	105	
6 h. 15'	60	95	
6 h. 20'	60	95	
6 h. 25'	60	95	
6 h. 30'	60	100	
6 h. 35'	60	95	
6 h. 40'	60	92	
6 h. 45'	60	90	hat keine Zeichen von Müdigkeit oder Schlaf gezeigt.

**VII.** — F. V. W., 23 Jahr, gesund, erregbarer Puls. Sehr mässiger Alkoholgenuss (1 Liter einfaches Bier pro Tag), GÄRTNER's Tonometer.

Zeit	Pulsfreq.	Blutdr. in mm. Hg.	Bemerkungen
3 h. 20'	76	137	
3 h. 25'	76	135	Alkohol in Form von Portwein. (18 % Alkoholgehalt.)
3 h. 30'	76	132	
3 h. 35'	72	138	
3 h. 40'	72	143	
3 h. 45'	72	145	
3 h. 50'	76	150	
3 h. 55'	72	162	
4 h. 00'	72	155	
4 h. 05'	72	155	
4 h. 10'	72	145	
4 h. 15'	72	143	
4 h. 20'	76	145	
4 h. 25'	72	137	
4 h. 30'	72	136	

**VIII.** — E. T., 22 Jahr, gesund. Mässiger Alkoholgenuss. RIVA-Rocci'scher Sphygmomanometer.

Zeit	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen
9 h. 40'	140	
9 h. 47'	140—142	Alkohol in Form von 50 c.c. (18 %/o) Portweins.
9 h. 55'	142	Brennen im Magen.
10 h. 07'	145	Rötung des Gesichts.
10 h. 16'	150	
10 h. 18'	155	Schlafbedürfnis.
10 h. 26'	145	
10 h. 35'	145	
10 h. 45'	142	Wieder ganz munter.



**IX.** — A. B., 26 Jahr alt, gesund. Sehr mässiger Alkoholgenuss.

Zeit	Pulsfreq.	Blutdr. in mm. Hg.	Bemerkungen
5 h. 10'	64	123	
5 h. 15'	64	126	
5 h. 20'	64	124	Portwein mit einem Alkoholgehalt von 18 %/o 50 c.c.
5 h. 25'	64	127	Warmegefühl im Magen und Rachen.
5 h. 30'	64	125	
5 h. 35'	60	137	Puls kräftiger als vorher. Gesicht gerötet.
5 h. 40'	64	140	
5 h. 45'	64	137	
5 h. 50'	64	133	
5 h. 55'	64	132	
6 h. 00'	68	127	
6 h. 05'	68	123	
6 h. 10'	64	122	

**X.** — F. V. W., 23 Jahr, gesund. Dieselbe Versuchsperson wie in Versuch VII GÄRTNER's Tonometer. Der Alkohol wird ohne Vorwissen des Patienten gegeben; der Alkoholgeschmack wird durch Sir. corticis aurantii verdeckt.

Zeit	Pulsfreq.	Blutdr. in mm. Hg.	Bemerkungen
9 h. 05'	60	110	
9 h. 10'	60	110	50 c.c. 18 %/o Alkohol, dessen Geschmack durch Sir. corticis aurantii verdeckt ist.
9 h. 15'	60	118	
9 h. 20'	60	120	
9 h. 25'	60	130	
9 h. 30'	60	140	
9 h. 35'	60	135	
9 h. 40'	60	135	
9 h. 45'	60	125	
9 h. 50'	60	120	
9 h. 55'	60	115	
10 h. 00'	60	115	

**XI.** — F. D. K., 24 Jahr alt, gesund, starkes Fettpolster. Mässiger Alkoholgenuss zugestanden. 3—4 Glas Bier täglich. GÄRTNER's Tonometer.

Zeit	Pulsfrequenz	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen
5 h. 00'	80	115	
5 h. 05'	80	110	
5 h. 10'	80	110	30 %/o Alkohol 50 c.c.
5 h. 15'	76	115	
5 h. 20'	80	110	
5 h. 25'	72	125	Schläft ein.
5 h. 30'	76	135	Fester Schlaf.
5 h. 35'	76	125	»
5 h. 40'	72	117	»
5 h. 45'	72	120	»

Zeit	Pulsfrequenz	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen
5 h. 50'	80	122	Fester Schlaf.
5 h. 55'	76	110	»
6 h. 00'	80	120	Wacht bei einer neuen Messung auf.
6 h. 05'	80	120	
6 h. 10'	72	120	
6 h. 15'	80	110	
6 h. 20'	76	110	

**XII.** — F. D. K., 24 Jahr alt. gesund. Mässiger Alkoholgenuss. GÄRTNER's Tonometer.

Zeit	Pulsfreq.	Blutdr. in mm. Hg.	Bemerkungen
6 h. 40'	84	120	
6 h. 45'	84	125	
6 h. 50'	84	125	
6 h. 55'	84	125	
7 h. 00'	84	125	70 c.c. 50 o/o Alkohols.
7 h. 05'	84	122	Rötung des Gesichts. Schweissperlen auf der Stirn.
7 h. 10'	88	132	Schwitzen der Hände sehr ausgesprochen.
7 h. 15'	84	135	
7 h. 20'	84	130	Beginnt zu gähnen.
7 h. 25'	84	117	Schläft ein.
7 h. 30'	84	125	War kurz vorher plötzlich aufgewacht.
7 h. 35'	92	125	Aufgewacht.
7 h. 40'	84	120	
7 h. 45'	84	117	
7 h. 50'	84	125	Wird wieder munter.
7 h. 55'	84	125	
8 h. 00'	84	126	

**XIII.** — A. B., 28 Jahr alt. Muskulöser, mittelgrosser Mann, gesund. GÄRTNER's Tonometer.

Zeit	Pulsfreq.	Blutdr. in mm. Hg.	Bemerkungen
4 h. 35'	64	120	
4 h. 40'	68	120	
4 h. 45'	68	122	Alkohol 90 c.c. 50 o/o.
4 h. 50'	72	112	Gesicht rötet. Schweissausbruch auf Stirn und an den
4 h. 55'	72	112	Händen. Starkes Hitzegefühl.
5 h. 00'	68	110	
5 h. 05'	68	115	
5 h. 10'	72	118	
5 h. 15'	72	115	
5 h. 20'	68	104	Schlafbedürfnis. Rauschgefühl.
5 h. 25'	72	114	
5 h. 30'	72	112	
5 h. 35'	76	106	

Zeit	Pulsfreq.	Blutdr. in mm. Hg.	Bemerkungen
5 h. 40'	76	106	
5 h. 45'	72	107	
5 h. 50'	72	106	
5 h. 55'	72	107	
6 h. 00'	72	120	Die genannten Erscheinungen lassen nach.
6 h. 05'	68	118	
6 h. 10'	72	112	
6 h. 15'	72	120	Noch etwas ermüdet, aber wieder munter.

**XIV.** — D. M., 24 Jahr, gesund. Ganz mässiger Alkoholgenuss. GÄRTNER'S Tonometer (s. Kurve II).

Zeit	Pulsfreq.	Blutdr. in mm. Hg.	Bemerkungen
5 h. 45'	68	114	
5 h. 50'	68	112	
5 h. 55'	68	114	10 0/0 Alkohol 50 c.c.
6 h. 00'	68	107	
6 h. 05'	64	127	Puls kräftiger als vorher. Rötung des Gesichts.
6 h. 10'	64	126	
6 h. 15'	64	126	10 0/0 Alkohol 30 c.c.
6 h. 20'	68	130	
6 h. 25'	64	128	
6 h. 30'	64	132	
6 h. 35'	60	117	
6 h. 40'	64	123	
6 h. 45'	64	122	
6 h. 50'	64	115	
6 h. 55'	64	116	
7 h. 00'	64	113	
7 h. 05'	68	116	

**XV.** — F. V. W., 23 Jahr. GÄRTNER'S Tonometer.

Zeit	Pulsfreq.	Blutdr. in mm. Hg.	Bemerkungen
9 h. 30'	68	120	
9 h. 35'	68	115	
9 h. 45'			Pulscurve aufgenommen. JACQUET'scher Sphygmograph.
9 h. 46'			15 c.c. Porto (18 0/0 Alkoholgehalt).
10 h. 15'			15 c.c. Porto.
10 h. 45'			15 c.c. Porto.
11 h. 15'			20 c.c. Porto.
11 h. 45'			20 c.c. Porto.
11 h. 15'			20 c.c. Porto.
12 h. 35'	72	135	
12 h. 40'	72	138	
12 h. 42'			Pulsaufnahme.

Starke Rötung des Gesichts. Hitzegefühl. Schweissekretion an Händen und Stirn. Keine Rauscherscheinungen, kein Müdigkeitsgefühl.

**XVI.** — Versuch zur Bestimmung der Veränderung der Herztonintensität mittels des BOCK-OERTEL'schen Stethoskops. S. bedeutet I. Ton über der Spitze, A. II. Ton über der Aorta, P. II. Ton über der Pulmonaris. Die Stellen, an welchen das Stethoskop aufgesetzt wird, sind mit einer Marke versehen. Die erste Zahl bedeutet die transversale Oeffnungsweite des Stethoskopsschaftes, die zweite Zahl die longitudinale Oeffnung, und die dritte die gesammte Oeffnungsweite in qmm.

M. K., 28 Jahr alt. 2 Liter Bier pro Tag. 10 Minuten Ruhelage; dann Messung der Herztöne.

Zeit	Oeffnungsweite des Stethoskopsschaftes	
11 h. 20'	S.	$2 \times 22 = 44$
11 h. 35'	P.	$2 \times 6 = 12$
11 h. 42'	A.	$2 \times 10 = 20$
11 h. 42'	Alkohol in Form von 50 c. c. Portwein.	
11 h. 52'	S.	$2 \times 30 = 60$
	P.	$2 \times 7 = 14$
	A.	$2 \times 10 = 20$
12 h. 02'	S.	$2 \times 34 = 68$
	P.	$2 \times 10 = 20$
	A.	$2 \times 19 = 38$
12 h. 20'	S.	$2 \times 35 = 70$
	P.	$2 \times 13 = 26$
	A.	$2 \times 19 = 38$
12 h. 45'	S.	$2 \times 26 = 52$
	P.	$2 \times 10 = 20$
	A.	$2 \times 15 = 30$

4 andere Versuche geben ähnliche Resultate.

## Inanition und Narkose.

VON

G. MANSFELD,  
Assistent am Institut.

Äusserst gering ist die Zahl jener Untersuchungen, welche das Verhalten des hungernden Organismus den verschiedenen Arzneimitteln gegenüber behandeln.

DELAFOY (1) fand, dass hungernde Frösche gegen Strychnin viel empfindlicher als normale sind.

Laut LEWIN (2) vertragen hungernde Tiere Chinin, Atropin und Nikotin besser als gut genährte. Dasselbe sah ROGER (3) von intravenös appliziertem Chinin und Atropin, wenn die Einspritzung in eine periphere Vene stattfand, eine verstärkte Wirkung hingegen, nach deren Injektion in die Vena portae.

JORDAN (4) untersuchte die Wirkung des Digitalin auf Hunde und fand, dass die dem hungernden Tiere tödliche Dosis kleiner, als die sonst festgestellte ist.

ADDUCCO (5) erwies, dass Kokain, Strychnin und Phenol auf hungernde Hunde viel stärker wirken als auf gut genährte, gleichviel ob er die Mittel per os oder subkutan anwandte.

Zu meinen Versuchen hatte ich folgende Narkotika herangezogen : Choralhydrat, Morphin, Paraldehyd, Aethylalkohol, Amylenhydrat, Aethylurethan.

Die Versuche stellte ich an Kaninchen an; sie ertrugen das Hungern sehr gut und lange (15-20 Tage lang) und die bekannte Eigenschaft ihres

Magens, selbst nach dem Hungertode noch stets reichlichen Inhalt aufzuweisen<sup>(1)</sup>, machte es möglich Chloralhydrat, Aethylalkohol und Amylenhydrat per os beizubringen, ohne befürchten zu müssen, dass eine all zu rapide Resorbtion (aus dem leeren Magen) allein schon die Intensität der Wirkung verändern könnte.

In einzelnen ging ich folgendermassen vor :

Gut genährte Kaninchen erhielten jene Quantität des zu prüfenden Stoffes die bei normalen Tieren keine oder nur schwache und vorübergehende Erscheinungen zur Folge hat. Nachdem diese gänzlich gewichen waren, entzog ich den Kaninchen die Nahrung; u. z. hielt ich sie in einer Versuchsreihe in vollständiger Karenz, in den anderen hungerten sie bloss und wurden mit Trinkwasser reichlich versorgt.

In der Zeit zwischem dem 4 und 10 Tage des Hungerns, bekam nun das Tier wieder vom Narkotikum, u. z. entweder die gleiche Quantität die es in normalem Zustande leicht vertrug, oder aber eine im Verhältnis zur Abnahme des Körpergewichtes verringerte Dosis.

Im Verlaufe der Experimente richtete ich mein Augenmerk sowohl auf den Zeitpunkt, in dem die Wirkung sich einstellte, als auch auf die wichtigen Einzelsymptome der Wirkung, auf die Intensität und Dauer der Narkose und falls eine Beobachtung möglich war, auf den Zeitpunkt und sonstige Umstände des eventuell erfolgten Todes.

### I. Chloralhydrat.

Die Application erfolgte per os in 2 %-iger wässriger Lösung.

#### Versuch I.

1. Kaninchen. Körpergewicht 1400 gr., erhält am 18. November 1903. 10 Uhr 20 Minuten Vormittag 40 centigr. Chloralhydrat.

Kaum wahrzunehmende Betäubung; die Bewegungen ein wenig träge. 11 Uhr: schwache Betäubung, das Tier reagiert auf Reize; Atmung und Herzschlag normal. 12 Uhr 30': Bewegungen noch etwas träge. Schluss der Beobachtung 2 Uhr 30' Nachmittags: Zustand vollständig normal. Beginn der Karenz<sup>(2)</sup> am 21. November.

Am 30. November 1903 (9. Tag der Karenz) betrug das Gewicht 1000 gr. (Abnahme 400 gr. [28 9/10]): 11 Uhr 25' Vormittags 40 centigr. Chloralhydrat. 11 Uhr 30' schon vollständige Narkose. Gänzliche Lähmung der Extremitäten. Kornealreflex ungemein

(1) SWIRSKY (6) fand zwar bei Kaninchen schon nach 24 stündigem Hungern stets den Magen frei von Inhalt, jedoch nur in jenen Fällen, in welchen er die Verspeisung der Fäzes verhinderte. Dies tat ich aber in meinen Versuchen nicht und fand auch tatsächlich bei sämtlichen Sektionen reichlichen Magen-Inhalt vor.

(2) Der Kürze halber bezeichne ich das Hungern und Dursten mit dem Worte « Karenz », das Hungern nebst Genuss von Wasser mit dem Worte « Hungern ».

schwach. Atmung oberflächlich, langsam. 29 Atemzüge in der Minute. Herzschlag normal. Auch auf starke Reize keine Reaktion. Dieser Zustand besteht unverändert fort, nur die Zahl der Atemzüge verringert sich, so dass sie um 1 Uhr Nachmittags in der Minute 12, um 3 Uhr 9 und um 4 Uhr 7 beträgt. Herzschlag langsamer und unregelmässig. Schluss der Beobachtung. Am nächsten Tag ist das Tier tot gefunden worden.

### Versuch II.

2. Kaninchen. Gewicht 1000 gr., 12. Januar 1904. Nachmittag 4 Uhr : 40 centigr. Chloralhydrat. Um 4 Uhr 35' ist das Tier vollkommen munter, geht hin und her, Atmung, Herzschlag normal. 5 Uhr 15' : keine Wirkung, Um 6 Uhr brach die Beobachtung ab, ohne dass sich Narkose eingestellt hätte. Am 13. Januar Beginn der Karenz.

Am 19. Januar 1904 (6 Tag der Karenz) wiegt das Tier 650 gr. (Verlust 350 gr. [35 0/0]). 4 Uhr 20' Nachmittag 26 centigr. Chloralhydrat. 4 Uhr 25' : das Tier liegt in vollständiger Narkose auf der Seite. Kornealreflex erloschen. 5 Uhr 30' : Totale Narkose unverändert. 6 Uhr : 16 Atemzüge in der Minute. Schluss der Beobachtung. Das Tier wurde am folgenden Morgen tot gefunden.

### Versuch III.

3. Kaninchen. Gewicht 1080 gr. Am 4 Februar 1904. 4 Uhr 30' Nachmittag : 50 centigr. Chlorhydrat. 4 Uhr 40' : keine Veränderung, Atemzüge normal, 40 in der Minute. Herzschlag normal, 5 Uhr 15' : ganz normal. 6 Uhr : keine Wirkung wahrzunehmen. Schluss der Beobachtung.

Am 5. Februar beginnt das Tier zu hungern, und beträgt sein Gewicht am 10. Februar 1904 (5. Tag des Hungerns) 870 gr. (Verlust 210 gr. [19 0/0]) 4 Uhr Nachmittag : 30 centigr. Chloralhydrat. 4 Uhr 3' ist das Tier bereits in Narkose. Atmung, Herz-tätigkeit normal. Nystagmus. 4 Uhr 10' : totale Narkose, fortgesetzter Nystagmus. 4 Uhr 30' : 27 Atemzüge in der Minute. Kein Kornealreflex. 5 Uhr : 20 Atemzüge in der Minute. 6 Uhr : Narkose unverändert. Schluss der Beobachtung. Am nächsten Tag war das Tier tot.

### Versuch IV.

4 Hungerndes Kaninchen. Gewicht 1400 gr. (Verlust 250 gr.). Am 10. Dezember 1903 (10. Tag des Hungerns) 4 Uhr 35' Nachmittag : 56 centigr. Chloralhydrat. 4 Uhr 45' : Narkose und Parese der Extremitäten. Herzschlag normal. Atmung etwas beschleunigt : 52 Atemzüge in der Minute. 5 Uhr : Atmung wird langsamer : 30 Atemzüge in der Minute. 3 Uhr 15' : vollständige Narkose, das Tier liegt mit erschlafften Muskeln auf dem Boden, Atmung immer langsamer. 6 Uhr 15' : 21 Atemzüge in der Minute. 6 Uhr 30' : die Narkose lässt ein wenig nach, die Muskeln haben ihren Tonus wieder. 6 Uhr 45' : bei Schluss der Beobachtung besteht die Narkose noch. Folgenden Tag war das Tier normal.

Aus diesen Experimenten geht hervor, dass das hungernde Tier gegen Chloralhydrat viel empfindlicher ist als das normale. Die gleiche Menge Chloralhydrat, die auf das normale Tier eine kaum merkliche oder überhaupt nicht wahrnehmbare Wirkung hatte, erwies sich als tödlich sowohl für das hungernde und durstende (Versuch I.) als auch für das bloss hungernde Tier (Versuch III.) Aus dem Versuch II. ist ferner

ersichtlich, dass das in mehrtägiger Karenz befindliche Tier von einer Dosis Chloralhydrat getötet wurde, die der Gewichtsabnahme entsprechend reduziert demnach kleiner als die Menge war, die das nicht hungernde Tier ohne Weiteres vertragen hatte. Versuch IV. zeigt, dass obige — dem in voller Karenz befindlichen Tiere tödliche — Dosis, dem Tier, das gehungert hatte, jedoch Wasser erhielt, keine tödliche, immerhin aber eine ungemein starke Vergiftung beibrachte.

## II. Paraldehyd.

Das Paraldehyd ruft bei Kaninchen ausgesprochenen Rausch hervor mit nachfolgender tiefer Narkose. Nach grossen Portionen gehen die Tiere an Atmungslähmung zu Grunde. Applikation erfolgte subkutan.

### Versuch V.

5. Kaninchen. Gewicht 820 gr. Am 25. Januar 1904, 5 Uhr 20' Nachmittag 1,0 gr. Paraldehyd. 5 Uhr 30' : leises Zittern, Gang etwas schwankend; das Tier läuft aufgeregt umher. 5 Uhr 40' : die Unruhe hat aufgehört, geringe Narkose. Atem rasch, Herzschlag ziemlich normal. 5 Uhr 55' : das Tier liegt ganz ruhig, reagiert noch auf Reize. Bis 7 Uhr 30' ist der Zustand unverändert. Am nächsten Tag ganz normal. Beginn der Karenz am 29 Januar.

Am 4 Februar 1904, (6. Tag der Karenz) beträgt das Gewicht 650 gr. (Verlust 170 gr. [20 %]). Nachmittag 4 Uhr 10', 0,7 gr. Paraldehyd. 4 Uhr 18' : Schwinden der Unruhe. Beginn der Narkose Parese der Extremitäten. 4 Uhr 25' : totale Narkose, das Tier reagiert auf keine Reize, Kornealreflex hat aufgehört. 4 Uhr 40' : starker Nystagmus. 5 Uhr 20' : schweres Atmen, 20 mal in der Minute. 5 Uhr 55' : krampfartige Zuckungen der Muskeln. Schluss der Beobachtung 6 Uhr 45'. Am folgenden Tag wurde das Tier tot gefunden.

### Versuch VI.

6. Kaninchen. Gewicht 1350 gr. Am 18. Februar 1904, 3 Uhr 35' Nachmittag : 10 gr. Paraldehyd. 3 Uhr 50' : leichte Mattigkeit. 3 Uhr 55' : unregelmässiges, schnelles Atmen, Herzschlag schwach. 5 Uhr 35' : Herzschlag normal, Atmung etwas beschleunigt : 56 Atemzüge in der Minute. Keine Narkose. Beginn des Hungerns den 19. Februar.

Am 25. Februar 1904 (6 Tag des Hungerns) Gewicht 1270 gr. (Verlust 80 gr. [6 %]). Nachmittag 3 Uhr 30' : 0,9 gr. Paraldehyd. 3 Uhr 50' : totale Narkose, Herzschlag normal aber schwach, Atmung normal. 4 Uhr : kein Kornealreflex. 4 Uhr 15' : starker Nystagmus, 4 Uhr 35' : heftiges Zittern und krampfartige Zuckungen der Muskeln. 5 Uhr 30 : Zustand unverändert. Am nächsten Morgen war das Tier tot.

### Versuch VII.

7. Kaninchen. Gewicht 400 gr. Am 2. November 1904, 4 Uhr 45' Nachmittag : 1,0 gr. Paraldehyd. 4 Uhr 50' schwaches Zittern, Unruhe, Nystagmus. 5 Uhr 10' : fortgesetzte Unruhe, das Tier kann jedoch nicht gehen. Reagiert lebhaft auf Reize. 5 Uhr 20' : die Unruhe weicht nicht. Atmung normal. 5 Uhr 30' : die motorischen Störungen



beginnen zu schwinden, der Nystagmus hat aufgehört. 5 Uhr 40' : Zustand unverändert. Am nächsten Tag normal. Beginn der Karenz am 3. November.

Am 8. November (6. Tag der Karenz). Gewicht 1030 gr. (Verlust 310 gr. [30 %]). 11 Uhr 5' Vormittag : 0,77 gr. Paraldehyd. 11 Uhr 15' : tiefe Narkose; das Tier liegt bewegungslos. Atmung langsam und angestrengt. Kornealreflex vorhanden. 11 Uhr 25' : totale Narkose, auf Reize keine Reaktion, starker Nystagmus, Kornealreflex geschwunden. 12 Uhr 35' : Zustand unverändert. 3 Uhr Nachmittag : starke Narkose, Atmung sehr langsam und unregelmässig; das Tier reagiert auch auf starke Reize schlecht. 6 Uhr : die Narkose besteht noch, aber in geringem Masse. Folgenden Tag ist das Tier normal.

### Versuch VIII.

8. Kaninchen. Gewicht 1390 gr. Den 2. November 1904, Nachmittag 4 Uhr 45' : 1,0 gr. Paraldehyd. 4 Uhr 55' : leichte Narkose, Reaktion auf Reize. Atmung normal. 5 Uhr 10' : das Tier liegt regungslos; Kornealreflex erhalten; schwaches Zittern der Muskeln. 5 Uhr 40' : Zustand unverändert. Schluss der Beobachtung 6 Uhr. Nächsten Tag ist das Tier vollkommen normal. Beginn der Karenz am 3. November.

Am 8. November 1904 (6. Tag der Karenz) Gewicht 1100 gr. (Verlust 290 gr. [26 %]). Vormittag 11 Uhr 10' : 0,80 gr. Paraldehyd. 11 Uhr 20' : tiefe Narkose, das Tier liegt bewegungslos, reagiert auch auf starke Reize nicht. Kornealreflex sehr träge, Atmung langsam. 11 Uhr 30' : totale Narkose, Atmung unregelmässig, Herzschlag normal, Nystagmus, kein Kornealreflex. Narkose bis zum Schlusse der Beobachtung, 12 Uhr 30', unverändert. Nachmittag 3 Uhr : die Narkose besteht noch. Atmung sehr oberflächlich und langsam. Das Tier reagiert ein wenig auf Reize. 6 Uhr : Narkose noch in geringem Grade vorhanden. Folgenden Tag ist das Tier normal.

Aus den Experimenten geht hervor, dass hungernde Kaninchen (gleichviel ob sie bloß Hungern oder aber auch Dursten) das Paraldehyd viel schlechter vertragen, als gut genährte. Die Dosis, die auf das normale Tier nur eine geringe Wirkung ausübt, der Gewichtsabnahme entsprechend reduziert, hat nach sechstägiger Karenz resp. 6 tägigem Hungern je einmal (Versuch V und VI) tödtliche, nach 6 tägiger Karenz (Versuch VII und VIII) in zwei Fällen sehr schwere Vergiftungen zur Folge.

### III. Morphin.

Morphin wirkt auf Kaninchen, wie auf Pflanzenfresser im Allgemeinen, viel schwächer als auf Fleischfresser.

Laut JOFFROYS und LERVAUX's Beobachtung beträgt die minimale tödtliche Dose salzsauren Morphins 32 centigr. pro kgr. Kaninchen. Es verursacht bei Kaninchen auch keine tiefe Narkose und erhöht die Reflexreizbarkeit (wahrscheinlich durch Sistierung der Tätigkeit des grossen Gehirnes) dermassen, dass das Tier nach grossen Dosen trotz der Narkose schon auf schwache Reize mit totalem Starrkrampfe reagiert. In meinen Experimenten wandte ich salzsaures Morphin an.

**Versuch IX.**

9. Kaninchen. Gewicht 1520 gr. Am 20. November 1903, 3 Uhr 50' Nachmittag : 15 centigr. Morph. hydrochl. 4 Uhr : leichte Narkose, das Tier reagiert auf Reize normal, die hinteren Extremitäten ein wenig paretisch. Zustand unverändert bis 6 Uhr. Beginn der Karenz am 21. November.

Am 26. November 1903 (5. Tag der Karenz). Gewicht 1050 gr. (Verlust 470 gr. [30 %]). 3 Uhr 30' Nachmittag : 15 centigr. Morph. hydrochl. 3 Uhr 45' : Beginn der Narkose, Parese der Extremitäten, 4 Uhr : starke, tiefe Narkose, das Tier liegt regungslos, reagiert auf keine Reize. 4 Uhr 15' : vollständige Narkose, gesteigerte Reflexe, Zusammenzucken auf schwache Berührung. 6 Uhr : Narkose unverändert. Am nächsten Tag war das Tier tot.

**Versuch X.**

10. Kaninchen. Gewicht 1270 gr. Am 27. November 1903, 3 Uhr 45' Nachmittag : 15 centigr. Morph. hydrochl. 4 Uhr : schwache Betäubung, geringes Nachschleppen der hinteren Extremitäten. 4 Uhr 45' : das Tier sitzt unbeweglich, reagiert auf Reize. Zustand unverändert bis 6 Uhr. Beginn der Karenz am 28. November.

Am 4. Dezember 1903 (6. Tag der Karenz) Gewicht 1010 gr. (Gewichtsabnahme 26 gr. [20 %]). 4 Uhr Nachmittag : 15 centigr. Morph. hydrochl. 4 Uhr 10' : schwache Narkose, Parese der Extremitäten. 4 Uhr 30' : tiefe Narkose, dabei gesteigerte Reflexe. 5 Uhr : auf lautes Geräusch oder leise Berührung krampfartige Zuckungen. 5 Uhr 40' : heftiger Krampf, der Atem bleibt aus. Das Tier ist tot.

**Versuch XI.**

11. Hungerndes Kaninchen. Gewicht 1550 gr. (während fünftägigen Hungerns verloren 150 gr. [9,6 %]). Den 22. Dezember 1903, 11 Uhr Vormittag : 22 centigr. Morph. hydrochlor. 11 h. 10' : leichte Narkose, Atmung sehr langsam, 9 Atemzüge in der Min., Reflexe gesteigert, 11 Uhr 30' : krampfartige Zusammenziehungen in den Muskeln, stetig zunehmende Reflexerregbarkeit. Spastische Parese der Extremitäten. 12 Uhr 20' : heftiges Zittern am ganzen Körper, dann heftiger Krampf. 12 Uhr 30' : totaler Starrkrampf : der Atem stockt, wird aber durch künstliche Atmung wieder hergestellt. 1 Uhr : die Krämpfe dauern fort, Herzschlag unregelmässig, 1 Uhr 15' : der Krampf hört plötzlich auf, der Atem bleibt aus. Kein Kornealreflex. Das Tier ist tot.

**Versuch XII.**

12. Kaninchen. Gewicht 1020 gr. Am 8 Januar 1904, 3 Uhr 45' Nachmittag : 15 centigr. Morph. hydrochl. 3 Uhr 55' : das Tier ist vollkommen wach, geringe Erregtheit. 4 Uhr 10' : noch keine Narkose. 4 Uhr 29' : keinerlei Wirkung, 5 Uhr : Zustand unverändert. Beginn der Karenz am 9. Januar.

Am 14. Januar 1904 (5. Tag der Karenz). Gewicht 720 gr. (Verlust 300 gr. [29 %]). 3 Uhr 10' Nachmittag : 10 centigr. Morph. hydrochl. 4 Uhr : Narkose, sehr langsames Atmen 16 mal in der Minute, Reflexe gesteigert. 4 Uhr 25' : das Tier liegt regungslos. 12 Atemzüge in der Minute. Auf schwache Berührung zuckt der ganze Körper zusammen. 5 Uhr 15' : Narkose und Reflexerregbarkeit unverändert. Schluss der Beobachtung 6 Uhr. Nächsten Morgen war das Tier tot.

**Versuch XIII.**

13. Kaninchen. Gewicht 1120 gr. Den 21. Januar 1904, 4 Uhr 35' Nachmittag : 15 centigr. Morph. hydrochl. 4 Uhr 40' : Beginn der Narkose. 4 Uhr 45' : Atmung langsam : 20 Atemzüge in der Minute. Reflexe kaum gesteigert, Herzschlag normal. 4 Uhr 50' : leichte Parese der Extremitäten. 5 Uhr : die Atmung wird besser, 27 Atemzüge in der Minute. 5 Uhr 10' : Narkose vollkommen geschwunden, das Tier geht umher. Beginn des Hungerns am 22. Januar.

Am 27. Januar 1904 (5. Tag des Hungerns). Gewicht 1040 gr. (Gewichtsabnahme 80 gr. [7 0/10]). 4 Uhr 30' Nachmittag, 14 centigr. Morph. hydrochl. 4 Uhr 35' : Es stellt sich Narkose ein, das Tier ist kaum im Stande zu gehen, Atmung sehr langsam, 10 Atemzüge in der Minute. 4 Uhr 40' : hochgradige Reflexerregbarkeit. 5 Uhr 45' : plötzlich sehr heftiger Krampf, vollständiger Opisthotonus, Ausbleiben des Atems. Nach 1—2 Minuten vergeht der Krampf und das Tier liegt vollkommen betäubt da. 6 Uhr 15' : neuerdings ein heftiger Krampf; die Augen treten stark heraus, der Kornealreflex hört auf. Nach Pausen von einigen Minuten wiederholen sich die Krämpfe. Dieser Zustand dauert fort bis zum Schluss der Beobachtung. 7 Uhr nächsten Morgen ist das Tier normal.

Wie die Versuche zeigen, steigert sich die Wirkung des Morphins durch die Inanition ausserordentlich. Die verwendete Quantität Morphins hatte auf die normalen Tiere bloß eine sehr geringe Wirkung. Schon nach fünftägigem Hungern und Dursten jedoch (Versuch IX und X) führte die nämliche Dosis den Tod des Tieres herbei. Dass auch hier die gesteigerte Wirkung nicht auf den Wassermangel des Organismus und die damit verbundene grössere Konzentration des Giftes im Blute zurückzuführen ist, war an dem bloß hungernden, mit Trinkwasser versehenen Kaninchen (Versuch XI und XII) ersichtlich. Und dass die Wirkung auch von der Gewichtsabnahme ganz unabhängig ist, beweisen die Experimente XII und XIII, anlässlich welcher ich die Quantität des Morphins im Verhältnis zum Körpergewichte verringerte.

**IV. Aethylalkohol.**

Applikation per os. Die in den Protokollen angegebene Dose bezieht sich auf absoluten Alkohol.

**Versuch XIV.**

14. Kaninchen. Gewicht 1550 gr. Am 18. Februar 1904, Nachmittag 5 Uhr 10' : 10 gr. Alkohol. 5 Uhr 15' : Atmung sehr rasch. 5 Uhr 20' : Beginn der Narkose, Parese der hinteren Extremitäten. 5 Uhr 40' : das Tier liegt auf der Seite und ist ausser Stande aufzustehen. 5 Uhr 45' : starker Tonus der Muskeln in den Extremitäten. 5 Uhr 50' : heftiger Nystagmus, Kornealreflex träge, Atmung sehr beschleunigt. 9 Uhr : der Kornealreflex hat aufgehört, Atmung langsamer. Schluss der Beobachtung 6 Uhr 35'. Nächsten Morgen war das Tier tot.

**Versuch XV.**

15. Kaninchen. Gewicht 1500 gr. Den 12. Februar 1904, 4 Uhr Nachmittag : 10 gr. Alkohol. 4 Uhr 5' : Atmung sehr rasch. 4 Uhr 15' : vollständige Narkose, Nystagmus, Kornealreflex träge, Atmung und Herzschlag sehr beschleunigt. 4 Uhr 50' : Zustand unverändert. 5 Uhr 10' : das Tier liegt narkotisiert, macht jedoch Laufbewegungen mit den Extremitäten. Atmung sehr oberflächlich. Schluss der Beobachtung 5 Uhr 30'. Beginn der Karenz am 14. Februar.

Am 19. Februar 1904 (5. Tag der Karenz). Gewicht 1220 gr. (Verlust 280 gr. [18 %]). 3 Uhr 50' Nachmittag : 8 gr. Alkohol. 4 Uhr : Beginn der Narkose. 4 Uhr 5' : totale Narkose, Parese der Extremitäten, Atmung rasch : 60 Atemzüge in der Minute, Kornealreflex träge, heftiger Nystagmus. 4 Uhr 10' : das Tier stösst mit den Hinterfüssen und bemüht sich aufzustehen; Unruhe. Kein Kornealreflex. 4 Uhr 40' : heftige Bewegungen, Laufversuche. 5 Uhr : das Tier liegt ganz bewegungslos. Herzschlag normal. Atmung unverändert rasch. Schluss der Beobachtung 5 Uhr 30'. Nächsten Tag ist der Zustand normal.

**Versuch XVI.**

16. Kaninchen. Gewicht : 1370 gr. Am 24. Februar 1904, 4 Uhr 30' Nachmittag : 10 gr. Alkohol. 4 Uhr 40' : Atmung sehr beschleunigt. 4 Uhr 45' : vollständige Narkose, Lähmung der Extremitäten, Atmung und Herzschlag rasch. 5 Uhr : kein Kornealreflex. Der Zustand dauert unverändert fort bis zum Schlusse der Beobachtung um 6 Uhr 30'. Nächsten Morgen war das Tier tot.

**Versuch XVII.**

17. Kaninchen. Gewicht 1000 gr. Am 25. Februar 1904, 5 Uhr 50' Nachmittag : 8 gr. Alkohol. 4 Uhr : das Tier ist betäubt; Atmung schnell : 80 Atemzüge in der Minute. Muskeln im Tonus. 4 Uhr 15' : Kornealreflex vorhanden, leichter Nystagmus. 4 Uhr 25' : tiefe Narkose, Kornealreflex träge. 5 Uhr 30' : totale Narkose, kein Kornealreflex. Schluss der Beobachtung 6 Uhr. Am folgenden Tag war das Tier tot.

**Versuch XVIII.**

18. Kaninchen. Gewicht 1270 gr. Am 1. März 1904, 5 Uhr 20' : Beginn der Narkose. 5 Uhr 30' : tiefe Narkose, Atmung beschleunigt : 60 Atemzüge in der Minute. 6 Uhr 30' : die tiefe Narkose unverändert bis zum Schlusse der Beobachtung. Das Tier ist am nächsten Tag normal. Beginn der Karenz am 2. März.

Am 7. März 1904 (5. Tag der Karenz). Gewicht 990 gr. (Verlust 280 gr. [22 %]). 5 Uhr 30' Nachmittag : 36 gr. Alkohol. 5 Uhr 35' : Beginn der Narkose. 5 Uhr 50' : schwere Narkose, Muskeln im Tonus. 5 Uhr 55' : schwacher Nystagmus. 6 Uhr 30' : Narkose unverändert, Atmung normal. Schluss der Beobachtung. Das Tier ist am folgenden Tag normal.

**Versuch XIX.**

19. Kaninchen. Gewicht 1000 gr. Am 1. März 1904, 5 Uhr 20' Nachmittag : 5 gr. Alkohol. 5 Uhr 30' : leichte Narkose, rasches Atmen : 80 Atemzüge in der Minute. 5 Uhr 50' : tiefe Narkose, sehr heftiger Nystagmus. Das Tier streckt den Kopf plötzlich zurück und die Extremitäten krampfhaft vor.

Kornealreflex sehr träge. 6 Uhr 30' : Narkose unverändert. Am nächsten Tag ist das Tier normal und beginnt am 2. März zu hungern.

Am 7. März (5. Tag des Hungerns) Gewicht 740 gr. (Verlust 260 gr. [26 %]). 5 Uhr 30' Nachmittag : 36 gr. Alkohol. 5 Uhr 35' : vollständige Narkose, Kornealreflex träge. 5 Uhr 40' : Atmung und Herzschlag normal. 5 Uhr 50' : kein Kornealreflex. 6 Uhr 30' : Zustand unverändert. Am folgenden Tag normal.

Wir sehen, dass im Gegensatz zu den weiter oben behandelten Mitteln Aethylalkohol auf hungernde Kaninchen nicht intensiver als auf normale wirkt. Während die angewendete Quantität Alkohol das normale Tier ausserordentlich schwer, in drei Fällen (XIV. XVI. und XVII. Experiment) sogar tödlich vergiftete, hatte die gleiche oder die im Verhältnis zur Gewichtsabnahme reduzierte Menge Alkohols bei den hungernden Tieren in keinem Falle eine tödliche Vergiftung zur Folge.

### V. Amylenhydrat.

Die Wirkung des Amylenhydrates  $[(\text{CH}_3)_2\text{C}_2\text{H}_5\text{COH}]$  ist identisch mit der des Paraldehydes, doch verursacht das Amylenhydrat bei Kaninchen auch in kleineren Dosen Narkose. Während es im Organismus des Menschen und des Hundes vollkommen verbrennt, wird es vom Kaninchen mit Glykuronsäure vereint ausgeschieden. In meinen Experimenten verabreichte ich das Amylenhydrat auf dem Wege des Magens.

#### Versuch XX.

20. Kaninchen. Gewicht 1450 gr. Am 10. Oktober 1904. 11 Uhr 40' Vormittag : 0,5 gr. Amylenhydrat. 11 Uhr 50' : leichte Narkose, geringe Paresis der Extremitäten. 12 Uhr. : Atmung und Herzschlag normal, kaum wahrnehmbare Narkose. 12 Uhr 30' : Zustand ganz normal. Schluss der Beobachtung. Beginn der Karenz am 10. Oktober.

Am 19. Oktober 1904 (8. Tag der Karenz) Gewicht 1050 gr. (Verlust 400 gr. [27 %]). 7 Uhr Nachmittag : 0,36 gr. Amylenhydrat. 7 Uhr 20' : noch keine Narkose, das Tier zieht beim Gehen die hinteren Extremitäten ein wenig nach. 7 Uhr 30' : leichte Betäubung, Gang träge, Atmung normal, Zustand unverändert bis zum Schlusse der Beobachtung, 8 Uhr. Am nächsten Tag normal.

#### Versuch XXI.

21. Kaninchen. Gewicht 1270 gr. Am 12. Oktober 1904, 4 Uhr 40' Nachmittag : 0,5 gr. Amylenhydrat. 4 Uhr 20' : Narkose, Paresis der Extremitäten; das Tier reagiert auf Reize. 4 Uhr 30' : das Kaninchen sitzt regungslos; leichte Narkose unverändert bis 6 Uhr. Zustand am folgenden Tag normal. Beginn der Karenz am 13. Oktober.

Am 18. Oktober 1904 (6. Tag der Karenz). Gewicht 920 gr. (Verlust 350 gr. [27,9 %]). 11 Uhr 30' Vormittag : 0,36 gr. Amylenhydrat. 11 Uhr 35' : leichte Narkose. Atmung normal, Bewegungen träge. 11 Uhr 40' : das Tier reagiert auf Reize; 12 Uhr : das Tier erhebt sich auch spontan; die Narkose beginnt zu schwinden. Zustand unverändert, bis 1 Uhr Nachmittag noch schwache Betäubung. Abends normal.

**Versuch XXII.**

22. Kaninchen. Gewicht 1370 gr. Am 12. Oktober 1904, Nachmittag 4 Uhr 15' : 0,5 gr. Amylenhydrat. Nachmittag 4 Uhr 25' : keine Wirkung. 4 Uhr 35' : leichte Parese der hinteren Extremitäten. 4 Uhr 35' : Zustand ganz normal. Beginn der Karenz am 13. Oktober.

Am 18. Oktober 1904 (6. Tag der Karenz). Gewicht 1050 gr. (Verlust 350 gr. [23 %]). 7 Uhr Nachmittag : 0,36 gr. Amylenhydrat. 7 Uhr 20' : leichte Narkose, Atmung normal, das Tier reagiert auf Reize. 7 Uhr 30' : Narkose etwas gesteigert, Gang schwankend. 7 Uhr 45' : Zustand unverändert. Nächsten Tag normal.

**Versuch XXIII.**

23. Kaninchen. Gewicht 1190 gr. Den 21. Oktober 1901, Vormittag, 11 Uhr 10' : 0,6 gr. Amylenhydrat. 11 Uhr 20' : Beginn der Narkose; auf schwache Reize keine Reaktion; die hinteren Extremitäten werden beim Gehen ein wenig nachgeschleppt, Atmung normal. 12 Uhr 45' : keine Steigerung der Narkose. Schluss der Beobachtung. Beginn der Karenz am 22. Oktober.

Am 27. Oktober 1904 (6. Tag der Karenz). Gewicht 930 gr. (Verlust 260 gr. [22 %]). 11 Uhr 50' Vormittag : 0,47 gr. Amylenhydrat. 12 Uhr : leichte Narkose. 12 Uhr 10' : gesteigerte Narkose, doch reagiert das Tier auf stärkere Reize. 12 Uhr 20' : Erregtheit; das Tier beginnt zu gehen, schwankt ein wenig. 12 Uhr 35' : Schwinden der Narkose. Das Tier reagiert auf Reize gut und geht umher. 1 Uhr : Zustand vollständig normal.

**Versuch XXIV.**

24. Kaninchen. Gewicht 1520 gr. Den 21. Oktober 1904. 11 Uhr 15' Vormittag : 0,76 gr. Amylenhydrat. 11 Uhr 30' : Narkose; das Tier reagiert auf Reize und liegt bewegungslos. Leises Zittern am ganzen Körper. 12 Uhr 40' : vollständige Narkose, Aufschrecken in Folge starker Reize. Das Tier bemüht sich aufzustehen, ist aber nicht im Stande. 1 Uhr : Zustand unverändert, Nachmittag normal. Beginn der Karenz am 22. Oktober.

Am 27. Oktober 1904 (6. Tag der Karenz). Gewicht : 1190 gr. (Verlust 330 gr. [27 %]). 11 Uhr 35' Vormittag : 0,59 gr. Amylenhydrat. 12 Uhr 5' : das Tier fällt im Gehen um, atmet langsam, 32 Mal in der Minute, streckt die hinteren Extremitäten von sich. 12 Uhr 15' : erfolglose Bemühungen aufzustehen. 12 Uhr 30' : Schwinden der Narkose, heftige Bewegungen. 12 Uhr 45' : Bewegungen noch begrenzt, doch macht das Tier schon einige Schritte. 1 Uhr : Narkose fast ganz vergangen; sitzende Stellung. Das Tier kann gehen und ist Nachmittag normal.

Aus diesen Experimenten geht hervor, dass hungernde Kaninchen gegen Amylenhydrat nicht empfindlicher sind als normal ernährte Tiere.

**VI. Aethylurethan.**

Das Aethylurethan ( $\text{CO.NH}_2.\text{OC}_2\text{H}_5$ ) hat bei Kaninchen in der Dose von 1 gr. Narkose zur Folge. Grössere Dosen verursachen kataleptische Starrheit. Der Narkose geht in der Regel eine ausgesprochene Unruhe voraus. Anwendung : in wässriger Lösung subkutan.

**Versuch XXV.**

25. Kaninchen. Gewicht 1420 gr. Am 7. Juli 1904, 9 Uhr 25' Vormittag : 1 gr. Urethan. 9 Uhr. 35' : rasches Atmen, die anfängliche Unruhe beginnt zu schwinden. 9 Uhr 45' : leichte Narkose, das Tier reagiert auf Reize gut; Atmung beschleunigt, Herzschlag normal. 10 Uhr 30' leichte Narkose noch vorhanden. 11 Uhr : Schwinden der Narkose. Schluss der Beobachtung. Beginn der Karenz am 8 Juli.

Am 13 Juli 1904 (5 Tag der Karenz) Gewicht 1150 gr. (Verlust 270 gr. [19 %]). 3 Uhr 25' Nachmittag : 0,80 gr. Urethan. 3 Uhr 35' : leichte Narkose, Extremitäten etwas paretisch. 3 Uhr 40' : das Tier reagiert auf Reize; Gang ein wenig schwankend. 3 Uhr 50' : keine Steigerung der Narkose. Schluss der Beobachtung 5 Uhr. Zustand folgenden Tag normal.

**Versuch XXVI.**

26. Kaninchen. Gewicht 1470 gr. Am 25 Juli 1904, 4 Uhr Nachmittag : 2 gr. Urethan. 4 Uhr 5' : sehr rascher Atem, grosse Unruhe. 4 Uhr 10' : Unruhe geschwunden, Atem noch rasch. 4 Uhr 15' : leichte Narkose, 4 Uhr 25' : starke Narkose, keine Reaktion auf Reize. 4 Uhr 35' : gesteigerte Narkose, Kornealreflex normal. Das Tier ist auch den nächsten Tag noch betäubt; Gang schwankend, Bewegungen träge. Beginn der Karenz am 26. Juli.

Am 1. August 1904 (7. Tag der Karenz) Gewicht 1080 gr. (Verlust 390 gr. [26 %]). 9 Uhr Vormittag : 1,5 gr. Urethan. 9 Uhr 10' : Beginn der Narkose, Parese der hinteren Extremitäten. 9 Uhr 20' : tiefe Narkose. Das Tier reagiert noch auf starke Reize. 9 Uhr 30' : Narkose unverändert. Kornealreflex vorhanden. Am folgenden Tag ist das Tier noch betäubt, abends normal.

**Versuch XXVII.**

27. Kaninchen. Gewicht 1500 gr. Am 26 Juli 1904, 4 Uhr 5' Nachmittag : 2 gr. Urethan. 4 Uhr 15' : Beginn der Narkose; das Tier reagiert auf Reize, Kornealreflex, träge, Atmung und Herzschlag normal. Zustand unverändert bis zum Schluss der Beobachtung, 6 Uhr. Am nächsten Tag ist das Tier noch betäubt, Abends normal, Beginn der Karenz am 27. Juli.

Am 1. August 1904 (6. Tag der Karenz). Gewicht 1200 gr. (Verlust 300 gr. [20 %]). 9 Uhr 10' Vormittag : 1,6 gr. Urethan. 9 Uhr 15' : Beginn der Narkose, schwankender Gang. 9 Uhr 30' : tiefe Narkose; das Tier reagiert auf Reize nicht. Kornealreflex vorhanden. Atmung normal. Zustand unverändert. Im Laufe des nächsten Vormittages ist das Tier noch betäubt, Nachmittag normal.

**Versuch XXVIII.**

28. Kaninchen. Gewicht 1490 gr. Am 21. September 1904. 4 Uhr 5' Nachmittag : 2 gr. Urethan. 4 Uhr 15' : Beginn der Narkose, Gang unsicher, Atmung normal. 4 Uhr 25' : tiefe Narkose; das Tier liegt regungslos, reagiert auf Reize nicht. 4 Uhr 50' : vollständige Narkose. Nächsten Tag ebenfalls. Am 23. September Morgens normal. Beginn der Karenz am 21. September.

Am 25. September 1904 (5. Tag der Karenz). Gewicht 1140 gr. (Verlust 350 gr. [23 %]). 3 Uhr 10' Nachmittag : 1,5 gr. Urethan. Das Tier ist noch munter. 3 Uhr 30' ;

die Narkose hat sich eingestellt; keine Reaktion auf Reize, Atmung und Herzschlag normal. 4 Uhr : totale Narkose. Zustand unverändert bis 7 Uhr Abends. Am nächsten Tag normal.

#### Versuch XXIX.

29. Kaninchen. Gewicht 1390 gr. Am 22. September 1904, 4 Uhr Nachmittag : 1,5 gr. Urethan. 4 Uhr 15' : Narkose; das Tier macht Bewegungen, kann aber nicht gehen. 4 Uhr 30' : tiefe Narkose: das Kaninchen liegt regungslos, reagiert auf keine Reize. Atmung und Herzschlag normal, Narkose unverändert bis 7 Uhr. Zustand am folgenden Tag normal. Beginn der Karenz am 23. September.

Am 26. September 1904, (4 Tag der Karenz) Gewicht 1040 gr. (Verlust 340 gr. [24 %]). 6 Uhr 20' Nachmittag : 1 gr. Urethan. 6 Uhr 30' : Zustand noch normal. 6 Uhr 35' : beginnende Narkose; das Tier kann gehen, schwankt ein wenig. 6 Uhr 45' : leichte Narkose, sitzende Stellung; auf Reize versucht das Tier zu gehen; Parese der hinteren Extremitäten; das Tier fällt im Gehen auf die Seite. 6 Uhr 55' : das Kaninchen schläft ruhig, wird von Reizen aufgeschreckt und kann nicht gehen. Zustand unverändert bis 7 Uhr 30' : am nächsten Tag normal.

Die Experimente zeigen, dass hungernde Kaninchen vom Urethan nicht schwerer, als gut genährte vergiftet werden; es wird demnach die Wirkung des Urethans durch die Inanition überhaupt nicht gesteigert.

Die Resultate sämtlicher Versuche sind im Folgenden zusammengefasst :

1) Der Organismus verträgt Chloralhydrat, Paraldehyd und Morphin im Zustande der Inanition viel schlechter, als im normalen.

2) Eine Dosis dieser Medikamente, welche auf gut genährte Tiere nur ganz leicht narkotisierend wirkt, verursacht in der Karenz tödliche Vergiftungen, gleichviel ob subkutan oder per os appliziert.

3) Diese gesteigerte Wirkung ist weder auf die Gewichtsabnahme des inanitischen Körpers, noch auf den Wassermangel des Organismus zurückzuführen, denn sie blieb dieselbe, sowohl wenn die ursprüngliche Dosis im Verhältnis zur Gewichtsabnahme verringert wurde, als auch wenn die Versuchtieren reichlich mit Wasser versehen waren.

4) Die Wirkung des Aethylalkohols, des Amylenhydrates und des Aethylurethans wird durch die Inanition nicht gesteigert.

(Siehe Tabelle auf Seite 479.)

Zur Deutung der oben mitgeteilten Versuchsergebnisse ist es vor allem notwendig zu erwägen, welche unter den durch Inanition hervorgerufenen Veränderungen des Organismus es seien, die eine Steigerung der Intensität der Arzneimittelwirkung hervorzubringen im stande sind.

Drei der wichtigsten Folgezustände des Hungerns : 1) die Gewichts-



abnahme, 2) die Wasserarmut des Organismus und 3) der leere Magen, die einen wesentlichen Einfluss auf die Arzneimittelwirkung ausüben könnten, kommen infolge der oben geschilderten Versuchsanordnung ausser Betracht. Desgleichen fällt auch die von NOTHWANG mit Recht

NARKOTIKUM	VERLAUF der Vergiftung bei gut genährtem Tiere	URSACHE der Inanition	GEWICHTS- ABNAHME des Tieres in		VERLAUF der Vergiftung bei Inanition
			gr.	o/o	
Chloralhydrat	sehr leichte Narkose	8 Tage Karenz	400	28	exitus letalis
»	keine »	5 » »	350	35	» »
»	» »	4 » Hungern	210	19	» »
» (*)	—	9 » »	250	18	totale Narkose
Paraldehyd	sehr leichte Narkose	5 » Karenz	170	20	exitus letalis
»	keine »	5 » Hungern	80	6	» »
»	geringe Unruhe	5 » Karenz	310	30	totale Narkose
»	leichte Narkose	5 » »	290	26	» »
Morphin hydrochl.	» »	4 » »	470	30	exitus letalis
» »	» Betäubung	5 » »	260	20	» »
» » (*)	—	5 » Hungern	150	9,6	» »
» »	keine Wirkung -	4 » Karenz	300	29	» »
» »	leichte Narkose	4 » Hungern	80	7	sehr schwere Vergif- tung mit heftigen Krämpfen.
Aethylalkohol	exitus letalis	—	—	—	—
»	sehr schwere Vergiftung	4 Tage Hungern	280	18	sehr schwere Vergif- tung, nächsten Tag normal.
»	exitus letalis	—	—	—	—
»	» »	—	—	—	—
»	tiefe Narkose	4 Tage Karenz	280	22	tiefe Narkose
»	» »	4 » »	260	26	» »
Amylenhydrat	leichte »	7 » »	400	27	leichte »
»	» »	5 » »	350	27,9	» »
»	keine »	5 » »	350	23	sehr leichte Narkose
»	leichte »	5 » »	260	22	leichte Narkose
»	Narkose	5 » »	330	27	Narkose
Aethylurethan	leichte Narkose	4 » »	270	19	leichte Narkose
»	tiefe »	6 » »	390	26	tiefe »
»	» »	5 » »	300	20	» »
»	totale »	4 » »	350	23	totale »
»	tiefe »	3 » »	340	24	Narkose

(\*) In diesen beiden Fällen vergiftete ich normale Tiere nicht, sondern gab dem hungern den Tiere jene Quantität Gift ein, die nach der Karenz den Tod zur Folge hatte.

betonte Hemmung der Ausscheidungen für diejenigen unter meinen Versuchen weg, in denen die Tiere mit Trinkwasser stets versorgt waren.

Es ergibt sich zunächst die Frage, ob und inwieferne die dem normal ernährten Tiere eigenthümliche Umwandlung der Gifte innerhalb des Organismus durch die Inanition beeinflusst wird? Morphin und wahrscheinlich auch Paraldehyd verlassen den Organismus zum grossen Teil unverändert; denn jenes wird offenbar nur zu einem Teile in Oxydimorphin verwandelt, dieses gar nur zu einem Bruchteile zu  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  verbrannt. Das Chloralhydrat verbindet sich bekanntlich nach vorausgegangener Reduktion, mit Glykuronsäure zur unwirksamen Urochloral-säure. Wenn P. MAYER's (7) Behauptung, dass das hungernde Tier dieser Synthese nicht fähig sei, sich bewahrheitet hätte, würde die gesteigerte Wirkung des Chloralhydrats keiner weiteren Erklärung bedürfen. Nun hat aber FENYVESSY (8) diese Behauptung durch zahlreiche Versuche widerlegt. Auch wäre es a priori denkbar, dass die Wirkung des Chloralhydrates — wenigstens bei Applikation in den Magen — durch Abnahme des Glykogengehaltes in der Leber hungernder Tiere gesteigert wird: nun wissen wir aber seit NEBELTHAUS (9) Versuchen, dass sich in der von Glykogen durch Hungern befreiten Leber gerade durch narkotisierende Mittel Glykogen anhäuft.

Die durch Inanition bemerkten Veränderungen der biochemischen Prozesse — soweit jene uns heute bekannt sind — können demnach nicht als Ursache der gesteigerten Arzneimittelwirkung angesehen werden.

Wenn die gesteigerte Empfindlichkeit des hungernden Tieres auf sämtliche Arzneimittel sich bezöge, müssten wir einfach annehmen, dass die chemischen Vorgänge zwischen Arzneimittel und Protoplasma der durch die Inanition veränderten Orgazellen energischer als sonst sich abspielten. So kam auch z. B. ADUCCO (l. c.) der die Wirkung dreier von ihm untersuchten Stoffe durch die Inanition gesteigert fand, zur Schlussfolgerung, dass das Zellprotoplasma während des Hungerns in ein labileres Stadium geraten müsse.

Nun sahen wir jedoch, dass die verschiedenen Arzneimittel ja sogar *verschiedene zu einer und derselben pharmakodynamischen Gruppe gehörigen Medikamente* in ihrer Wirkung durch die Inanition verschiedenartig beeinflusst werden. Diese Tatsache gewinnt an Bedeutung, wenn man bedenkt, dass es sich um Stoffe handelt, die in ihrer Wirkung einander nahe stehen, und doch die oben geschilderten, sonst noch nirgend verzeichneten prinzipiellen Unterschiede aufweisen. Es fragt sich nun, was die Ursache dieses Unterschiedes sein mag? Betrachten wir die chemische Struktur

der geprüften Stoffe, die bei der Inanition *keine* gesteigerte Wirkung erzielten, wenn sie auch nicht zur selben chemischen Gruppe gehören, doch einen gemeinsamen Bestandteil enthalten; das Aethylradikal. Ich kann mich der Annahme gegenüber nicht ganz verschliessen, dass sich die Wirkung des Aethylalkoholes bei Inanition darum nicht steigerte, weil der hungernde Organismus den Alkohol als Energiequelle ausnützt. Hingegen finden wir kaum einen Zusammenhang in der chemischen Struktur jener Stoffe, deren Wirkung durch Inanition gesteigert wurde.

Was den Mechanismus der Wirkung narkotischer Mittel anbelangt, so verfügen wir seit den Untersuchungen HANS MEYERS (10) und E. OVERTONS (11) über Kenntnisse, die wir bezüglich Arzneien anderer Art vermissen und die eine einheitliche Erklärung der narkotischen Wirkung ermöglichen. Die Resultate dieser Untersuchungen sind folgende: Jeder chemisch indifferente Stoff, welcher sich in Fett oder in fettartigen Stoffen löst, wirkt, in die Zellen eingedrungen, narkotisierend, zu allererst und in höchstem Masse erfolgt diese Wirkung in solchen Zellen, in denen diese fettigen Stoffe vorwalten und in welchen die Zellentätigkeit mit denselben in engem Zusammenhange steht. Die relative Kraft der Narkotika hängt ab von ihrer mechanischen Affinität zu den fettartigen Stoffen einerseits, und zu den anderen Bestandteilen des Körpers (hauptsächlich Wasser) andererseits. Im Einklange hiemit steht die Tatsache, dass die narkotische Kraft eines Stoffes, tatsächlich desto grösser ist, je bedeutender seine Lösbarkeit in Fett ist, im Vergleich zu seiner Lösbarkeit in Wasser. (Teilungskoeffizient  $Q = \frac{\text{Oel}}{\text{Wasser}}$ )(1).

Es liegt mir ferne, beweisen zu wollen, dass der Prozess der Narkose, der im Organismus höherer Tiere von unzähligen uns gegenwärtig unbekanntem Faktoren beeinflusst wird, in obiger Hypothese seine volle Erklärung findet. Auch will ich nicht beweisen, dass diese Hypothese vollends genügt, um das abweichende Verhalten der verschiedenen Narkotika im Zustande der Inanition zu begründen. Dies kann mein Zweck schon deshalb nicht sein, weil die Wahl der zu den Versuchen

---

(1) Der Teilungskoeffizient des Chloralhydrates war auffallend klein im Vergleiche zu dessen narkotischer Kraft. Den Grund dieses Umstandes fand man darin, dass sich der Wert des  $Q$  auf Wasser und Oel bezieht, nicht auf Blut und Hirnlipide; und ARCHANGELSKY (16) fand bei Gelegenheit seiner Untersuchungen des Chloralhydratgehaltes im Gehirn, im Blut und in der Leber in den verschiedenen Stadien der Chloralhydratnarkose, dass das Gehirn dem Chloralhydrat gegenüber eine spezifische Affinität aufweist.

herangezogenen Narkotika nicht von diesem Gesichtspunkte aus getroffen war. Ich suche einfach nach dem Zusammenhange, der zwischen den von MEYER und OVERTON festgestellten Tatsachen und meinen Versuchsergebnissen bestehen *muss*, falls die obige Hypothese stichhaltig ist.

Vergleichen wir zu diesem Behufe die von mir untersuchten Stoffe aus dem Gesichtspunkte der MEYER-OVERTON'schen Theorie unter einander.

Der Teilungskoeffizient des Morphins ist nicht festgestellt; bekannt ist jedoch, dass es sich in Fett sehr leicht, in Wasser dagegen schlecht löst; sein Teilungskoeffizient daher gross ist.

Der Teilungskoeffizient des Paraldehyd = 30. Der des Chloralhydrates ist wohl, wie schon erwähnt, klein (0,22), die Affinität zum Gehirne hingegen gross. Der Teilungskoeffizient des Amylenhydrates = 10, der des Aethylurethans = 1,137, der des Aethylalkoholes = 0,033. Die Gruppierung der einzelnen Stoffe nach abnehmender narkotischer Kraft und ihrer wirksamen Grenzkonzentration, ausgedrückt durch die Zahl der in einem Liter enthaltenden Grammoleküle, ergibt die folgende Reihe:

Morphin	0,00165
Chloralhydrat	0,00510
Paraldehyd	0,02500
Aethylurethan	0,04509
Amylenhydrat	0,05700
Aethylalkohol	0,27000

Es käme demnach dem Morphin die grösste, dem Aethylalkohol die kleinste narkotische Kraft zu.

Laut der MEYER OVERTON'schen Theorie steht die narkotische Kraft in geradem Verhältnis zur Lösbarkeit in Fett, d. i. zum Teilungskoeffizienten. Bezeichnen wir nun die Giftwirkung eines Arzneimittels mit J, seinen Teilungskoeffizienten mit Q, so lässt sich folgende Gleichung aufstellen

$$J = \alpha Q \dots \dots \dots 1)$$

Betrachten wir nunmehr, welcher Zusammenhang zwischen der *Wirkungsintensität* des Giftes und der *Wirkungsänderung* besteht, die wir bei der Inanition beobachteten.

Aus der obigen Zusammenstellung ist die überraschende Tatsache ersichtlich, dass die Wirkungssteigerung bei der Inanition desto bedeutender wird, je grösser des Giftes Wirkungsintensität ist (d. i. je

kleiner die wirksame Grenzkonzentration<sup>1)</sup>. Bezeichnen wir die durch Inanition hervorgerufene *Wirkungssteigerung* mit *Ws*. Da die Wirkungsintensität des Giftes im Sinne der 1. Gleichung mit von dem Teilungskoeffizienten in gerader Proportion abhängt, so ist

$$Ws = \beta \cdot Q \dots \dots \dots 2)$$

$$Ws = \gamma J \dots \dots \dots 3)$$

Die 3. Gleichung bedeutet in Worten ausgedrückt, dass die Wirkung eines Narkotikums bei der Inanition desto höher steigt, je grösser die Wirkung ist, die es auf eine lebende Zelle ausübt, d. h. je grösser seine Toxizität auf den Organismus ist.

*Die bei der Inanition beobachtete Wirkungssteigerung kann folglich als Masstab für die Toxizität der Narkotika dienen.*

Umgekehrt ist von denjenigen Mitteln eine Steigerung der Wirkung auf das hungernde Tier zu erwarten, die auch sonst stark toxisch wirken.

Wie erwähnt, ist ein Narkotikum desto toxischer, in je grösseren Mengen es in die Zelle dringt und in je grösserer Quantität es sich mit den Lipoiden der Zellen verbindet. In der Tat sehen wir unsere obige Behauptung bestätigt, wenn wir nach dem bekannten Teilungskoeffizienten berechnen, welche Menge der in wirksamer Grenzkonzentration befindlichen Lösung der in Frage stehenden Stoffe mit den Zellenbestandteilen in Berührung kommen musste, als die Narkose erfolgte. [Das Chloralhydrat soll hier ausgenommen sein, da es sich erwies, dass sein Teilungskoeffizient den physiologischen Verhältnissen nicht entspricht(1).]

Ziehen wir nun den höherstehenden Organismus in Betracht, so müssen wir uns aus unserem speziellen Gesichtspunkte den ganzen Körper in zwei Zellengruppen geteilt vorstellen : 1) die Fett enthaltenden Zellen und 2) die übrigen, die der Einfachheit halber « Wasser » benannt werden mögen.

Wenn einem Tiere ein Narkotikum eingegeben wird, gelangt dieses zum Teil in das « Wasser », zum anderen Teil in die Fett enthaltenden Zellen (Nervenzellen, Leberzellen, rote Blutzellen, u. s. w.) und diese Verteilung wird nach dem bekannten Koeffizienten vor sich gehen. So kommt z. B. viel Chloralhydrat auf die Fett enthaltenden Zellen und wenig auf das « Wasser », während sich Aethylalkohol in gerade entge-

(1) Eine Paraldehydwasserlösung von 1:300 hat Narkose zur Folge. Im Sinne des Teilungskoeffizienten kommen hievon 0,0225 gr. auf die Zelle. Alkohol wirkt in einer Wasserlösung von 1:70. Nach dem Koeffizienten des Alkoholes können hievon nur 0,001 gr. vom Urethan 0,004 und vom Amylenhydrat 0,0025 gr. in die Zelle gelangen.

gengesetzter Weise verteilt. Wie steht es nun bei der Inanition? Ueber die Veränderung der Organe in der Inanition wissen wir verhältnismässig wenig, lernen jedoch aus den Beobachtungen VOIT's (12) und OHLMUELLER's (13) jene wichtige Tatsache kennen, dass während sämtliche Organe in Folge des Hungerns einen grossen Teil ihres Gewichtes einbüßen, das Gehirn an Gewicht garnicht abnimmt, so dass es in der Inanition einen viel bedeutenderen Teil des Körpergewichtes ausmacht, als im normalen Zustande. Bei Prüfung der qualitativen Veränderungen fand OHLMUELLER, das hinsichtlich des Wassergehaltes überhaupt kein Unterschied zwischen dem normalen und dem hungernden Organismus besteht(1).

Umso grösser ist jedoch der Unterschied bezüglich des Fettgehaltes der Organe. Von grossem Interesse ist das Faktum, dass, während die Haut 97 %, die Leber 70 % und die Muskeln 64 % ihres Fettgehaltes während des Hungerns einbüßen das Fett des Herzens unverändert bleibt und die Menge der Gehirnlipoiden sogar zunimmt. Laut VOIT beträgt diese Zunahme beim Hunde 9 %. Auch bewies FORSTER durch Bestimmung der Phosphorsäure im Gehirn und im Rückenmark, dass der Lezithingehalt des zentralen Nervensystems durch die Inanition nicht vermindert wurde.

Wie wird sich nun (nach der Hypothese MEYER-OVERTON) der

(1) Um mich davon überzeugen, ob dies auch bei Kaninchen der Fall sei, nahm ich bei diesen Versuchstieren Gehirnwägungen vor und erhielt wie aus folgender Tabelle ersichtlich, ähnliche Ergebnisse.

	Gewicht des gut genährten Kaninchen 1300 gr.	Gut genährtes Kaninchen Gewicht 1270 gr.	Mittel-Werte	Gewicht nach 6 Tagen Karensz : 920 gr. Ursprünglich 1270 gr.	Gewicht nach 7 Tagen Hungerns 1140 gr. Ursprüngliches Gewicht 1300 gr.	Mittel-Werte
Gewicht des Gehirns in gr.	7,7806	8,5905	8,1855	8,7004	9,2287	8,7355
Trockengewicht des Gehirns auf Körpergewicht bezogen in %	0,60	0,67	0,63	0,94	0,81	0,87
Trockengewicht des Gehirns in gr.	1,7666	1,9053	1,8358	1,7690	2,3079	2,0384
Trockengewicht des Gehirns auf Körpergewicht bezogen in %.	0,13	0,15	0,14	0,19	0,20	0,19
Wassergehalt des Gehirns in gr.	6,1140	6,6852	6,3996	6,9314	6,9208	6,9261
Wassergehalt des Gehirns in %.	77,5	77,8	77,6	78,2	74,9	76,5

Mechanismus einer durch zwei Narkotika verschiedener Toxizität — (z. B. Chloralhydrat und Alkohol) — herbeigeführten narkotischen Vergiftung bei Inanition gestalten? Das Chloralhydrat wird zum grössten Teil an Fett enthaltende Zellen, und zwar einerseits in « Körperzellen », anderseits in Nervenzellen, zum geringeren Teil aber in « Wasser » gebunden. Da der Teilungskoeffizient durch die Inanition nicht verändert wird, die Fett enthaltenden Zellen aber — mit Ausnahme der Gehirnzellen — den grössten Teil ihres Fettes verloren haben, so wird das Chloralhydrat seine Affinität zum Fett der Gehirnzellen in viel höheren Masse ausüben als im normalen Zustande; *die Giftwirkung wird demnach gesteigert*. Aethylalkohol wird laut der Hypothese zum grossen Teil vom « Wasser » gebunden, und nur zum geringen Teil von Fett enthaltenden Zellen. Da der Teilungskoeffizient des Alkoholes durch die Inanition nicht verändert wird, so kann nur um jene geringe Menge Alkoholes mehr in das Gehirn gelangen, welche von den Fett enthaltenden Körperzellen in Folge ihres Fettverlustes nicht aufgenommen wird. Wie aus den Experimenten ersichtlich, genügt diese Quantität Alkoholes nicht, um die Narkose merklich zu steigern<sup>(1)</sup>.

Ich glaube gezeigt zu haben, dass die angeführten Versuchsergebnisse mit der MEYER-OVERTEN'schen Theorie in Einklang zu bringen sind, soferne diese auf den Hungerzustand bezogen wird. Und soferne jene Theorie zu ihrer Begründung noch weitere Beweisführung bedarf, glaube ich den ersten — am höheren Tiere ausgeführten — experimentellen Beweis erbracht zu haben.

### Literatur.

1. DELAFOY : Comptes rend., t. XCIII, 1881, II, p. 432.
2. LEWIN : Compt. rend. de la Soc. Biol., 1887, p. 160.
3. ROGER : *Einfluss der Karenz auf die Resistenz der Thiere gegen einige Alkaloïde*. Ber. d. D. chem. Ges., 1888, 4. Ref. 411.
4. JORDAN : *Zur Frage über den Einfluss auf die Wirkung der Arzneimittel*. Centralbl. f. med. Wiss., 1895, p. 45.
5. ADDUCCO : *Influenza del digiuns sopra l'intensità di alcuni sustanze tossiche*. Boll. acc. med. di Roma 19, fasc. 2, p. 184, nach STOKVIS : Pharmacothérapie, I, p. 141.

---

(1) Zur Ermittlung des Chloralhydrat- und Alkoholgehaltes im Gehirne normaler und hungernder Kaninchen in verschiedenen Zeitpunkten der entsprechenden Vergiftungen sind Versuche im Gange.

6. SWIRSKY : *Zur Frage über die Retention des festen Mageninhaltes beim hungernden Kaninchen.* Arch. f. exp. P. und Ph., 41, p. 143.
7. PAUL MEYER : *Zeitschr. f. klinisch Med.*, XLVII, 68.
8. FENYVESSY : *Zur Glukuronsäurefrage.* Dieses Arch., Vol. XII, Fasc. V und VI, 1903.
9. NEBELTHAN : *Zeitschr. f. Biol.* XXVIII, 138.
10. HANS MEYER : *Zur Theorie der Alkoholnarkose.* Arch. f. exp. P. und Ph. 42, p. 109.
11. E. OVERTON : *Studien über die Narkose.* Jena, 1901.
12. VOIT : *Ueber die Verschiedenheiten der Eiweisszersetzung beim Hunger.* *Zeitschr. f. Biol.* II, p. 351.
13. OHLMÜLLER : *Die Abnahme der einzelnen Organen bei an Atropie gestorbenen Kindern.* *Zeitschr. f. Biol.* 18, p. 78.
14. ARCHANGELSKY : *Arch. f. exp. Path. und Pharm.* 46.



## On the Action of Calycanthine

BY

ARTHUR R. CUSHNY,

Professor of Pharmacology, University College, London.

Calycanthine is an alkaloid obtained from *Calycanthus glaucus* (Wildenow), a plant growing wild in the Southern United States and there known as « sweet brush » or « bubby ». In a number of instances wholesale poisoning of sheep and cattle has occurred from the animals feeding on the calycanthus, which contains some sugar and is thus attractive to them. The alkaloid was first isolated by ECCLES<sup>(1)</sup> who found that about 2 % was contained in the seeds along with about 39 % of a fixed oil. His work was repeated by WILEY<sup>(2)</sup>, who found about 47 % of oil in the seeds and about 4 1/4 % calycanthine in the remainder after the oil had been extracted. In 1904, Dr. H. M. GORDIN<sup>(3)</sup> read a preliminary account of the chemistry of calycanthine, giving the chemical constants and a number of colour reactions, and this was followed in 1905 by a more detailed paper<sup>(4)</sup>. In this, he confirms ECCLES' statement that the alkaloid is present in the seeds or achenes to about 2 % and describes the method of isolating it.

Calycanthine proved to be a rather weak base, forming beautiful crystalline salts with a number of acids, and crystalline double salts with platinum and gold chlorides. On analysis it was found to possess the empirical formula  $C_{11}H_{14}N_2$ , and is thus one of the few alkaloids that are

---

(1) Proc. Amer. Pharm. Assoc. 1888, p. 84; Western Druggist. 1889, p. 15.

(2) American Chem. Journ., XI., p. 557, 1889.

(3) American Pharmaceutical Assoc. Kansas City, 1904.

(4) Journ. of the American Chem. Assoc. XXVII., p. 145, Feb. 1905.

crystalline at ordinary temperatures and contain no oxygen. A number of colour tests are described for calycanthine.

In regard to the pharmacological action of calycanthine little has been done. The symptoms observed in cattle poisoned with sweet brush are given by STERNS<sup>(1)</sup>, who quotes the description sent him by Mr. J. H. H. BOYD of Tennessee. The animal after eating some 8 or 10 pods of calycanthus generally goes to the nearest water and often falls dead when drinking, or it may live three or four weeks and then die. The symptoms are said to be those of nervous depression, except that noises cause a sudden jerk followed by tremors for several minutes. The eyes are white and glassy and the head is drawn backwards. Brandy, strong coffee and raw eggs are believed to have some value as antidotes. It has been found poisonous to cattle, sheep, goats, deer and other ruminants, and to squirrels, rats and dogs, while no instance of poisoning in the horse, mule, ass or pig is known. ECCLES states that 2,7 G. of the seed, containing about 0,06 G. of the alkaloid, induced no symptoms in man.

Dr. GORDIN kindly sent me some calycanthine hydrochloride and also some of the powdered and deoleated seeds for pharmacological examination<sup>(2)</sup>. In order to determine whether the alkaloid is possessed of the characteristic action of the seeds, some experiments were performed on cats with the powdered seeds freed from oil. It was found that about a gramme of the powder given by the mouth elicited the same symptoms in cats as 20 to 30 mgs. of the alkaloidal salt. This amount of powdered and deoleated seed contains about 30 or 40 mgs. of alkaloid, and the dose corresponds so closely to that required of the pure salt that the whole action of the seeds may be confidently ascribed to the presence of the alkaloid; the impure form administered by the mouth naturally has to be given in somewhat larger quantities than the alkaloid dissolved in water and injected hypodermically.

The effects of the alkaloidal salt were first examined in frogs by the injection of solutions into the anterior lymph sac. The smallest quantity by which any symptoms could be elicited in frogs of about 30 G. weight, was 5 mgs. Some 20 minutes after this was injected a certain clumsiness was noticeable in the movements of the animal; it rather crawled than hopped, and when it hopped it often fell flat and had some difficulty in

---

(1) Bull. Torrey Botan. Club, XV., p. 208, 1888,

(2) A preliminary note on the action of calycanthine was published in Dr GORDIN'S paper in the Journal of the American Chem. Assoc.

drawing up its hind legs. Spontaneous movements persisted and the animal recovered its position when laid on its back. But when this was repeated the movements of recovery became increasingly clumsy and often a number of efforts were required before the normal position was regained. No definite change in the reflexes was made out at this time, but after 12 to 24 hours, when the animal was otherwise normal in appearance, some slight increase in the reflex irritability was often present. After the injection of 10 mgs. more evident signs of poisoning were elicited in frogs of about 30 G. weight. The first symptoms were the same as those described under the smaller dose, but later the frog lost its spontaneous movements, lay flat on the table and was unable to turn when placed on its back, though it often made efforts to do so, especially when the toe was pinched or other stimulus applied. These movements were often accompanied by marked tremor, especially of the head. The respiration persisted longer than the spontaneous movements, but finally disappeared. Later, a feeble twitch was the only response to pinching, but on shaking the dish a sudden jerk could be elicited more readily than in a normal frog. This increase in the reflex irritability was generally present only 2 or 3 hours after the injection and was often difficult to make out owing to the other motor symptoms. After 12—24 hours, the increase in the reflexes was much more evident, the slightest noise or tremor of the table causing a series of jerk contractions resembling those of strychnine poisoning except in being very short and often accompanied by tremor. Occasionally a form of spasm was seen differing from that induced by strychnine in consisting in movements of the limbs like those of crawling; this clonic movement was accompanied by opisthotonus of the trunk. The position of the frog during the intervals between these spasms was often characteristic, the thighs being half abducted and the feet brought together; during a spasm the thighs were not adducted as in strychnine tetanus. The spasms always seemed to arise from some external stimulus and when this was repeated the spasm became weaker each time until only a feeble tremor resulted. This condition of weak spasms often continued from 24 to 48 hours. Very often some improvement in the strength of the contractions appeared, but as a general rule this was temporary, the movements becoming feebler and finally disappearing and the animal being found dead after 3 to 4 days. Larger quantities, e. g. 15—20 mgs., caused very similar symptoms, but the progress was more rapid and the animal was found dead generally on the second or third day. The symptoms induced by calycanthine in the frog, then, are slowness and clumsiness and lack of coordination in the

movements, together with convulsions resembling in some features those induced by strychnine, but coming on late, and being marked by shortness, feebleness and tremor.

The character of the symptoms suggested some action on the muscles or nerve terminations. On direct stimulation of the gastrocnemius the tetanic contraction seemed normal and the muscle remained contracted and unfatigued as long as the normal. On the other hand, when an induced interrupted current was used to stimulate the sciatic nerve or lumbar plexus the muscle contracted strongly, but relaxed very soon as if more readily fatigued than usual. And the more marked the symptoms of clumsiness and weakness, the sooner did the muscle relax under rapid nerve stimulation. The weakness and clumsiness of movement exhibited by frogs under calycanthine are thus to be ascribed to the changes in the nerve ends in the muscle rather than to muscular or central nervous action, this alkaloid resembling in this feature many others such as gelseminine, sparteine, atropine and curara (in minimal doses). Like most of these alkaloids, it induces some weakness in the nerve terminations in small doses, while not leading to typical curara paralysis in large quantities. The tremor which often precedes and follows movements under calycanthine also seems attributable to the imperfect conduction of impulses and the rapid fatigue of the nerve terminations.

In addition to this peripheral action calycanthine exerts a distinct influence on the central nervous system of the frog. The reflex irritability is abnormally high and there is a tendency to strychnine-like spasms, although those under calycanthine are very much shorter and in fact are often merely jerks. This augmented reflex excitability, unlike the action on the nerve terminations, sets in comparatively late, no very marked change being apparent as a general rule, until 12—24 hours have elapsed since the injection. This late onset of central symptoms again resembles that seen under atropine. In the presence of the peripheral action, it is difficult to determine whether the nervous symptoms arise from the spinal cord only, as in strychnine, or whether the medulla oblongata may not also be involved in the action. But in several cases the spasms were not the typical tonic spasms of strychnine, but consisted rather in hurried clumsy movements of escape; again, the position of the legs was hardly that of strychnine poisoning.

Spontaneous movements persisted until a late stage in the poisoning and the frog made efforts to return from the back position, so that the higher divisions of the central nervous axis probably are not affected by

calycanthine. A certain amount of sluggishness is always present under minute doses of curara and this was not more marked under calycanthine.

Frogs that received more than 5 mgrs. generally died after a few days, even in cases where the muscular and nervous symptoms appeared less marked after 24 to 36 hours. This is not the general experience with other drugs, such as atropine, which induce similar symptoms, and suggested the examination of the circulation. It was found that calycanthine in the doses requisite to induce symptoms causes marked slowing of the heart.

#### Experiment I.

A frog of 40 G. weight was pithed and the heart exposed but left covered by the pericardium.

3 h. 09' 52 beats a minute.

3 h. 12' 10 mg. calycanthine hydrochloride injected into the lymph sac in about 1 c.c. of salt solution.

3 h. 17' 39 beats per minute.

3 h. 23' 15 " " "

3 h. 28' 14 " " "

3 h. 30' Ventricle beats 8 times per minute while the auricles beat twice or thrice to the ventricle's once.

3 h. 39' Ventricle 4 per minute, auricle and sinus 8 per minute.

3 h. 54' Ventricle 11 per minute. Atropine applied to the heart.

4 h. 03' Ventricle 11 per minute.

5 h. 03' Ventricle 20 per minute and irregular, dropping two or three beats every minute.

In other experiments atropine was injected before the calycanthine, but without changing the general character of the effects. The frog's heart is thus slowed to a marked extent by calycanthine and this is a direct muscular action, the inhibitory mechanism not being involved.

A number of experiments were performed on cats and rabbits, the calycanthine hydrochloride being injected hypodermically in solution in 1—2 c.c. of water. The injection of 5—10 mgs. per kg. body weight is followed by no distinct symptoms; 10—15 mgs. per kg. hypodermically in the rabbit have no effect for nearly two hours, but then induce distinctly exaggerated reflexes with some tremor in movement. The lowest fatal dose in the rabbit is about 20 mgs. per kilo. The symptoms come on generally about half an hour after the injection of a fatal dose and the most characteristic one is the sudden onset of tremor, which continues for a few seconds and then passes off to return after a period of rest of one or two minutes duration. These spasms appear first when the animal is approached and may be associated with some movement of escape. They are not so

marked when a heavy weight falls on the floor, but may be elicited by tapping the back. The reflexes are much exaggerated, the hind legs being pushed backwards when the back is tapped. The animal moves about spontaneously and these movements are marked by tremor and by an apparent stiffness of the legs which may, be merely the result of the tremor, however. When the animal lies still, the fore legs often begin to slip forward and are drawn back with very marked tremor. The head is held in a normal position and no opisthotonus is visible. The respiration is fairly good, some dyspnoea following the spasms but hardly more than would be present normally after such muscular exertions. The tremors become more marked and some exhaustion is visible in the intervals between them, the rabbit lying flat on the floor. Still later, a clonic convulsion occurs instead of a tremor, or rather it might be said that the tremor develops into a series of jerks in which the hind legs are rapidly extended and flexed, while the fore legs perform the movements of running. After the convulsion, the exhaustion is more profound, dyspnoea is marked and cyanosis may be made out in the ears. The animal falls on its side with fore legs extended. This interval of exhaustion is followed by renewed clonic spasms, in which, however, there is no opisthotonus. Finally the exhaustion and dyspnoea become more marked, and a clonic spasm passes into opisthotonus, after which the respiration fails to return.

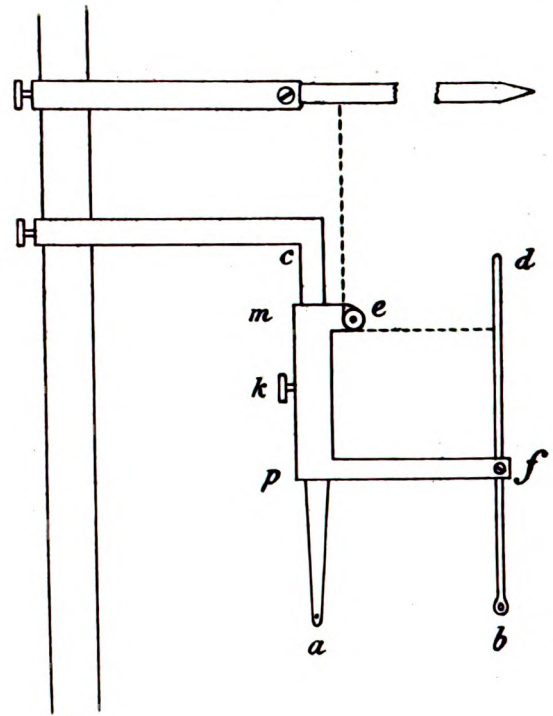
In the cat the first symptoms noted are generally some increased excitability of the reflexes, attended by restlessness, and the animal often hides in corners and presents the signs of fear. When disturbed it walks with a curious stiffness in the legs and any exertion is followed by marked dyspnoea, the mouth being widely opened. When undisturbed it lies in a normal position and appears to sleep. Somewhat later any noise or touch causes a marked jerk which raises the animal off the ground, but which is shorter than the similar movement under strychnine. When aroused and running across the room, the cat often stops suddenly as if it saw some obstacle in front. Later, these sudden jerks come on without apparent external stimulus. Very often it makes a sudden rush across the room, and the stiffness of the limbs lends this movement a curious galloping appearance. The starts are often accompanied by marked tremor. Still later, series of clonic movements alternate with intervals of exhaustion and dyspnoea. These clonic spasms are marked by great tremor; there is no opisthotonus but rather emprosthotonus. They often seem to arise from the animal making efforts to raise itself from the side position. Finally, the respiration fails to return after one of these convulsions though the violent

dyspnoëic movements of the face and head are evidence that the rest of the central nervous system is capable of activity. The cat is much more susceptible to calycanthine than the rabbit, as is true of many convulsive poisons. The lowest toxic dose for cats was not ascertained, but 13 mgs. per kg. was fatal in one case in one and a half hours. The character of the convulsions in the rabbit and cat is so different from that of strychnine poisoning that it seems unlikely that the spinal cord is the chief seat of the action of calycanthine. In order to determine this point, the spinal cord was divided about the level of the first dorsal vertebra in a rabbit under ether. The animal was allowed to recover from the ether, and an hour later 10 mgs. of calycanthine were injected intravenously. Clonic movements came on in the fore legs and jaws, but no movement in the trunk or hind legs. After the injection of 10 mgs. more a slight increase in the reflex excitability was made out in the hind legs, while clonic movements in the anterior half were very marked. After a few minutes the respiration failed. The slight increase in the reflexes after the second injection shows that calycanthine has a stimulant action on the spinal cord, but only in large doses.

These experiments, along with the character of the movements in poisoning with calycanthine, indicate that the drug is not to be classed with the strychnine group of spinal cord stimulants. It appears to affect a higher part of the central axis primarily, though in large enough quantities the action spreads downwards to the spinal cord and increases the reflexes. I was unable to locate the point of action more precisely, but the convulsions appeared to resemble those which are ordinarily ascribed to stimulation of the region around the pons Varolii and medulla oblongata, such as arises from picrotoxin poisoning.

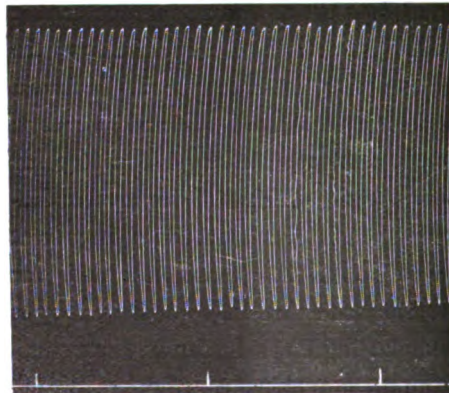
The action of calycanthine on the frog's heart was so marked that it seemed necessary to investigate whether similar results were elicited by it in the higher animals. For this purpose, the mud turtle was used, the brain destroyed and the heart exposed. The movements were registered by means of a turtle myocardiograph, such as has been used in my laboratory for some years, (Fig. 1). It is a somewhat simplified form of the myocardiograph for the dog. The two sides of the ventricle are attached by threads at *a*, *b*, and each contraction causes these points to approximate and the opposite ends *c*, *d*, of the rods to diverge; the thread (represented by a dotted line) is thus drawn upon and the writing lever descends. *e* is a small pulley over which the thread passes from the movable lever to the recording lever *h*. The relative positions of the levers *a c*, and *b d*, are changed by loosening the screw at *k* and sliding the sheath *m p*, along *a c*.

When calycanthine hydrochloride was dropped on the turtle's heart thus prepared, the results differed in different experiments; in some



*Fig. I.*

instances the movements soon became slower without at first changing much in strength (Fig. 2). Very often a few fairly rapid were intercalated



A

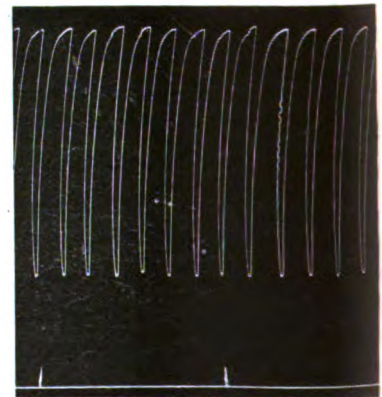


Fig. II.

B



between the slower ones, but these soon disappeared as the slowing became progressively greater. After a time the beats became very distinctly weaker as well, but the heart continued to beat for a long time under calycanthine. In other instances (Fig. 3) the changes in the strength of the

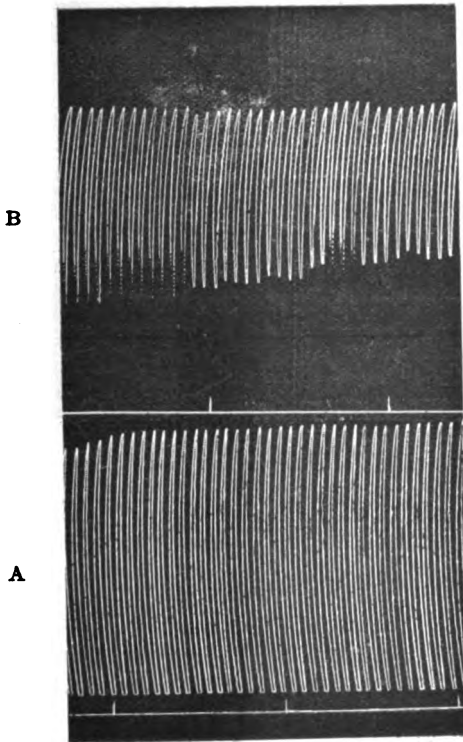


Fig. III.

contractions were the dominant feature, while the rate remained comparatively constant until very late. I am unable to suggest any reason why some hearts should react to calycanthine by progressive weakness while in others the rate alone is changed, but similar results are often observed from the action of poisons (quinine) on the frog's heart. These effects were not changed by the previous application of atropine nor by dropping it on the heart after the action of calycanthine had been developed.

A number of bloodpressure experiments were performed on rabbits with very uniform results. The injection of calycanthine was always followed by marked slowing of the heart and generally by a fall of blood pressure (Figs. 4 and 5). The heart then slowly returned to its normal rate and the blood pressure rose. The recovery of the heart was often slow and

imperfect however, and the blood pressure often failed to reach its original height. The effect was unchanged by section of the vagi in the neck or by

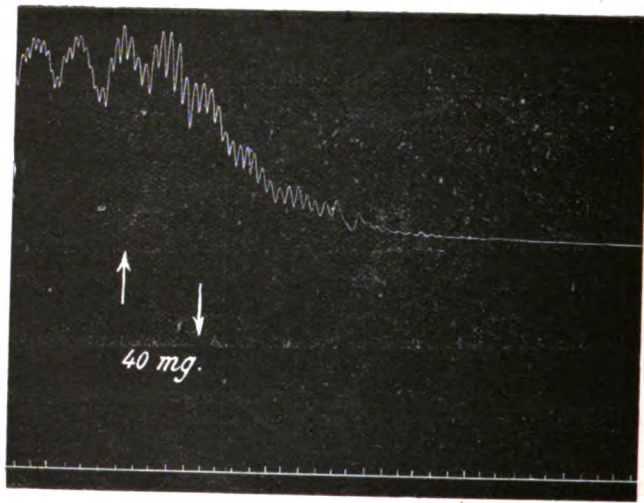


Fig. IV.



Fig. V.

atropine and the nature of the anaesthetic seemed to have no influence on the symptoms.

#### Experiment II.

A rabbit of 2 kgs. weight, anaesthetised with 3.0 G. paraldehyde given per os. A mercury manometer was attached to the right carotid. The injections of calycanthine hydrochloride were made into the jugular vein and each c.c. of the solution contained 20 mgs.

Normal pressure	74 mm.	Normal pulse rate	42 in 10"
Injected 10 mgs.	74 mm.	» » »	32 » »
After 10 mins.	74 mm.	» » »	38 » »

20 mgs. calycanthine injected.

25 secs. later	Pressure 52	Pulse 26 in 10"
1 min. after inj.	» 59	» 26 » »
2 » » »	» 64	» 26 » »
3 » » »	» 74	» 32 » »

20 mins. later (under Artificial Respiration).

Blood pressure 66—74 Pulse 30 in 10"

40 mgs. injected.

After 25 secs. 0 No pulse recorded.

After 10 mins, 58—62 Pulse 25.

Calycanthine is thus a powerful heart depressant when injected intravenously in mammals, but the effect is transient; the action on the heart is

a direct one, the inhibitory nerves not being involved in it. There is no reason to suppose that the vascular system is affected directly, the fall in blood pressure being sufficiently explained by the cardiac effects.

The pupil is not affected by calycanthine except in the latest stages when the respiration is inadequate. In one experiment the cervical sympathetic trunk was exposed in the rabbit and stimulation after a large dose of calycanthine was found to dilate the pupil, contract the ear vessels and cause protrusion of the eye as efficiently as before the injection. Calycanthine thus seems to have no effect on peripheral ganglia.

Mr. A. ROY PEEBLES attempted to find an antidote for calycanthine, since poisoning with calycanthus is a common occurrence in cattle and sheep and the subject is of considerable economic importance in some parts of the south of the United States. His experiments led to no entirely satisfactory results, as the rabbits on which he performed his experiments appeared to be peculiarly susceptible to the action of nervous sedatives. He found that chloral in doses of 0,3 G. per kg. repeated in one or two hours, reduced the severity of the spasms and saved the animals if the treatment was instituted before the more violent convulsions came on. But it failed to reinstate those animals in which convulsions were already severe, for although the convulsions were relieved, the respiration became weak and slow and finally ceased, partly doubtless from the action of the poison and partly from that of the antidote on the respiratory centre. Paraldehyde injected hypodermically in doses of 0,5—1 c.c. per kg. appeared to give better results, for though the convulsions were not always entirely prevented, the respiration appeared less depressed. In consideration of the deleterious action of calycanthine on the heart, paraldehyde would appear to be indicated in cases of poisoning rather than chloral, and it is not improbable that it may be more efficacious in cattle and sheep than it proved in the case of our rather susceptible laboratory animals.

**Explanation of the Figures.**

I. — Myocardiograph for the turtle's heart. The ventricle is attached by stitches to *a* and *b*. *a* is connected with the standard by a bent rod, while *b* moves in the plane of the paper round a hinge joint *f*; *f* is attached to *a c* by the bar *p f m* which is fixed by the screw *k*. The movements of *b* to and from *a* are recorded by a thread passing from *d* over a pulley to the writing lever, which is supported by a spring or counterweight not shown in the figure. Contraction of the ventricle causes a downstroke of the lever, diastole an upstroke.

II, III. — Myocardiograms of the turtles ventricle. In systole the lever descends towards the base-line, on which the time is recorded in minutes. *a* normal, *b* after calycanthine.

IV. — Bloodpressure tracing from rabbit anaesthetised with paraldehyde: (*a*) 40 mgs of calycanthine hydrochloride were injected intravenously between the points indicated by the arrows; artificial respiration was begun immediately after the fall in pressure. (*b*) 10 minutes after the injection.

# ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

## Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

**J. J. Abel**, Baltimore; **S. Arloing**, Lyon; **E. Behring**, Marbourg;  
**C. Binz**, Bonn; **A. de Bókay**, Budapesth; **Ch. Bouchard**, Paris;  
**L. Brieger**, Berlin; **V. Cervello**, Palerme; **A. R. Cushny**, Londres;  
**J. Denys**, Louvain; **P. Ehrlich**, Francfort; **W. Filehne**, Breslau;  
**Th. R. Fraser**, Edimbourg; **J. Geppert**, Giessen; **P. Giacosa**, Turin;  
**E. Gley**, Paris; **F. Henrijean**, Liège; **J. F. Heymans**, Gand;  
**H. Kionka**, Jena; **R. Kobert**, Rostock; **T. Lauder Brunton**, Londres;  
**R. Lépine**, Lyon; **O. Liebreich**, Berlin; **K. Morishima**, Kyoto;  
**R. Paltauf**, Vienne; **J. Pohl**, Prague; **G. Pouchet**, Paris; **E. Roux**,  
Paris; **V. Trappeiner**, Munich.

---

VOLUME XVI

avec 3 figures, 130 graphiques et 2 planches.

---

BRUXELLES

H. LAMERTIN, ÉDITEUR,  
20, RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.

||  
1906.

PARIS

O. DOIN, ÉDITEUR,  
8, PLACE DE L'ODÉON.

---

MAISON I. VANDERPOORTEN. RUE DE LA CUILLER, 18, GAND.

---

## Table des matières du vol. XVI.

- OTMAR G. KESSEL : Über die Wirkung von Scopolaminen mit verschiedenem optischen Verhalten, p. 1.
- JULIUS KÓSSA : Phlorhizin-Diabetes des Geflügels, p. 33.
- L. CAMUS : Étude physiologique du sulfate d'hordénine (50 graphiques), p. 43.
- F. W. TUNNICLIFFE : Concerning the behaviour in the body of certain organic and inorganic phosphorus compounds, p. 207.
- MARTIN KOCHMANN : Beitrag zur Wirkung einiger Körper der Digitalisgruppe auf den N. vagus (4 Kurven u. 1 Figur), p. 221.
- J. F. HEYMANS : Sur la genèse des cellules géantes (2 planches), p. 245.
- ITALO SIMON : Dell' atropina come mezzo per impedire il vomito da morfina, p. 255.
- I. FUJITANI : Beiträge zur Pharmakologie der Kamphersäure (3 Kurven), p. 273.
- A. PITINI & E. DI PIAZZA : Sull' influenza delle sostanze emolitiche sulla funzione lipasica del fegato, p. 291.
- A. PITINI : Influenza dell'adrénalina sulla secrezione biliare, p. 297.
- E. MERCKX : Le sort des sulfates purgatifs dans l'intestin grêle (2 graphiques), p. 301.
- A. FONTEYNE : La respiration dans certaines intoxications médicamenteuses et microbiennes (2 fig. et 71 graphiques), p. 341.
- J. MEURICE : Recherches expérimentales sur le pouvoir antitoxique du sélénosulfate de soude vis à vis des poisons cyanogénés, p. 469.





AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT JENA.  
DIREKTOR PROF. DR. H. KIONKA.

## Über die Wirkung von Scopolaminen mit verschiedenem optischen Verhalten.

VON  
OTMAR G. KESSEL,  
cand. med.

Die Urteile über den therapeutischen Wert des Scopolamins, das in letzter Zeit immer mehr in den Vordergrund des Interesses getreten ist, lauten sehr verschieden. Wird es seit langem von Psychiatern mit gutem Erfolg gebraucht und findet es in der Augenheilkunde häufige Verwendung, so sind doch neuerdings mehrere Mitteilungen veröffentlicht worden, welche zur grössten Vorsicht beim Gebrauch nötigen und den Anlass zu umfangreicher Prüfung des Scopolamins gaben.

Praktisch von besonderer Wichtigkeit ist die Kombination mit Morphinum, welche in der Chirurgie, Gynäkologie wie auch in der Geburtshilfe Anwendung findet. Auf die umfangreiche Litteratur über diese Form der Allgemeinnarkose soll hier nicht eingegangen werden. Es sei hier von den neueren Untersuchungen nur die Arbeit von K. VOIGT (1) hervorgehoben.

Voigt hält die Morphinum-Scopolamin-Narkose allein zur Ausführung von Operationen nicht für geeignet, dagegen als Vorbereitung für die Äthertropfnarkose empfehlenswert. Die Ansichten Voigt's decken sich demnach mit den von KOCHMANN (2) durch theoretische Überlegung und

---

(1) K. VOIGT : *Erfahrungen mit der Morphinum-Scopolamin-Narkose bei gynäkologischen Operationen.* » I. D. Jena, 1905.

(2) M. KOCHMANN : *Über die therapeutischen Indicationen des Scopolaminum hydrobromicum.* (Zugleich ein Beitrag zur Schneiderlein-Kortf'schen Narkose.) Therapie der Gegenwart, Mai 1903.

Beobachtung an Tierversuchen gewonnenen Anschauungen. Als schwächste Seite dieser Narkose führt Voigt deren Unzuverlässigkeit an. Den Grund hierfür findet er einmal in der Inkonstanz des Scopolaminpräparates, das er als Gemisch verschiedener isomerer Alkaloide ansieht, dann in einer offenbar recht häufigen Idiosynkrasie der Kranken gegen das Scopolamin.

Voigt injizierte seinen Patientinnen subkutan Scopolaminum hydrobromicum-Merck, und zwar wurden meist 2 Injektionen vorgenommen. Jedesmal wurde  $1/2$  mgr. Scopol. u. 1 cgr. Morphinum gegeben. Er beobachtete meist eine starke Beschleunigung der Herzstätigkeit bis auf 130-140 Schläge. Der Blutdruck wurde wenig beeinflusst, im Allgemeinen eine sehr geringe Steigerung bemerkt. Häufig sah Voigt nach der 1. Injektion ein Abfallen, dem ein Wiederanstieg des Blutdruckes zur Norm und darüber hinaus nach der 2. Injektion folgte.

Wesentliche Beeinflussung der Atmung wird nicht beschrieben, ausser in 2 Fällen, bei welchen die Zahl der Atemzüge auf 6 in d. Minute, im zweiten auf 8 herunterging. Im letzteren Falle kam es zu Atemstillstand, während der Puls voll u. kräftig, 76-84 pro Min., blieb.

Eine weitere Mitteilung stammt aus der Freiburger Universitätsfrauenklinik. GAUSS<sup>(1)</sup> empfiehlt die Anwendung des durch Scopolamin-Morphium entstehenden Dämmer Schlafes zur Überwindung des durch den Geburtsvorgang gesetzten psychischen Traumas.

Die Verschiedenheit der Wirkung könnte bedingt sein einmal durch *Scopolamine mit verschiedener chemischer oder physikalischer Beschaffenheit*, dann durch die *Veränderlichkeit* des Präparates, namentlich in Lösungen, schliesslich durch *Unreinheit*, d. h. durch Beimischung anderer Substanzen, deren Wirkung zu der des Scopolamins hinzukommen würde.

Die *Veränderlichkeit* der Präparate äussert sich physikalisch in einer Änderung des Drehungsvermögens, welche mit der Zeit bei dem in Lösung gehaltenen Scopolamin eintritt. E. SCHMIDT<sup>(2)</sup> spricht allerdings schon die Ansicht aus, dass die Verschiedenheit des Drehungsvermögens ohne Einfluss auf die physiologische Wirkung sei, und stützt sich hierbei auf Versuche, die UHTHOFF u. AXENFELD in der Marburger Universitäts-Augenklinik mit verschiedenen stark drehenden Scopolaminen gemacht haben. Auch bei den von uns angestellten Versuchen mit verschiedenen alten Lösungen desselben Scopolaminpräparates trat keine Veränderung der physiologischen Wirkung zu Tage. In einem Falle verwandten wir vergleichsweise eine über ein Jahr alte Lösung mit demselben Erfolg wie vor mehr als Jahresfrist.

---

(1) GAUSS : *Die Anwendung des Scopolamin-Morphium Dämmer Schlafes in der Geburtshilfe*. Medizinische Klinik, 1906, N° 6.

(2) E. SCHMIDT : *Über das Scopolamin*. Archiv der Pharmacie, 1898.

Bei der Betrachtung der *Unreinheit* der Präparate ist besonders auf KOBERTS Arbeit: *Über reines und unreines Scopolamin* hinzuweisen. Kobert<sup>(1)</sup> nimmt an, dass es sich öfters um Beimischungen von optisch inaktiven Alkaloiden gehandelt hat. Diese inaktiven Substanzen können nach KOBERT nur inaktives Scopolamin und Apoptropin gewesen sein. Wir kommen auf diese Möglichkeit am Ende der Arbeit zurück.

Von grosser Wichtigkeit ist hier aber die Betrachtung der obengestellten Frage, *ob ein verschiedenes physikalisches Verhalten von Scopolaminen auch eine Verschiedenheit in der physiologischen Wirkung bedingt*, und ob hierdurch vielleicht die bei der klinischen Anwendung von Scopolamin beobachteten Unterschiede zu erklären seien. Um dies festzustellen, unternahm ich es auf Aufforderung von Herrn Prof. KIONKA, drei chemisch reine Scopolamine von verschieden starkem optischen Drehungsvermögen, die uns von der Firma C. F. Boehringer u. Söhne in Mannheim in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt waren, vergleichsweise auf ihre physiologische Wirksamkeit zu untersuchen.

Über die pharmakologische Wirkung des Scopolamins liegt eine aus dem hiesigen Institut hervorgegangene Untersuchung von KOCHMANN<sup>(2)</sup> vor. KOCHMANN stellte Versuche an Fröschen, Kaninchen und Hunden an. Er erzielte bei Fröschen nach Dosen von 0,01 — 0,02 gr. etwa folgende Resultate. Zwei Minuten nach der Injektion bleibt der Frosch auf den Rücken gelegt in dieser Lage. Geringe Irradiation der Reflexe, eine Andeutung von klonischen Krämpfen an den hinteren Extremitäten macht sich bemerkbar. Bei 0,02 gr. tritt sofort eine Verringerung der Reflexerregbarkeit auf, schliesslich erlöschen die Reflexe vollkommen. Die Herzaktion wird schwach und langsam, die Bewegungsart des Herzens wird zudem eine ganz eigentümliche. Bei Dosen von 0,02 gr. trat diastolischer Herzstillstand ein.

Beim Kaninchen fand KOCHMANN geringe Reaktion in Bezug auf das Allgemeinverhalten. Kurz nach der Injektion wurden die Tiere schreckhaft, Pupillenerweiterung und Reaktionslosigkeit entstand. Auf 0,04 gr. stieg der Blutdruck um 16 mm.; auf 0,05 gr. und darüber begann ein Absinken, das bei 0,15 gr. zunahm und bis zur Nulllinie fortschritt. Der Puls blieb unverändert, was KOCHMANN damit erklärt, dass einerseits der Vagustonus beim Kaninchen sehr gering ist, anderseits der exzitomotorische Apparat des Herzens durch Scopolamin geschädigt wurde. In Bezug auf die Atmung fand er nach Gaben unter 0,05 gr. eine geringe Zunahme

---

(1) KOBERT : *Über reines und unreines Scopolamin*. Zeitschrift für Krankenpflege, 1905, N<sup>o</sup> 2-4.

(2) M. KOCHMANN : *Beiträge zur Wirkung des Scopolaminum hydrobromicum*. Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie. 1903.

der Atemgrösse. Bei Dosen von 0,05 — 0,1 gr. trat eine deutliche Schädigung der Atmung ein. Zunächst wurde die Atemfrequenz geringer und die Atemgrösse verkleinert. Dann setzte erhöhte Atmungstätigkeit ein, die Zahl der Atemzüge nimmt zu, der einzelne Atemzug ist aber auch oberflächlicher geworden. Auf Dosen von 0,15 gr. trat Tod durch Respirationsstillstand ein.

Bei Hunden werden nach Scopolamin (0,001 — 0,005 gr. und darüber) folgende Symptome hervorgerufen: Mydriasis, Akkomodationslähmung, Lähmung der Speichelsekretion, Erbrechen, ungeschickte Bewegungen, Schwanken, Halluzinationen, Unruhe, schliesslich tiefer Schlaf, nach Erwachen Mattigkeit, weite Pupillen, trockene Schleimhäute. Analgesie bestand niemals, selbst nicht im tiefen Schlaf.

Die von uns angestellten Versuche wurden an Fröschen, Kaninchen und Hunden vorgenommen.

Die drei zur Untersuchung verwandten Präparate von Scopolaminum hydrobromicum bestanden in weissen, krystallinischen Pulvern. Ihre Löslichkeit in Wasser war innerhalb der in Betracht kommenden Grenzen eine gleichmässig gute. Die Lösungen waren farb-, geruch- und geschmacklos und zeigten auf Lakmuspapier neutrale Reaktion. Scopolamin III — Schmelzpunkt (vorher bei 100° getrocknet) 175° (unkorrigiert) — war optisch inaktiv. Das Drehungsvermögen der beiden übrigen Präparate, untersucht in 4 % Lösung bei Auerlicht, war bei Scopolamin I : 14,66°; bei Scopolamin II : 1,899°.

### I. Versuche an Fröschen.

Bei den Fröschversuchen wurden 1 % und 2 % Lösungen der Scopolamine in Aqu. dest. verwandt. Die Injektionen wurden in den Kehlymphsack gemacht.



Nach Dosen von 10 mgr. erzielten wir in 38-40 Min. bei den Fröschen die Beibehaltung der Rückenlage, bei Dosen von 20 mgr. nach 17-38 Min. dieselbe Erscheinung bei allen 3 Präparaten. Durchweg sahen wir eine zunehmende Schwächung der Reflexe eintreten, der manchmal eine Irradiation vorausging. Zur Aufhebung der Reflexe kam es nicht. Wiederholt wurde Intentionstremor und klonisches Zucken an den Extremitätenmuskeln beobachtet. Bei Prüfung des Einflusses auf das Herz sahen wir bei allen 3 Präparaten nach 30-40 Min. ein Sinken der Zahl der Herzschläge. Nach 1 1/2-3 Stunden erreichten die Herzkontraktionen wieder ihre anfängliche Häufigkeit. Die Erscheinungen stimmen mit denen, die KOCHMANN an Fröschen sah, im Allgemeinen überein, nur treten sie bei uns zeitlich später ein.

Wir erhielten bei gleichen Verhältnissen nicht jedesmal die gleiche Reaktion, es zeigten sich bei einigen Tieren eine unverhältnismässig geringe Empfänglichkeit, ganz unabhängig davon, welches der 3 Scopolamine injiziert wurde. Versuche zur Feststellung der tödlichen Dosis führten zu keinem Resultat, da dieselbe innerhalb der in Betracht kommenden Grenzen nicht erreicht wurde.

Beim Vergleich der Wirkung der verschiedenen Scopolamine scheinen nach unseren Beobachtungen an Fröschen wesentliche Unterschiede nicht vorzuliegen. Allerdings ist die Intensität der Wirkung des inaktiven Scopolamins grösser, dagegen finden wir beim optisch stark aktiven Scopolamin I ein zeitigeres Eintreten der Reaktion.

## II Versuche am Warmblüter

### A. KANINCHEN.

Kaninchen reagieren auf Scopolamin nach subkutaner Injektion in sehr geringem Masse. Wir beobachteten nur Mydriasis. Krämpfe sahen wir nie. Eine tödliche Dosis war nicht festzustellen. Das Verhalten der 3 Präparate war gleich.

Subkutane Injektion von Scopolamin I, II, III : bei 30 mgr. subkut. keine Veränderung, bei 100 mgr. geringe Mydriasis.

2 Tropfen einer 0,1 % Lösung jedes der 3 Präparate ins Auge geträufelt, erzeugen Mydriasis, die noch nach 24 Stunden besteht.

Wir gingen zu Versuchen mit intravenöser Einverleibung des Scopolamins über, wobei Atmung und Blutdruck beobachtet wurden.

Versuchsordnung :

In die Trachea der Kaninchen wurde eine T-förmige Kanüle eingebunden, an die 2 Ventile angeschlossen wurden, durch welche die Ein- und Ausatemluft hindurchstrich. An den Bewegungen dieser Ventile wurde die Zahl der Atemzüge abgelesen. Die Menge der ausgeatmeten Luft wurde mit der Gasuhr gemessen, die mit dem Ausatemungsventil verbunden wurde. In die Vena jugularis war eine Kanüle zur Injektion

eingeführt. Der Blutdruck wurde an der Karotis gemessen, und als Kurve aufgezeichnet. Die Versuchsanordnung war bei den folgenden 3 Versuchen (Versuch 1, 2 u. 3) die gleiche, sie ermöglichen eine Beurteilung von Atmung und Blutdruck.

## VERSUCH I.

**Männliches Kaninchen. 2300g. Intravenöse Dosen einer 2% Lösung  
Scopolamin. hydrobromic. I.**

ZEIT.	Atemgrösse.	Zahl der Atemzüge.	Pulszahl.	Blutdruck.	INTRAVENÖSE INJEKTION.
	Pro Min.	pro Min.	pro Min.	m/m.	
4 h. 17	—	60	280	110	
18	—	60			
19	—	60			
20	—	60			
21	800	50	290	116	
22	800	64			
23	800	60			
24	750	60			
25	650	58			
26	550	60	290	108	
27	950	60			
28	950	70			
29	750	60			
30	1000	64			
31	1100	62			
32	850	60			
33	850	56			
34	750	60			
35	950	60	290	124	
36	800	60	290	114	Injektion von 0,1 gr. = 5 ccm.
37	900	58	290	74	
38	800	64	280		
39	800	60	280	94	
40	400	60			
1	1500	60			

ZEIT.	Atemgrösse. pro Min.	Zahl der Atemzüge. pro Min.	Pulszahl. pro Min.	Blutdruck. m/m.	INTRAVENÖSE INJEKTION.
4 h. 42	1250	54			
43	1200	58			
44	1050	60			
45	1400	60			
46	1200	56	290	106	
47	1350	80	290	82	Injektion 0,05 gr.
48	1100	64			
49	1650	70		104	
50	1400	72			
51	1400	68			
52	1200	72			
53	1850	56			
54	1350	76			
55	1200	74	290	108	
56	1750	72	280	108	
57	1300	72		74	Injektion 0,05 gr.
58	1350	72	290	84	
59	1450	70			
5 h. —	1600	78			
1	1350	64			
2	1250	64			
3	1550	80			
4	1200	64	290	82	
5	1600	84			
6	1350	72			
7	1250	72			
8	1600	72			
9	1400	76			
10	1000	64	280	84	
11	1300	64		40	Injektion 0,01 gr.
12	700	64	280	50	



ZEIT.	Atemgröße.	Zahl der Atemzüge.	Pulszahl.	Blutdruck.	INTRAVENÖSE INJEKTION.
	pro Min.	pro Min.	pro Min.	m/m.	
5 h. 13	1200	58			
14	1000	64			
15	1400	70			
16	2800	80			
17	1600	72			
18	1600	72			
19	950	72			
20	950	80			
21	1850	76			
22	1350	72			
23	1500	74			
24	1300	64		50	
25	1350	64		50	
26	950	48		60	
27	1100	56			Injektion 0.05 gr.
28	1000	56			
29	300	einzelne Atemzüge.			

Atmung steht ca. 40 Sek. bevor Herzstillstand eintritt.

0,35 : Injizierte Gesamtmenge = 17,5 ccm. Lösung.

## VERSUCH II.

**Männliches Kaninchen 1650 g. Intravenöse Dosen einer 2% Lösung.  
Scopolamin hydrobrom. II.**

ZEIT.	Atemgröße.	Zahl der Atemzüge.	Pulszahl.	Blutdruck.	INTRAVENÖSE INJEKTION.
	pro Min.	pro Min.	pro Min.	m/m.	
4 h. 19 <sup>(1)</sup>	650	—	280	70	Injektion 0,02 (I)
20	750	—	300	66	
21	800	—			
22	600	—	300	78	

(1) 4 h. 15' Anfang. — Blutdruck 70 mm. — Puls 250

ZEIT.	Atemgrösse. pro Min.	Zahl der Atemzüge. pro Min.	Pulszahl. pro Min.	Blutdruck. m/m.	INTRAVENÖSE INJEKTION.
4 h. 23	800	—			
24	500	—			
25	1300	—			
26	900	56			
27	700	56			
28	600	56			
29	800	56			
30	700	56			
31	800	60			
32	700	56	300	72	Injektion 0,1.
33	600	64		64	
34	600	64			
35	1000	62			
36	1200	62			
37	800	62			
38	800	62	290	66	Injektion 0,05.
39	800	52	300	62	
40	1000	56			
41	800	52			
42	1100	52	290	66	Injektion 0,05.
43	600	56	270	58	
44	1100	56			
45	900	56			
46	900	56			
47	1000	60			
48	1000	52	250	68	Injektion 0,04.
49	1000	56		68	
50	1000	56			
51	1000	56		70	Injektion 0,07.
52	800	60		58	
53	1100	53			

ZEIT.	Atemgrösse. pro Min.	Zahl der Atemzüge. pro Min.	Pulszahl. pro Min.	Blutdruck. m/m.	INTRAVENÖSE INJEKTION.
54	1200	54			
55	1200	55		64	Injektion 0,1.
56	200	36	240		Allmählich bis 0 sinkend.
57	150	?	180	0	
58	0	0	Atmung steht 34 Sek. bevor Herzstillstand eintritt.		

Injiz. Gesamtmenge : 0,43 = 21,5 cm Lösung.

## VERSUCH III.

**Männliches Kaninchen. 2100 g. Intravenöse Injektion einer 2 % Lösung. Scopolaminum hydrobromic. III.**

ZEIT.	Atemgrösse. pro Min.	Zahl der Atemzüge. pro Min.	Pulszahl. pro Min.	Blutdruck. m/m.	INTRAVENÖSE INJEKTION.
11 h. 6		32			
7	750	32			
8	500	36	330	140	
9	750	36			Injektion 0,01.
10	750	34	310	120	
11	500	36			
12	500	34			
13	550	36			
14	500	42			
15	400	42			
16	550	44			
17	550	50			
18	650	48			
19	550	48			
20	550	48			
21	650	50	310	118	
22	800	42			Injektion 0,02.

ZEIT.	Atemgrösse. pro Min.	Zahl der Atemzüge. pro Min.	Pulszahl. pro Min.	Blutdruck. m/m.	INTRAVENÖSE INJEKTION.
11 h. 23	500	48	310	112	
24	600	50			
25	650	46	310	116	
26	700	44			Injektion 0,03.
27	550	38 ?	300	114	
28	450	46			
29	700	44			
30	650	54			
31	800	46			
32	700	46			
33	650	50	280	114	
34	800	?			Injektion 0,05.
35	400	50	280	114	
36	600	50			
37	700	46			
38	800	48			
39	700	48	320	104	
40	700	50	280	72	Injektion 0,1.
41	700	50			
42	750	48			
43	650	46		80	
44	500	46	280	86	Injektion 0,15.
45	250	66	250	60	
46	950	56			
47	550	54			
48	650	56		74	
49	600	52		78	
50	600	52			
51	650	?	310	82	Injektion 0,2.
52	300	?		32	
53	50	22	220		

ZEIT	Atemgrösse. pro Min.	Zahl der Atemzüge. pro Min.	Pulszahl. pro Min.	Blutdruck. m/m.	INTRAVENÖSE INJEKTION.
11 h. 54	50	16		28	
55	90	14			
56	100	20		38	
57	60	32			
58	70	38	220	61	
59	230	54		82	
12 h. 00	200	58		118	
1	600	60			
2	800	60			
3	750	60			
4	750	60			
5	700	58			
6	700	54			
7	1050	56			
8	850	52			
9	850	52		132	
10	850	46	270		Injektion 0,2.
11	650	—			
12	0	—	200	50	
13	0	—			
14	0	1			
15	20	1			
16	0	0			

Injizierte Gesamtmenge = 0,76 gr. = 38 ccm. Lösung.

Von Seiten der Zirculation war folgende Wirkung zu erkennen. Der Blutdruck sank bei allen 3 Präparaten nach intravenöser Darreichung. Kurz nach jeder Injektion fand jedesmal ein Sinken des Blutdruckes statt, dem sich rasch ein Ansteigen anschloss, doch wurde die vorherige Höhe des Blutdruckes nicht erreicht.

Die Pulszahl blieb dieselbe im Verlauf der Versuches, nur gegen Ende sahen wir eine Abnahme der Pulsfrequenz. Das Herz schlug jedesmal noch nach dem Stillstand der Atmung, der Tod trat also durch Atmungslähmung ein.

Ein bemerkenswerter Unterschied zwischen der Wirkung der 3 Scopolamine auf den Blutdruck besteht nicht.

Den Einfluss auf die Atmung mögen noch drei weitere Versuche demonstrieren. Zu diesen Versuchen *a, b, c*, bei denen nur die Atmung berücksichtigt wurde, sind ungefähr gleichgrosse Kaninchen verwandt worden. (Gewichte 2350 gr., 2340 gr., 2050 gr.) Die Tiere wurden tracheotomiert, eine T-förmige Kanüle eingeführt, und wie bei den oben angeführten Versuchen strich die Inspirations- und Expirationsluft durch je ein Ventil. Die ausgeatmete Luft wurde an der Gasuhr gemessen; die Zahl der Atemzüge an den Ventilen beobachtet. Die Vena jugularis war zur Injektion freigelegt. Die Injektionen wurden in gleichen Zwischenräumen (von 10 Min.) vorgenommen, und jedesmal 5 ccm = 0,1 gr. Scopolamin langsam in die Vene eingespritzt. Jede einzelne Injektion dauerte 1 Minute.

Es wurde also in gleicher Zeit gleich grossen Tieren gleich viel Scopolamin gegeben.

#### VERSUCH A.

**Männliches Kaninchen 2350 g. Intravenöse Injektionen von je 5 ccm. einer 2 ‰ Lösung. Scopolamin. hydrobromic. I.**

*Dauer jeder Injektion = 1 Minute.*

*Temperatur im Rektum am Anfang 38,6° C. am Ende 37,9° C.*

ZEIT.	Atemgrösse. pro Min.	Zahl der Atemzüge. pro Min.	Grösse eines einzelnen Atemzuges.	INTRAVENÖSE INJEKTION. U = Unruhe.
4 h. 14		64		
15	550	72		
16	800	64		
17	600	70		
18	600	86		
19	600	70	8,5	
20	600	78		
21	700	66	7,5	
22	600	66		
23	600	66		
24	600	72	8,3	Injektion 0,1 = 5 ccm.
25	700	64	10,9	
26	600	58		

ZEIT.	Atemgrösse. pro Min.	Zahl der Atemzüge. pro Min.	Grösse eines einzelnen Atemzuges.	INTRAVENÖSE INJEKTIONEN.	
				U = Unruhe.	
4 h. 27	900	62	14,5		
28	900	62			
29	600	74			
30	700	60			
31	400	74			
32	900	80	11,2		
33	700	76			Injektion 0,1 = 5 ccm.
34	800	66	12,1		
35	600	60			
36	800	54			
37	800	68			
38	1000	66			
39	1000	56	17,8		
40	1400	60			
41	900	48			
42	1100	56			
43	1100	54			Injektion 0,1 = 5 ccm.
44	1200	64			
45	1100	60	18,2		
46	1100	60			
47	1000	52			
48	1000	52	19,2		
49	1000	48			
50	1000	—			
51	1200	50			
52	800	46			
53	1000	44			Injektion 0,08 = 4 ccm.
54	—	—			
55	1000	46			
56	1100	52			
57	1200	54	22,2		

ZEIT.	Atemgrösse. pro Min.	Zahl der Atemzüge. pro Min.	Grösse eines einzelnen Atemzuges.	INTRAVENÖSE INJEKTIONEN. U = Unruhe.
4 h. 58	1300	54		
59	1400	58		
5 h. 00	1000	60		
1	1100	60	18,2	
2	1100	54		
3	1200	58		
4	1000	—		Injektion 0,1 = 5 ccm.
5	1100	58		
6	1200	42		
7	1300	46		
8	1200	46	26,0	
9	1000	46		
10	1000	50		
11	1000	48	20,8	
12	1000	48		
13	900	48		
14	1000	—		Injektion 0,1 = 5 ccm.
15	1000	52		
16	1400	52	26,9	
17	1700	64		
18	1500	62	24,2	
19	1400	70		
20	1500	50		
21	1400	60	23,3	
22	1400	68		
23	1300	64		
24	1300	48		Injektion 0,1 = 5 ccm.
25	700	74		
26	1700	70	24,2	
27	1500	64		
28	1600	70		



ZEIT.	Atemgröße. pro Min.	Zahl der Atemzüge. pro Min.	Größe eines einzelnen Atemzuges.	INTRAVENÖSE INJEKTIONEN.
				U = Unruhe.
5 h. 29	1500	68	22,0	
30	1300	64		
31	1400	66		
32	1500	70	21,4	
33	1500	64		Injektion 0,1 = 5 ccm.
34	1800	80		
35	1800	80		
36	1800	80	22,5	
37	1700	72		
38	1500	84		
39	1700	78	21,8	
40	1700	78		
41	1500	74		
42	1700	80		
43	1500	68	22,0	
44	1600	86		Injektion 0,1 = 5 ccm.
45	1800	80	22,5	
46	1800	86		
47	1800	86	20,9	
48	1700	90		
49	1500	86	17,4	
50	1400	84		
51	1600	86	18,6	
52	800	76		
53	1200	60 ?		
54	1200	70		Injektion 0,1 = 5 ccm.
55	1600	92	17,3	
56	1800	92		
57	1500	86		
58	1700	70		

ZEIT.	Atemgrösse. pro Min.	Zahl der Atemzüge. pro Min.	Grösse eines einzelnen Atemzuges.	INTRAVENÖSE INJEKTIONEN. U = Unruhe.
5 h. 59	1700	86	19,7	
6 h. 00	1600	92		
1	1500	84		
2	1600	78		
3	1400	72		
4	1700	90	18,8	Injektion 0,1 = 5 ccm.
5	1700	94		
6	1800	101		
7	1700	98	17,3	
8	1600	102		
9	1400	80		
10	1400	90		
11	1500	78	19,2	
12	1500	90		
13	1800	88		Injektion 0,1 = 5 ccm.
14	1500	74		
15	1500	96		
16	1500	88	17,0	
17	1600	92	17,3	
18	1400	96		
19	1500	92		
20	1400	92		
21	1500	92	16,2	
22	1400	86		
23	1800	108		Injektion 0,08 = 4 cmm.
24	1200	92		
25	1600	90		
26	1600	94	17,0	
27	1700	94		
28	1400	92		

Versuch abgebrochen.

Injizierte Gesamtmenge = 1,26 gr. = 63 ccm.

## VERSUCH B.

Männliches Kaninchen. 2340 g. Intravenöse Injektionen von je 5 ccm. einer 2 % Lösung. Scopolaminum hydrobromicum II.

ZEIT.	Atemgrösse. pro Min.	Zahl der Atemzüge. pro Min.	Grösse eines Atemzuges.	INTRAVENÖSE INJEKTION
				U = Unruhe.
4 h. 56	1100	120	9,3	U.
57	1100	120		U.
58	1150	138		U.
59	1200	100		
5 h. 00	1200	92	13,0	U.
1	1200	92		
2	1150	84		Injektion 5 ccm. = 01.
3	1200	96		
4	1200	80	15,0	
5	1150	92		
6	850	88		
7	800	90		
8	750	88	8,5	
9	750	88		
10	750	88		U.
11	750	88	8,5	
12	900	84		Injektion 0,1 = 5 ccm.
13	950	76		
14	800	74		
15	750	74		U.
16	850	78	10,9	
17	850	72		
18	1050	74	14,1	
19	1050	72		
20	900	70		U.
21	1050	68		Injektion 0,1 = 5 ccm.
22	1250	68		

ZEIT.	Atemgrösse. pro Min.	Zahl der Atemzüge. pro Min.	Grösse eines Atemzuges.	INTRAVENÖSE INJEKTION. U = Unruhe.
4 h. 23	1100	60	18,3	
24	1050	64		
25	1250	68		
26	1050	64	16,4	
27	1250	62		
28	1250	68		U.
29	950	60		
30	1100	66	16,6	
31	1250	66	18,9	Injektion 0,1 = 5 ccm.
32	1250	68		
33	1200	80		U
34	1100	64	17,1	
35	1300	78		U.
36	850	60		U.
37	1150	60		
38	1050	78		
39	950	60		
40	1100	60	18,3	
41	1100	70		Injektion 0,1 = 5 ccm.
42	1150	76		
43	1100	82		
44	900	60		
45	1100	64	17,1	
46	1100	64		
47	1050	74		
48	800	60		
49	1100	76	14,4	
50	1050	76		Injektion 0,1 = 5 ccm.
51	1200	74		
52	1050	68		
53	900	60		

ZEIT.	Atemgrösse. pro Min.	Zahl der Atemzüge. pro Min.	Grösse eines Atemzuges.	INTRAVENÖSE INJEKTION.
				U = Unruhe.
5 h. 54	950	56		
55	950	56	16,9	
56	800	60		
57	1050	68	15,4	
58	1000	56		
59	850	60		
6 h. 00	1000	62	16,1	Injektion 0,1 = 5 ccm.
1	1100	64		
2	1000	58		
3	1200	54		
4	400	56		U.
5	1100	76	14,4	
6	900	58	15,5	
7	700	52		
8	800	50		
9	800	82		U.
10	1100	58		U.
11	1200	70	17,1	Injektion 5 ccm. = 0,1.
12	1000	64	16,9	
13	1100	56		
14	800	56		
15	1000	58		
16	1300	74		U.
17	1000	66	15,1	
18	1000	—		
19	1100	64		
20	1100	62		Injektion 0,1 = 5 ccm.
21	1200	70	17,1	
22	1100	70		
23	900	64		
24	1000	62	16,1	

ZEIT.	Atemgrösse. pro Min.	Zahl der Atemzüge. pro Min.	Grösse eines Atemzuges.	INTRAVENÖSE INJEKTION. U = Unruhe.
6 h 25	1100	70		
26	900	60		
27	1100	60		
28	1100	66	16,6	
29	1000	62		Injektion 0,1 = 5 ccm.
30	1200	70		
31	1100	70	15,7	
32	1100	74		
33	1000	72		
34	1200	64		
35	1100	60	18,3	
36	1200	66		
37	1000	60		
38	900	56		
39	1100	66	16,6	Injektion 0,1 = 5 ccm.
40	1100	62		
41	1100	72		U.
42	1000	60		

Versuch abgebrochen. Injizierte Gesamtmenge 1,1 gr. = 55 ccm.

### VERSUCH C.

**Männliches Kaninchen. 2050 g. Intravenöse Dosen von je 5 ccm. = 0,1 g. Scopolaminum hydrobromic. III.**

*Temperatur im Rektum am Anfang 37,7 C. am Ende 36,8 C.*

ZEIT.	Atemgrösse. pro Min.	Zahl der Atemzüge. pro Min.	Grösse eines Atemzuges.	INTRAVENÖSE INJEKTION. U = Unruhe.
4 h. 54	900	126		
55	1000	164		
56	900	174		Grosse Unruhe.

ZEIT.	Atemgrösse. pro Min.	Zahl der Atemzüge. pro Min.	Grösse eines Atemzuges.	INTRAVENÖSE INJEKTION. U = Unruhe.
4 h. 57	1000	176		U.
58	900	174		Unordnung im Versuch.
59	900	176		
5 h. —	900	170		
1	1100	172		
2	1100	176		
3	800	136		
4	850	120		
5	850	106	8,0	
6	850	92		
7	900	90		
8	950	92	10,3	
9	800	92		
10	850	92		
11	1150	94		
12	1200	116		
13	1150	102	11,2	
14	1050	88		Injektion 0,1 = 5 ccm.
15	1000	124		U.
16	900	114		
17	850	102		
18	850	112	7,5	
19	1000	106		
20	1200	108		
21	650	104		
22	550	104		
23	700	104		
24	800	106	7,5	
25	650	104		
26	650	102		
27	1000	102		Injektion 5 ccm. = 91.

ZEIT.	Atemgrösse. pro Min.	Zahl der Atemzüge. pro Min.	Grösse eines Atemzuges.	INTRAVENÖSE INJEKTION. U = Unruhe.
5 h. 28	1250	116	10,7	
29	1150	104	11,0	
30	1350	100		
31	1350	92		
32	1300	100	13,0	
33	1500	100		
34	1300	100		
35	1300	96	13,5	
36	700	96		Injektion 0,1 = 5 ccm.
37	1350	104		
38	1050	104		
39	1150	84		
40	1350	92	14,6	
41	1250	88		
42	1100	84		
43	1050	80		
44	1050	84	12,5	
45	1200	84		Injektion 0,1 = 5 ccm.
46	1150	92		
47	950	80		
48	1050	84	12,5	
49	—	86		
50	—	86		
51	1050	92		
52	1100	86	12,7	
53	—	92		U.
54	—	92		Injektion 0,1 = 5 ccm.
55	1350	88		
56	1750	96		?
57	900	92		
58	1800	96		U.



ZEIT.	Atemgrösse. pro Min.	Zahl der Atemzüge. pro Min.	Grösse eines Atemzuges.	INTRAVENÖSE INJEKTION. U = Unruhe.
5 h. 59	1850	100		U.
6 h. —	1500	96		
1	1300	92	14,1	
2	1500	92		
3	1400	92		
4	1400	96	14,5	Injektion 0,1 = 5 ccm.
5	1700	96		
6	1350	94		
7	1300	96	13,5	
8	1250	92		
9	1400	88		
10	1350	88	15,3	
11	1350	88		
12	1250	88		
13	1350	88	15,3	Injektion 0,1 = 5 ccm.
14	750	34		
15	0	0		

Atmung steht.

Herz schlägt noch nach 5 Minuten.

Injizierte Gesamtmenge 0,7 gr. = 35 ccm.

Die Atmung wurde demnach in folgender Weise beeinflusst.

Bei allen Versuchen nahm die Atemgrösse zu. Die Zahl der Atemzüge blieb bei 3 Versuchen im Wesentlichen auf derselben Höhe, bei zweien nahm sie ab, und einmal sahen wir zuerst ein Sinken der Zahl der Atemzüge, dem dann ein Steigen folgte. Dem Anwachsen der Atemgrösse hält also die Atemfrequenz nicht Schritt. Wir erhalten eine beträchtliche Vertiefung des einzelnen Atemzuges.

Die Resultate von den Versuchen *a*, *b*, und *c*, die lediglich zur Untersuchung der Atemwirkung unter möglichst gleichen Verhältnissen angestellt wurden, sind kurz zusammengefasst folgende: Scopolaminum hydrobromicum I. (Versuch *a*.) Die Atemgrösse steigt stetig bis aufs Doppelte. Die Atemfrequenz nimmt anfänglich ab, die Atemzüge werden sehr tief, dann nehmen die Atemzüge an Zahl wieder zu, wobei die

einzelnen weniger tief werden, im Vergleich zum Anfang aber sind sie beträchtlich tiefer geworden.

Scopolaminum hydrobromicum II. (Versuch *b.*) Bei geringem Ansteigen der Menge der Atemluft sinkt die Zahl der Atemzüge. Die einzelnen Atemzüge sind tiefer als am Anfang des Versuches.

Scopolaminum hydrobromicum III. (Versuch *c.*) Der Versuch zeigt ein Zunehmen der Menge der Atemluft bei einer Abnahme der Zahl der Atemzüge: Eine deutliche Vertiefung der Atmung. Der Tod trat in diesem Falle durch plötzliche Atemlähmung ein. Das Herz schlug noch nach 5 Minuten. Der Atmungsstillstand trat hier unmittelbar nach einer Injektion ein. Der Umstand, dass wir bei diesem Versuche mit 0,7 gr. Scopolamin III den Tod des Tieres erzielten, während dasselbe Präparat bei den vorhergehenden Versuchen in beinahe doppelter Menge vertragen wurde, weist darauf hin, wie gross die individuelle Reaktion der Versuchsobjekte ist und zeigt uns, dass wir für verschiedene Resultate nicht allein das betreffende Präparat verantwortlich machen können. Allerdings könnte auch das Zusammentreffen anderer schwächerer Umstände die uns unbekannt blieben, den zeitigen Tod bedingt haben. KOCHMANN sah denselben Fall bei einem ähnlichen Versuch an einem Hunde nach intravenöser Dosis von 0,15 gr. Scopolamin. hydrobrom. Merck eintreten. Dieser Hund hatte wenige Wochen vorher eine Staupe überstanden.

Bei den letzten drei vergleichenden Versuchen wurde Scopolamin in den enormen Mengen von 1,26 gr. 1,1 gr. u. 0,7 gr. gegeben.

Bei den optisch aktiven Scopolaminen I u. II wurden die Versuche abgebrochen, ohne zum Tod der Tiere geführt zu haben.

Während sämtlicher Versuche war der Kornealreflex erhalten, es bestand also keine Narkose. Es wurden auch niemals krampfartige Erscheinungen beobachtet.

## B. HUNDE.

Wir gingen hierauf zu Versuchen an Hunden über. Es wurden einmal die 3 Scopolamine allein angewandt, dann zusammen mit Morphinum in Hinblick auf die Verwendung dieser Kombination bei der Schneiderlin-Korff'schen Narkose.

TABELLE II.

Auszug aus den Protokollen von Versuchen an Hunden mit Scopolamin.

SUBKUTANE INJEKTIONEN VON SCOPOLAMINUM I, II, III

Hund A ca. 8500 gr. — 2 MG. SCOPOLAMIN I.	Weisser Spitz ca. 6000 gr. — 2 MG. SCOPOLAMIN II.	Hund A ca. 8500 gr. — 2 MG. SCOPOLAMIN III.
<p>Nach 7 Min. Trockenheit in der Schnauze. Nach 10 Min. Mydriasis Nach 13 Min. Winselt, Wackelt mit dem Kopf, unruhig. Nach 18 Min. Beginnt zu halluzinieren. Nach 23 Min. Atmet hastig Nach 28 Min. Stösst gegen Hindernisse (Akkommodationsparese). Halluziniert andauernd. Nach 48 Min. Wankt unsicher umher, fällt schliesslich um und schläft ein, dies wiederholt sich öfters. Nach 60 Min. Schläft, leicht erwachend. Zeitweise gegen Nadelstiche unempfindlich. Erbricht, schläft gleich darauf weiter. Nach 80 Min. Hat 15 Min. lang ununterbrochen geschlafen. Erholt sich allmählich in 3 Stunden vollständig. Mydriasis besteht weiter.</p>	<p>Nach 10 Min Mydriasis und Trockenheit in der Schnauze. Verhält sich sehr ruhig Beginnt nach 15 Min. zu schlafen, öfters aufwachend. Nach 60 Min. während des Schlafes gegen Nadelstiche beinahe unempfindlich. Schläft, zeitweise erwachend, zwei Stunden lang, zeigt nur Müdigkeit, keine Halluzination. Erholt sich nach 2 3/4 Stunden.</p>	<p>Nach 11 Min. Trockenheit in der Schnauze Wackelt mit dem Kopf. Winselt. Nach 17 Min Unruhig, Mydriasis. Nach 37 Min. Bellt die Wand an, beginnt zu halluzinieren. Nach 42 Min. Stösst gegen Hindernisse (Akkommodationsparese, wankt umher, bricht öfters zusammen. Nach 45 Min. Schläft gegen Nadelstiche unempfindlich. Wacht häufig auf, Sensibilität stark herabgesetzt. Nach 1 3/4 Stunden beginnt er sich zu erholen und ist nach 2 1/2 Stunden wieder anscheinend normal ausser Mydriasis.</p>
Hund B ca. 9200 gr. — 2 MG. SCOPOLAMIN I.	Hund B ca. 9200 gr. — 1 MG. SCOPOLAMIN II.	Weisser Spitz ca. 6000 gr. — 2 MG. SCOPOLAMIN III.
<p>Zeigt nur Mydriasis und Trockenheit im Maule.</p>	<p>Zeigt nur Mydriasis.</p>	<p>Nach 10 Min. müdes Augenzwinkern. Müdigkeit und Mydriasis. Nach 1 1/4 Stunden fester Schlaf, hierbei vielleicht herabgesetzte Sensibilität. Keine Halluzinationen. Nur Müdigkeit, Schläft viel. Nach 3 Stunden vollständig erholt.</p>

Bei den subkutanen Injektionen von Scopolamin I, II, III, stimmen unsere Resultate vollkommen mit denen KOCHMANNS (« Beiträge zur Wirkung des Scopolamin. hydrobrom. ») überein.

Wir sahen nach etwa 10 Minuten Eintreten von starker Trockenheit im Maule, also eine bedeutende Herabsetzung der Speichelsekretion. Ausserdem bestand deutliche Mydriasis, die länger als 24 Stunden anhielt.

Beide Symptome traten gleichmässig bei allen Hunden auf. Dann setzte ein kürzeres Stadium der Unruhe und Erregung ein, in dem die Hunde winseln und sich unruhig bewegen. Einige Tiere fingen hierauf an zu halluzinieren, wobei sie Stuhlbeine und andere Gegenstände anknurrten oder anbellten, vor ihnen plötzlich zurückschreckten oder auf sie losfuhren. Bei den Bewegungen sind sie unsicher, es besteht deutliche Akkomodationsparese, sie stossen gegen die geringsten Hindernisse. Hierauf folgt tiefer Schlaf, während dessen einige Tiere gegen Nadelstiche vollständig unempfindlich sind, andere eine deutliche Herabsetzung der Empfindlichkeit zeigen. KOCHMANN sah bei den Versuchen, bei welchen er nur Scopolamin (ohne Morphinum) injizierte, vollständige Anästhesie nicht auftreten.

Dieses Stadium dauert etwa  $1/2$ - $1\ 1/2$  Stunden. Die Hunde erwachen aus dem Schlafe leicht, zeitweise spontan und kehren dann allmählich in za.  $2\ 1/2$ -3 Stunden zu ihrem normalen Verhalten zurück.

Nicht alle Hunde zeigen ein Stadium der Unruhe oder halluzinieren gar, sondern manche werden sofort träge und beginnen zu schlafen. Es folgt dann ein 1-2 Stunden langer Zeitraum, in dem sie ruhig daliegen, meist schlafen. Hierbei ist eine deutliche Verminderung der Sensibilität zu finden. (Krämpfe wurden bei keinem Tier beobachtet. Ein Mal trat Erbrechen ein.)

Wir beobachten diese zwei verschiedenen Arten des Verhaltens nicht bei Anwendung der verschiedenen Scopolamine, sondern finden, dass derselbe Hund ohne Rücksicht auf die Art des Präparates stets in derselben Weise reagiert. Diese Eigentümlichkeit tritt hier noch deutlicher als bei den gleich zu besprechenden Versuchen mit Scopolamin + Morphinum in Erscheinung.

Wie einflussreich die individuelle Reaktion ist, tritt immer deutlicher hervor, mit je höher organisierten Tieren man es zu tun hat. Sie ist beim Hunde stärker als beim Kaninchen und scheint beim Menschen, wie den Beobachtungen bei Narkosen wohl zu entnehmen ist, noch stärker zu sein. KOBERT erwähnt in seiner Arbeit: « Über reines u. unreines Scopolamin », dass es Menschen gibt, die geradezu eine Idiosynkrasie gegen reines, optisch hoch aktives Scopolamin haben. Er führt 2 Fälle an, die Prof. PETERS in Rostock hat veröffentlichen lassen. (1)

(1) Aisaburo Nara, *Über Scopolamin und seine Nebenwirkungen in der Augenheilkunde*. Diss. Rostock, 1905.

**Hund 3. 3350 g.**

1 mg. Scopol. I + 10 mg. Morphin.

Nach 2 Min. 3 X Erbrechen.  
 Nach 8-10 Min. Mydriasis.  
 Träge Reaktion bei Anruf, stark beschleunigte Atmung. Trockenheit in d. Schnauze.  
 Nach 20 Min. Reagiert auf Nadelstiche nicht mehr, ebenso auf Anruf.  
 Schläft fest. Kornealreflex +  
 Nach 30 Min. ebenso.  
 Zu Versuchszwecken getötet.

**Hund 2. 6280 g.**

5 mg. Scopol. II + 10 mg. Morphin.

Nach 5 Min. Erbrechen.  
 Nach 20 Min. Trägheit, Mydriasis sonst unverändert.  
 Nach 30 Min weitere Injektion von 5 mg. Scopolamin II  
 Zeigt keine weitere Veränderung u. wird getötet

**Hund 1. 6100 g.**

5 mg. Scopol. III + 20 mg. Morphin.

Nach 2 Min. Erbrechen  
 » 5 » Mydriasis  
 » 10 » Müde, mit den Augen zwinkern.  
 Nach 15 Min. Fällt um.  
 » 17 » Auf Nadelstiche keine Reaktion.  
 Nach 30 Min. Schläft fest Keine Reaktion mehr. Kornealreflex +  
 Nach 55 Min. Schläft bis dahin fest. Jetzt zeitweise Aufmerksamkeits-erregbar. Wacht einige Mal spontan auf.  
 Zu Versuchszwecken getötet.

**Hund B, ca. 9201 g.**

5 mg. Scopol. III + 20 mg. Morphin.

Nach 7 Min. Wackelt u. nickt mit d. Kopf  
 Nach 23 Min. 1 X Erbrechen Mydriasis  
 Nach 27 Min. Atmung unregelmässig. Reaktion auf Nadelstiche geschwächt.  
 Nach 30 Min. 5 mg. Scopol. III. Subkutan.  
 Nach 35 Min. Taumelt. Gegen Nadelstiche unempfindlich.  
 Versuch wurde nach 35 Min. abgebrochen

**Hund B, ca. 9200 g.**

2 mg. Scopol. III + 10 mg. Morphin.

Nach 16 Min. Trockenheit im Maul. Schliesst zeitweise die Augen.  
 Nach 31 Min. Müdigkeit.  
 » 39 » Steht unsicher, winselt.  
 » 46 » Winselt, bellt, unruhig.  
 » 51 » Schreckhaft.  
 » 61 » Geht unsicher umher, fährt mit dem Kopf gegen die Wand Akkomodationsparese.  
 Nach 66 Min. Fällt vor Unsicherheit fast um. Atmet keuchend.  
 Nach 69 Min. Bricht zusammen. Bellt Stuhlbeine an. Halluziniert  
 Nach 72 Min. Fällt um u. schläft ein.  
 Wacht wieder auf und torkelt halluzinierend, gegen Hindernisse stossend umher. Zeitweise Schlaf.  
 Nach 104 Min. Keine Reaktion auf Nadelstiche. Verhalten wie zuvor  
 Nach 130 M Beginnt sich zu erholen.

**Weisser Spitz. 6000 g.**

2,5 mg. Scopol. I + 10 mg. Morphin.

Nach 12 Min. Müdigkeit, Mydriasis  
 » 37 » Schläft. Auf Zuruf u. Nadelstiche reagierend.  
 Nach 10 Min. Schläft fest. Unempfindlich gegen Nadelstiche.  
 Nach 85 Min. Schläft in der Zwischenzeit fest u. ohne zu reagieren.  
 Nach 105 Min. Reagiert langsam auf Nadelstiche, wacht zeitweise auf. Wenn wach gute Reaktion auf Nadelstiche. Beim Stehen schwankt er.  
 Nach 120 Min. Erholt sich ganz.

**Hund 5. 7900 g.**

2 mg. Scopol. II + 10 mg. Morphin.

Nach 14 Min. Trockenheit im Maul  
 » 19 » 1 X Erbrechen.  
 » 29 » Müde. Atmet hastig. Winselt. Hält sich mühsam aufrecht.  
 Nach 74 Min. Scheinbar normal.  
 » 89 » Speichelfluss, wankt u. torkelt. Reagiert auf Nadelstiche.  
 Nach 130 Min. Träge, sonst nichts Auffallendes. Erholt sich ganz.

**Hund 4. 8400 g.**

0,25 mg. Scopol. III + 10 mg. Morphin.

Nach 3 Min 2 X Erbrechen  
 » 10 » Schleppt beide Hinterbeine nach, Mydriasis.  
 Nach 15 Min Liegt müde mit den Augen zwinkernd (a. Atmet schnell.  
 Nach 23 Min. Schmerzreaktion deutlich herabgesetzt Schläft.  
 Zu Versuchen getötet.

Die Wirkung der Kombination von Scopolamin + Morphin hat an Hunden schon KOCHMANN untersucht. Wir führen im Folgenden in Kürze unsere Erfahrungen an, die mit denen KOCHMANN'S im Wesentlichen übereinstimmen.

Die Hunde zeigen ein fast gleiches Verhalten wie bei den reinen Scopolaminversuchen. Als spezifische Wirkung des Morphiums, auf das — allein gegeben — Hunde in den angewandten Dosen wenig reagieren, finden wir Erbrechen, das in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eintrat. Die übrigen Erscheinungen sahen wir schon bei den reinen Scopolaminversuchen. Auch hier sehen wir die Herabsetzung der Sensibilität, die sich bis zur vollkommenen Reaktionslosigkeit auf Nadelstiche steigern kann, doch bleibt auch hier der Kornealreflex erhalten, so dass man von keiner vollkommenen Narkose sprechen kann. Auch der Vergleich der Wirkung der 3 verschiedenen Präparate stimmt mit den bei den reinen Scopolaminversuchen gemachten Erfahrungen überein.

Vergleichen wir zusammenfassend die 3 Präparate, so können auch wir nach unseren Ergebnissen sagen, dass zwischen der physiologischen Wirkung des optisch stark aktiven Scopolamins I und der des inaktiven Scopolamins III kein Unterschied besteht. Das inaktive Scopolamin kann also zu therapeutischen Zwecken mit derselben Berechtigung verwandt werden wie optisch aktives, ohne dass hierdurch die Gefahren irgendwie vermehrt würden.

Von grösserem Einfluss als eine Verschiedenheit *im physikalischen Verhalten der Präparate* scheint die Verschiedenheit der *individuellen Reaktion der Versuchsobjekte* zu sein, und da dieselbe mit der höheren Organisation der Tiere zunimmt, ist namentlich bei der Verwendung des Scopolamins am Menschen die grösste Vorsicht notwendig.

Gegen unsere Empfehlung des inaktiven Scopolamins zu therapeutischer Verwendung scheint aber der oben schon erwähnte Einwand KOBERT'S (1) zu sprechen. KOBERT führt nämlich die bei Menschen beobachteten Nebenerscheinungen nach Scopolaminbehandlung, wie lokale Reizerscheinungen am Auge, Exzitationszustände und Krämpfe auf eine Beimischung von *Apoatropin* zurück. Indessen sahen wir bei unseren Tieren nach Scopolamin nie epileptische Krämpfe, wie sie KOBERT bei einem Hund, der nach 90 mgr. Apoatropin zu Grunde ging, beschreibt. Andererseits haben auch wir Hunden reines *Apoatropin* injiziert und sahen ebenfalls die heftigsten Krämpfe mit tödlichem Ausgang.

---

(1) KOBERT : « Welche Substanzen der Solanaceen erklären die beim Scopolamingebrauch vorkommenden häufigsten Nebenwirkungen bezw. Vergiftungserscheinungen? » Riedels Berichte, Berlin, 1905.

Bei unserem optisch inaktiven Scopolamin III, ebenso wie beim aktiven Scopolamin I und II haben wir nie derartige Erscheinungen feststellen können, dürfen also annehmen, dass auch unser optisch inaktives Präparat frei von einer Beimengung von Apoptropin sei. Immerhin könnten andere optisch inaktive oder wenig aktive Präparate diese gefährliche Beimischung enthalten. Es wäre daher wünschenswert eine sichere Methode zu besitzen, welche es gestattete, die Reinheit jedes Scopolaminpräparates von Apoptropin zu prüfen.

ROBERT bemerkt in seiner oben erwähnten Arbeit, « dass man sich mittelst der Prüfung lediglich des Schmelzpunktes keine Garantie für die Reinheit der therapeutisch zur verwertenden Präparate verschaffen könne. » Es wäre daher noch nach einer anderen Identitätsreaktion zu suchen.

Wir suchten zunächst nach einer solchen auf chemischem Wege, in dem wir Beimengungen von Apoptropin durch die Alkaloïdreaktionen festzustellen suchten. Es wurden folgende Alkaloïdreaktionen an Scopolamin, mit und ohne Zusatz von Apoptropin, geprüft. Ohne zu einem zufriedenstellenden Resultat, also zu einer Änderung der Reaktion nach Zusatz von Apoptropin zu gelangen, stellten wir folgende Reaktionen an (Scopolamin giebt dieselben Reaktionen wie Atropin) :

**BRUNNERS'S** Reaktion. — Der für Scopolamin und Atropin charakteristische Blumenduft tritt dann sicher ein, wenn man in folgender Weise verfährt : Auf einige Krystalle Chromsäure in einer kleinen Porzellanschale gibt man eine Spur Atropin oder Scopolamin und erwärmt gelinde, bis die Chromsäure anfängt sich grün zu färben.

**BUCKINGHAM'S** Reag. auf Alkaloïde ist eine Lösung von 1 Teil Ammoniummolybdat in 16 Teilen Schwefelsäure. Atropin und Scopolamin geben keine Färbung, sondern spätere Veränderung in Hellblau.

**FLÜCKIGER'S** Reaktion. Erhitzt man Atropin, bezw. Scopolamin in gleichen Teilen Eisessig und konzent. Schwefelsäure, so tritt ein grüngelbe Fluoreszenz und nach dem Erkalten ein angenehmer aromatischer Geruch auf.

**GERRARD'S** Reaktion auf Atropin und Hyoscyamin. — Erwärmt man eine alkoholische Lösung von Atropin oder Hyoscyamin mit wässriger oder alkoholischer Quecksilberschloridlösung, so entsteht ein ziegelroter Niederschlag (Quecksilberoxyd) unter Bildung des salzsauren Alkaloïds.

**GULIELMO'S** bezw. Reuss' Reaktion. — Erwärmt man etwas Atropin mit konzent. Schwefelsäure, so bräunt sich letztere und es tritt ein intensiver Geruch nach Orangeblüten oder Schlehenblüten auf, besonders nach Zusatz von etwas Wasser.

**HAGER'S** Reagens auf Alkaloïde ist eine kaltgesättigte wässrige Lösung von Pikrinsäure. Das Reagens gibt mit sehr verdünnten, wässrigen Alkaloïdlösungen eine Trübung, bezw. Fällung. Nicht gefällt bezw. nur in verhältnissmässig konzentrierter Lösung gefällt werden Akonitin, Morphin, Atropin und Scopolamin.

**HERBST'S** Reaktion. — Erhitzt man einige Tropfen Schwefelsäure mit einem Kryställchen von Ammoniummolybdat und gibt etwas Atropin oder Scopolamin und 2-3 Tropfen Wasser zu, so entsteht der Geruch des Spiraea ulmaria.

**JOHANNSON'S** Reagens auf Alkaloïde ist eine Lösung von 1 gr. Ammonvanadat in 100 ccm. konzent. Schwefelsäure. Das Reag. färbt sich mit Atropin gelbbrot bis rot.

SONNENSCHN'S Reagens I auf Alkaloide ist Ceroxyduloxyd. Man löst das zu prüfende Alkaloid in konzentr. Schwefelsäure und gibt wenig Ceroxyduloxyd zu. Scopolamin und Atropin geben zitronengelbe Farbe.

VITALI'S Reaktion. — Übergiesst man Atropin oder Scopolamin mit Kaliumchloratlösung so entstehen blaugrüne Streifen und man erhält schliesslich eine hellgrüne Lösung.

Schliesslich gelang es im Anschluss an BECKURT'S Reaktion auf Alkaloide folgende Form der Prüfung zu finden :

Wenn man zu dünnen Lösungen von Scopolamin, optisch aktiven wie inaktiven (ebenso zu Atropinlösungen) einen Tropfen Kaliumpermanganat hinzufügt, tritt keine Veränderung auf. Lässt man einen Tropfen Kaliumpermanganat in eine Lösung von Apotropin fallen, so tritt sofort Reduktion, d. h. Braungelbfärbung durch Braunsteinbildung auf. Mischt man Scopolamin (oder Atropin) mit Apotropin zusammen, so tritt die Reduktion jedesmal auf. Die Anwesenheit des Apotropins neben Scopolamin wird also durch die Braungelbfärbung angezeigt, und zwar liegt die untere Empfindlichkeitsgrenze dieser Prüfung auf das Vorhandensein von Apotropin bei einem Verhältnis von 1 : 20.000. Die Reaktion wird durch die Anwesenheit überwiegend grosser Mengen von Scopolamin nicht verändert, die Reduktion tritt auch in einer Lösung von 1 Teil Apotropin : 20.000 Teilen einer 40 % wässrigen Scopolaminlösung ein. (Die Prüfung kann auch bei Atropin mit Erfolg angewandt werden).

Wir sind somit jederzeit in der Lage, schnell im Reagensglas die Reinheit des Scopolamins, sowohl des optisch aktiven wie des inaktiven, von Apotropin nachzuprüfen.

---

Herrn Prof. Dr KIONKA, Direktor des pharmakologischen Institutes und Herrn Privatdozent Dr FREY, Assistent am Institut, erlaube ich mir an dieser Stelle für die lebenswürdige Anleitung und Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

*Jena, 1906.*



## Phlorhizin-Diabetes des Geflügels

VON

Dr JULIUS KÓSSA.

Bekanntlich verursacht der Diabetes bedeutende Stoffwechsel-Störungen bei Säugetieren. Beim Geflügel wurden bezüglich des Diabetes und der von demselben verursachten Stoffwechsel-Störungen, abgesehen von den Versuchen, die ich vor einigen Jahren hinsichtlich des Chromsäure-Diabetes, ferner KAUSCH (im Jahre 1896 u. 97,) mit Bezug auf den Pankreas-Diabetes der Vögel, unternommen habe, überhaupt noch keine Untersuchungen angestellt, und so schien es wünschenswert experimentell festzustellen, welcher Natur und Grösse jene Stoffwechselstörungen seien, die in dem Organismus der Vögel bei dem Diabetes zustande kommen.

Die nächstfolgenden Versuche beziehen sich auf die Feststellung des Verhältnisses N : D. Zu diesem Zwecke wäre es am entsprechendsten, den Urin pankreasloser Vögel zu untersuchen; doch bei den Versuchen KAUSCHS (1) stellte sich heraus, dass der Urin pankreasfreier Vögel gewöhnlich keinen Zucker enthält, auch dann nicht, wenn sich der Zuckergehalt des Blutes vermehrte; im allgemeinen hatten unter 76 hyperglykämischen Enten nur sechs, unter 12 ebensolchen Gänsen nur drei Glykosurie. Eben darum schien es zweckentsprechender, das Verhältnis N : D an Phlorhizintieren zu untersuchen.

Bei den Versuchen benützte ich gewöhnliche ungarische Hähne, die die an ihnen vorgenommene schwere Operation sehr gut vertrugen. An den Tieren musste ich nämlich einen *Anus praeternaturalis* bereiten, um den Urin von dem Darmkote getrennt auffangen zu können. Die Operation besteht darin, dass man ca. 3 cm vor der Mastdarmöffnung,

(1) KAUSCH : Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 37, S. 293.  
Arch. Int.

1/2-2 cm nach links von der Mittellinie, einen 1 1/2 cm langen Schnitt macht, indem man die Bauchwand ihrer ganzen Dicke nach durchschneidet. Nachdem ich die Bauchwand und das Peritoneum geöffnet habe, führe ich von aussen einen entsprechend starken Glasstab (mit abgerundetem Ende) in den Mastdarm ein, indem ich ihn bis zur Wundöffnung vorschiebe; dann ziehe ich einen starken Faden mit dem Fadenleiter unter den Mastdarm und binde denselben nach Entfernung des Glasstabes fest ab, natürlich darauf achtend, dass das Abbinden nicht so fest sei, dass dadurch die Wand des Mastdarmes durchgeschnitten wird. Dann nähe ich den vor dem Abband befindlichen Teil des Mastdarmes (der Wundöffnung entsprechend) mit Knotennähten derart an das Bauchfell, dass die Bauchhöhle von der Aussenwelt gänzlich abge sondert sei. Hierauf schneide ich auf der freien Oberfläche des Mastdarmes, welche zwischen den Nähten die Breite von etwa 1/2 cm. hat, der Länge nach ein und durch die entstandene Wunde stecke ich ein am Ende abgerundetes 4 cm. langes Glasrohr mit einem Durchmesser von 1 cm. und hervorragendem Rande in den Darm. Endlich nähe ich die aufgeschnittenen Schichten der Bauchwand zu, das Glasrohr aber befestige ich mit 2 Fäden, die ich nächst der Wunde in der Entfernung von 3 cm. zu beiden Seiten an die Haut nähe. Die Operation ertragen die Tiere auch ohne Narkose ganz gut.

Das auf solche Art operierte Tier bringt man in einen entsprechenden Käfig; dieser Käfig besteht aus einem kleinen Kistchen, das von oben zu öffnen ist. Das Kistchen ist so eng, dass das Tier sich weder wenden, noch zum Glasrohr greifen kann. Dies ist deshalb notwendig, weil die Tiere das an dem Glasrohre befestigte Kondom, wenn sie es erreichen können, aufreissen. Der Boden des Kistchens besteht aus einem schütter geflochtenen dicken Drahtnetz, dessen Öffnungen einen Durchmesser von 4 cm. haben; darunter ist eine grössere Schüssel. In dem am Glasrohr befestigten Kondome sammelt sich der Kot und in der Schüssel der Urin. Um das Hineinfallen kleinerer Federn und Hautschuppen in den Urin zu verhindern, umgab ich das Tier mit einem dichten Tüll. Diese Vorsicht ist sehr zweckmässig, denn die in den Urin gefallenen Unreinlichkeiten sind bei der späteren chemischen Analyse desselben schwer zu entfernen.

Trotz des engen Kistchens kam es anfangs öfters vor, dass das Tier bei seiner Hin- und Herbewegung mit den Sporen die Blase aufriss: später half ich der Sache so ab, dass ich die Sporen stumpf abraspelte und ausserdem noch ein Kautschukrohr darauf zog, das etwas über die Spitze der Sporen hervorragte. Das Kondom, welches, wie ich schon erwähnte, zum Aufnehmen des Darmkotes dient, wird an dem in den Darm geleiteten Glasrohr, befestigt; bevor ich jedoch das frische Kondome in Gebrauch nahm, überzeugte ich mich davon, ob das Wasser nicht

durch seine Wand diffundierte; zu diesem Zwecke hing ich das Kondom in einen Glasbecher, füllte dasselbe voll mit Wasser, trocknete die äussere Oberfläche des Kondomes vorsichtig ab und liess es dann 24 Stunden lang stehen; nach deren Verlauf überzeugte mich ich davon, ob die äussere Oberfläche des Kondomes gänzlich trocken sei, wenn ja, dann verwendete ich es.

Nach der Operation liess ich das Tier 2-3 Tage hindurch ausruhen; den zurückgebliebenen Darmkot wusch ich mit einer Spritze durch das Glasrohr aus dem Mastdarme, damit keine Verstopfung eintrete. Nach Ablauf dieses Zeitraumes heilt die Wunde zu, der Urin leert sich unverhindert, ebenso der grösste Teil des Kotes. Da aber ein kleiner Teil des letzteren gewöhnlich in dem Darne zurückbleibt, ist es unbedingt notwendig, die Auswaschung des Darmes täglich vorzunehmen.

Die neueren Untersuchungen, namentlich aber die Versuche L. KNOPFS (1) bewiesen, dass bei Tieren höherer Ordnung (besonders aber beim Hunde) der Grad der Glykosurie, der nach der Darreichung von Phlorhizin eintritt und das Verhältnis N : D nicht in jedem Falle konstant ist, sondern unter dem modifizierenden Einflusse verschiedener äusserer Verhältnisse steht. Es stellte sich heraus, dass die alkoholischen Phlorhizinlösungen viel grössere Zuckerausscheidungen verursachen, als die alkalischen Lösungen; ferner wurde bewiesen, dass im Falle maximaler Phlorhizinvergiftung auch das Verhältnis N : D aus noch nicht genügend bekannten Ursachen ein weitläufiges individuelles Schwanken zeigt. Während bei manchem Hunde nach der maximalen Phlorhizinvergiftung das Verhältnis von N : D = 1 : 2,8 ist, kann es bei einem andern auch N : D = 1 : 4,2 sein. Wenn wir also bei dem Phlorhizindiabetes von dem Verhältnis N : D sprechen, müssen wir auch den Nebenumständen des Versuches eine sorgfältige Aufmerksamkeit widmen. In den folgenden Versuchen befasste ich mich vorläufig nicht mit den Verhältnissen der maximalen Phlorhizinvergiftung, sondern gab dem Tiere täglich kleinere Dosen, damit es desto länger am Leben bleibe.

Die beim Versuche verwendeten Hähne erhielten täglich 0,05 g. Phlorhizin (mit wenig kohlensaurem Natron) in Form intramuskulärer Einspritzung in den Brustmuskel, zur täglichen Ernährung aber 60 g. Weizen und 200 cm<sup>3</sup> Wasser. (2)

Die quantitative Bestimmung des Stickstoffes geschah nach der

(1) KNOPF : Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 49, S. 123. 1903.

(2) Es wird der Gegenstand weiterer Versuche sein, nach Gebrauch verschiedener Phlorhizindosen und verschiedener Lösungsmittel die Variationsverhältnisse zwischen N : D zu prüfen.

Methode KJELDAHLS, die des Zuckergehaltes nach ALLIHN mit den Modifikationen von UDRANSZKY und KOCH (1).

An anderer Stelle habe ich schon erwähnt, dass das Phlorhizin beim Kaninchen in jedem Falle Albuminurie verursacht; bei Hähnen aber (ebenso wie bei den Hunden) trifft das nicht zu, so dass die Entfernung des Eiweisses vor der Stickstoffbestimmung nicht notwendig ist. Zur Zuckerbestimmung nahm ich 50 cm<sup>3</sup> des 24 stündigen Harnes, dazu gab ich 10 cm<sup>3</sup> konzentrierte Salzsäurelösung. UDRANSZKY gebraucht 60 cm<sup>3</sup> 10 %-iger Phosphor-Wolframsäurelösung; ich habe mich aber nach vorhergegangenen Versuchen überzeugt, dass zum Niederschlage der reduzierenden Stoffe des Hahnenurins die obige Menge der Phosphor-Wolframsäure durchaus genügend ist. Mit Rücksicht auf den hohen Preis dieses Präparates wäre es nicht angezeigt, dasselbe in dem Masse zu gebrauchen, wie UDRANSZKY es vorschreibt. Wie weiter unten erwähnt wird, musste der Zuckergehalt des Darmkotes auch festgestellt werden; dies führte ich auf folgende Weise aus. Ich fing den Darmkot 24 stündlich auf; den unausgeleerten Darmkot wusch ich mit ca. 500 cm<sup>3</sup> Wasser durch den *Anus praternaturalis* aus; den Kot aus dem Kondome gab ich auch noch dazu; dann liess ich es 24 Stunden lang stehen, damit sich der Darmkot im Wasser absetze und dessen lösliche Stoffe sich auflösen. Am andern Tage nahm ich aus der Flüssigkeit 50 cm<sup>3</sup> und bestimmte den Zucker auf dieselbe Weise, wie in dem Urin.

Wie bereits erwähnt, habe ich in die Brustmuskeln der Hähne 0.05 g. Phlorhizin eingespritzt. Bei dem Tiere N<sup>o</sup> I, wie dies aus der Tabelle ersichtlich ist, setzte ich die Einspritzungen täglich fort, ebenso bestimmte ich täglich den Zucker- und Stickstoffgehalt des Kotes. Später vollzog ich die Einspritzung nur jeden zweiten Tag, so dass sich das Tier an dem Zwischentage ausruhen konnte; es ist aber zu bemerken, dass das Verhältnis N : D sich nicht ändert, wenn das Phlorhizin täglich (Tier N<sup>o</sup> I), oder auch nur jeden zweiten Tag eingespritzt wird (Tier N<sup>o</sup> II-VI). Bei solcher Behandlung blieb manches Tier neun Wochen am Leben (Tier N<sup>o</sup> V-VI).

Anfangs untersuchte ich nur den Stickstoff und Zucker des Urins; doch im Gegensatze zu den Säugetieren fand ich gar kein konstantes Verhältnis zwischen den beiden. Dann untersuchte ich auch den Darmkot und fand gleich das erstemal 0,1458 g. Zucker in demselben; diesen gab ich zu dem im Urin gefundenen Zucker, verglich die Summe beider mit dem Stickstoffgehalt des Harns und erhielt so ein konstantes Verhältnis. *Die Phlorhizin-Hähne scheiden also auch in dem Darne Zucker aus*, wie man

---

(1) Weitere Details darüber siehe in meiner Abhandlung: *Über den Chromsäure-Diabetes*. (Pflügers Archiv. Bd. 88, S. 627).

sich davon auch mittelst der Gährungsprobe überzeugen kann. Es ist nicht anzunehmen, dass dieser Darmzucker einfach der Nahrung entstamme, denn obwohl die Menge der Nahrung täglich dieselbe war, zeigt der Zuckergehalt des Darmkotes bedeutendes Schwanken; bei manchem Tiere (z. B. beim Hahn N<sup>o</sup> III) war sogar die Quantität des durch den Darm ausgeschiedenen Zuckers an manchen Tagen so minimal, dass sie gar nicht bestimmt werden konnte.

Das Resultat sämtlicher Versuche im Mittelwerte genommen ergibt, dass sich die in dem Urin ausgeschiedene Menge des Zuckers zu der durch den Darm ausgeschiedenen Dextrose wie 1 : 0,3 verhält.

In der Literatur des Phlorhizins fand ich nirgends eine Erwähnung dessen, ob auch bei Tieren höherer Ordnungen der Kot Zucker enthält, oder nicht; ja es hat sogar den Anschein, als ob diejenigen Forscher, die sich mit der Wirkung des Phlorhizins beschäftigten, bis jetzt überhaupt noch keine Kotanalysen unternommen hatten. Es ist aber doch selbstverständlich, dass, wenn auch Tiere höherer Klassen einen Teil des Zuckers durch die Gedärme ausscheiden, das durch die bisherigen Versuche konstatierte Verhältnis von N : D dann auch nicht immer korrekt sein kann. Sonderbarerweise blieb die Frage des Zuckergehaltes des Darmkotes auch von denen, die sich mit dem klinischen Diabetes befassten, beinahe gänzlich unbeachtet. In der grossen Literatur des Diabetes finde ich diesbezüglich nur eine einzige Angabe. RÖSSLER (VIRCHOW-HIRSCH, Jahresb., 1902, II, S. 60) bemerkt, dass er in den Exkrementen diabetischer Menschen ein kleines Quantum Zucker fand. Diese Angabe macht es plausibel, dass auch bei den Tieren höherer Klassen ein Teil des Zuckers durch den Darm ausgeschieden werden kann. Jedenfalls würde es diese Frage verdienen, dass sie auch an höheren Tieren der Gegenstand eingehender Untersuchung sei; denn nur so können wir bei der Untersuchung der diabetischen Stoffwechselstörungen berechnete Schlüsse ziehen. Meinerseits halte ich es schon *à priori* darum nicht für ausgeschlossen, dass ein Teil des Zuckers durch den Darm ausgeschieden wird, weil mich diesbezüglich auch andere Analogien unterstützen. Heutzutage wissen wir schon, dass es viele organische und anorganische Verbindungen gibt, von denen ein Teil auch dann in dem Magen oder den Gedärmen ausgeschieden wird, wenn sie unter die Haut eingespritzt wurden, so z. B. das Quecksilber, Blei, Eisen, die Jod- und Bromverbindungen, die Hydrastisalkaloïde, das Morphin, u. s. w.

Hinsichtlich dessen, dass auch der Kot diabetischer Hähne Zucker enthält (was bei gleicher Nahrung im Kote physiologischer Tiere nicht vorkommt) bestimmte ich auch immer die Zuckermenge der 24 stündigen Exkremente und so bekam ich das ziemlich konstante Verhältnis, welches zwischen dem im Harn ausgeschiedenen Stickstoff und der ganzen

Zuckermenge (Harn + Kot) besteht. Das Resultat der Analysen ist aus den folgenden Tabellen ersichtlich. *Das der ganzen Versuchsreihe entnommene Mittelverhältnis ist  $N : D = 1 : 1,98$  oder in abgerundeten Werten  $N : D = 1 : 2$ .* Folglich ist das Verhältnis  $N : D$  kleiner als bei den Säugetieren, denn bei Hunden fand man  $N : D = 1 : 3,75$ , bei den Kaninchen, Ziegen und Katzen  $N : D = 1 : 2,8$ , wie sich aus den betreffenden Untersuchungen G. LUSKS herausstellt (1).

HAHN I.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
DATUM	Körpergewicht gm.	Zuckergehalt des Darmkotes gm.	Zuckergehalt des Urins gm.	Stickstoffgehalt des Urins gm.	Zuckergehalt des Darmkotes u. Urins gm.	Verhältnis des Urinzuckers zum Kotzucker	$N : D$ Verhältnis der Werte der 5 u. 6 Rubrik zu ein- ander)	Mittelwert der Zahlen der 8 Rubrik
19 IX.	1165	—	—	—	—	—	—	
20 "	1164	0.1431	0.5481	0.2604	0.6912	1 : 0.3	1 : 2.6	
21 "	1160	Spuren	Spuren	0.2916	Spuren	—	—	
22 "	1196	0.1282	0.4505	0.2522	0.5787	1 : 0.3	1 : 2.2	
23 "	1203	0.1206	0.3092	0.2582	0.4298	1 : 0.4	1 : 1.7	1 : 1.9
24 "	1205	0.1127	0.4447	0.2850	0.5574	1 : 1.3	1 : 1.9	
25 "	1219	0.1202	0.3183	0.2937	0.4375	1 : 0.4	1 : 1.5	
26 "	1194	0.1130	0.3252	0.3364	0.4382	1 : 0.3	1 : 1.3	

HAHN II.

4 X.	1232	0.587	0.790	0.558	1.377	1 : 0.7	1 : 2.5	
5 "	1237	—	—	—	—	—	—	
6 "	1248	0.041	1.045	0.464	1.086	1 : 0.04	1 : 2.3	
7 "	1252	—	—	—	—	—	—	
8 "	1252	0.637	0.745	0.629	1.382	1 : 0.9	1 : 2.2	
9 "	1262	—	—	—	—	—	—	1 : 2.0
10 "	1290	Spuren	1.322	0.822	1.322	—	1 : 1.6	
11 "	1250	—	—	—	—	—	—	
12 "	1295	0.352	0.970	0.608	1.322	1 : 0.4	1 : 2.0	
13 "	1327	—	—	—	—	—	—	
14 "	1330	0.612	0.687	0.803	1.299	1 : 0.8	1 : 1.6	

(1) GRAHAM LUSK. *Über Phlorhizin-Diabetes*. (Zeitschrift f. Biologie. Bd. 42. S. 31.)

## HAHN III.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
DATUM	Körpergewicht gm.	Zuckergehalt des Darmkotes gm.	Zuckergehalt des Urins gm.	Stickstoffgehalt des Urins gm.	Zuckergehalt des Darmkotes u. Urins gm.	Verhältnis des Urinzuckers zum Kotzucker	N : D (Verhältnis der Werte der 5 u. 6 Rubrik zu ein- ander)	Mittelwert der Zahlen der 8 Rubrik
9 XI.	1107	0.2913	0.5470	0.4652	0.8383	1 : 0.5	1 : 1.8	
10 "	1097	—	—	—	—	—	—	
11 "	1115	0.3487	0.4724	0.4900	0.8211	1 : 0.7	1 : 1.7	
12 "	1095	—	—	—	—	—	—	
13 "	1117	0.3127	0.5147	0.4842	0.8274	1 : 1.6	1 : 1.7	
14 "	1120	—	—	—	—	—	—	
15 "	1125	0.1980	0.4818	0.2835	0.6798	1 : 0.4	1 : 2.4	
16 "	1125	—	—	—	—	—	—	
17 "	1142	0.1422	0.4221	0.3320	0.5644	1 : 0.3	1 : 1.7	
18 "	1145	—	—	—	—	—	—	
19 "	1172	0.1999	0.5677	0.4057	0.7676	1 : 0.4	1 : 1.9	
20 "	1174	—	—	—	—	—	—	
21 "	1185	0.1656	0.4598	0.3205	0.6254	1 : 0.4	1 : 1.9	
22 "	1192	—	—	—	—	—	—	
23 "	1197	0.1425	0.4703	0.3400	0.6128	1 : 0.3	1 : 1.8	
24 "	1192	—	—	—	—	—	—	
25 "	1194	0.0891	0.4191	0.2856	0.5082	1 : 0.2	1 : 1.8	1 : 1.9
26 "	1199	—	—	—	—	—	—	
27 "	1197	0.0009	0.7350	0.3325	0.7359	1 : 0.001	1 : 2.2	
28 "	1205	—	—	—	—	—	—	
29 "	1209	Spuren	0.6045	0.2737	0.6045	—	1 : 2.2	
30 "	1205	—	—	—	—	—	—	
1 XII.	1208	0.0891	0.5614	0.4210	0.6505	1 : 0.1	1 : 1.5	
2 "	1234	—	—	—	—	—	—	
3 "	1219	Spuren	0.7810	0.3910	0.7810	—	1 : 2.0	
4 "	1213	—	—	—	—	—	—	
5 "	1217	Spuren	0.5731	1.2261	0.5731	—	1 : 2.5	
6 "	1230	—	—	—	—	—	—	
7 "	1226	Spuren	0.7476	0.2736	0.7476	—	1 : 2.0	
8 "	1236	—	—	—	—	—	—	
9 "	1250	0.0870	0.7625	0.4235	0.8495	1 : 0.1	1 : 2.0	
10 "	1252	—	—	—	—	—	—	
11 "	1240	Spuren	0.7605	0.3780	0.7605	—	1 : 2.0	

## HAHN IV.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
DATUM	Körpergewicht gm.	Zuckergehalt des Darmkotes gm.	Zuckergehalt des Urins gm.	Stickstoffgehalt des Urins gm.	Zuckergehalt des Darmkotes u. Urins gm.	Verhältnis des Urinzuckers zum Kotzucker	N : D (Verhältnis der Werte der 5. 6 Rubrik zu ein- ander)	Mittelwert der Zahlen der 6 Rubrik
17 I.	914	0.0850	0.8538	0.3220	0.9388	1 : 0.1	1 : 2.9	
18 »	922	—	—	—	—	—	—	
19 »	925	0.3033	0.6145	0.4116	0.9176	1 : 0.5	1 : 2.2	
20 »	935	—	—	—	—	—	—	
21 »	910	0.1227	0.5725	0.3570	0.6952	1 : 0.2	1 : 1.9	
22 »	905	—	—	—	—	—	—	
23 »	915	0.0880	0.7135	0.4234	0.8015	1 : 0.1	1 : 1.9	
24 »	940	—	—	—	—	—	—	
25 »	925	0.2746	0.5510	0.4004	0.8256	1 : 0.5	1 : 2.0	I 2.2
26 »	927	—	—	—	—	—	—	
27 »	930	0.2732	0.4028	0.3454	0.6760	1 : 0.7	1 : 2.0	
28 »	942	—	—	—	—	—	—	
29 »	938	0.2619	0.7260	0.4952	0.9879	1 : 0.4	1 : 2.0	
30 »	937	—	—	—	—	—	—	
31 »	935	0.1684	0.4263	0.2288	0.6447	1 : 0.4	1 : 2.8	
1 II.	942	—	—	—	—	—	—	
2 »	947	0.1676	0.4857	0.3246	0.6533	1 : 0.3	1 : 2.0	



HAHN V.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
DATUM	Körpergewicht gm.	Zuckergehalt des Darmkotes gm.	Zuckergehalt des Urins gm.	Stickstoffgehalt des Urins gm.	Zuckergehalt des Darmkotes u. Urins. gm.	Verhältnis des Urinzuckers zum Kotzucker	N : D (Verhältnis der Werte der 5 u. 6 Rubrik zu ein- ander)	Mittelwert der Zahlen der 8 Rubrik
31 I.	1090	0.2035	0.5966	0.3913	0.8001	1 : 0.3	1 : 2.0	
1 II.	1088	—	—	—	—	—	—	
2 »	1062	0.1679	0.4857	0.3249	0.6536	1 : 0.3	1 : 2.0	
3 »	1095	—	—	—	—	—	—	
4 »	1116	0.1621	0.8559	0.4340	1.0180	1 : 0.2	1 : 2.3	
5 »	1113	—	—	—	—	—	—	
6 »	1117	0.1603	0.8238	0.3876	0.9841	1 : 0.2	1 : 2.5	
7 »	1120	—	—	—	—	—	—	
8 »	1114	0.1588	0.8152	0.4095	0.9740	1 : 0.2	1 : 2.4	
9 »	1100	—	—	—	—	—	—	
10 »	1110	0.1532	0.5180	0.2742	0.6712	1 : 0.3	1 : 2.4	
11 »	1120	—	—	—	—	—	—	
12 »	1140	0.2349	0.6373	0.3864	0.8722	1 : 0.4	1 : 2.3	
13 »	1142	—	—	—	—	—	—	
14 »	1135	0.1519	0.6188	0.3455	0.7707	1 : 0.2	1 : 2.2	
15 »	1122	—	—	—	—	—	—	1 : 2.1
16 »	1110	0.1239	0.6092	0.3276	0.7331	1 : 0.2	1 : 2.2	
17 »	1095	—	—	—	—	—	—	
18 »	1098	0.1429	0.6042	0.3692	0.7471	1 : 0.2	1 : 2.0	
19 »	1100	—	—	—	—	—	—	
20 »	1102	0.1326	0.6839	0.4099	0.8165	1 : 0.2	1 : 2.0	
21 »	1102	—	—	—	—	—	—	
22 »	1104	0.0963	0.7064	0.3864	0.8027	1 : 0.1	1 : 2.0	
23 »	1118	—	—	—	—	—	—	
24 »	1110	0.1037	0.7034	0.4193	0.8071	1 : 0.1	1 : 1.9	
25 »	1105	—	—	—	—	—	—	
26 »	1102	0.0998	0.4726	0.4218	0.5724	1 : 0.2	1 : 1.4	
27 »	1110	—	—	—	—	—	—	
28 »	1112	0.1296	0.5942	0.5234	0.7238	1 : 0.2	1 : 1.4	
1 III.	1124	—	—	—	—	—	—	
2 »	1118	Spuren	0.8465	0.4312	0.8465	—	1 : 2.0	

## HAHN VI.

1	2	3	4	5	6	7	8	9
DATUM	Körpergewicht gm.	Zuckergehalt des Darmkotes gm.	Zuckergehalt des Urins gm.	Stickstoffgehalt des Urins gm.	Zuckergehalt des Darmkotes u. Urins gm.	Verhältnis des Urinzuckers zum Kotzucker	N : D (Verhältnis der Werte der 5 u. 6 Rubrik zu ein- ander)	Mittelwert der Zahlen der 8 Rubrik
21 II.	1065	0,1296	0,6742	0,4292	0,8038	1 : 0,2	1 : 1,9	
22 »	1065	—	—	—	—	—	—	
23 »	1039	0,1432	0,6556	0,3945	0,7988	1 : 0,2	1 : 2,0	
24 »	1039	—	—	—	—	—	—	
25 »	1025	0,1342	0,6496	0,4443	0,7838	1 : 0,2	1 : 1,8	
26 »	1012	—	—	—	—	—	—	
27 »	1010	0,1612	0,5934	0,4214	0,7546	1 : 0,3	1 : 1,8	
28 »	1002	—	—	—	—	—	—	
1 III.	1002	0,2049	0,4697	0,4088	0,6746	1 : 0,4	1 : 1,7	1 : 1,8
2 »	990	—	—	—	—	—	—	
3 »	1000	0,1869	0,5060	0,4025	0,6929	1 : 0,4	1 : 1,7	
4 »	1012	—	—	—	—	—	—	
5 »	1038	0,2977	0,4703	0,4463	0,7740	1 : 0,6	1 : 1,7	
6 »	1056	—	—	—	—	—	—	
7 »	1065	0,3487	0,4724	0,4900	0,8211	1 : 0,7	1 : 1,7	
»	1072	—	—	—	—	—	—	

# Étude Physiologique du Sulfate d'Hordénine

PAR

L. CAMUS

**Sommaire.** — I. Introduction. — II. Caractères chimiques. — III. Action toxique générale; détermination du degré de toxicité. — IV. Action sur le sang : *a.* sur les globules rouges; *b.* sur la coagulation du sang; *c.* sur la coagulation du plasma. — V. Action sur la circulation : *a.* sur la pression du sang; *b.* sur le rythme et l'amplitude des pulsations; *c.* sur le système pneumogastrique; *d.* sur le bulbe et le grand splanchnique; *e.* sur le cœur isolé. — VI. Action sur la respiration. — VII. Action sur les sécrétions : *a.* sur la sécrétion biliaire; *b.* sur la sécrétion renale; *c.* sur la sécrétion salivaire; *d.* sur la sécrétion pancréatique. — VIII. Action sur l'appareil digestif : *a.* des injections; *b.* sur l'intestin isolé; *c.* des ingestions. — IX. Action sur l'iris. — X. Action sur la température. — XI. Action sur le système nerveux. — XII. Action sur les ferments solubles : *a.* sur la pepsine; *b.* sur la trypsine; *c.* sur la présure; *d.* sur la lipaséidine; *e.* sur la maltase; *f.* sur l'invertine. — XIII. Action sur les microbes. — XIV. Conclusions.

## I. Introduction.

L'hordénine est une substance récemment isolée par M. Léger (1), elle vient de faire seulement son apparition dans le commerce et l'on pourrait en déduire qu'elle ne doit pas avoir d'histoire. Il est bien certain que personne jusqu'ici n'a jamais expérimenté cet alcaloïde pur et cristallisé, mais on doit cependant se demander si ses propriétés n'ont pas déjà été quelque peu entrevues. On a connu, en effet, les propriétés de beaucoup d'alcaloïdes bien avant de les avoir obtenus à l'état de pureté.

L'hordénine est extraite de l'orge ou plutôt d'une partie plus ou moins modifiée de l'orge, les touraillons que l'on trouve dans le commerce

---

E. LÉGER. Sur l'hordénine : alcaloïde nouveau retiré des germes, dits touraillons, de l'orge. *C. R. Ac. des Sc.*, t. CXLII, 108-110; 8 janvier 1906.

et dont les infusions ont été préconisées en thérapeutique par certains médecins. Que sait-on de la propriété des touraillons pour ce qui concerne l'existence d'une substance active dans leurs infusions ou macérations ?

Ce sont les études bactériologiques faites avec les macérations ou décoctions de touraillons qui ont incité d'abord les médecins dans leurs essais et ce sont ensuite certains résultats thérapeutiques assez remarquables qui ont amené M. Léger à rechercher et à isoler de l'orge cette substance active qui est un alcaloïde nouveau.

En 1890 G. Roux (1) montrait que le touraillon employé dans la préparation des milieux de culture était parfois très nuisible au développement de certains microbes, en particulier, les vibrions du choléra ne se cultivent pas dans un milieu dans lequel on a fait macérer 5 % de touraillon et dans la décoction de touraillon, à la dose de 5 % obtenue à 115° à l'autoclave pendant vingt minutes, non seulement les microbes ne pullulent pas, mais encore périssent dans un espace de vingt-quatre à quarante-huit heures.

A la suite de la communication de G. Roux qui préconisait l'emploi du touraillon en thérapeutique, différentes applications médicales furent faites dans des cas de diarrhée, d'entérite et de choléra. En même temps, d'un autre côté on cherchait la cause de cette action du touraillon; Fabre (2), de Toulouse, émettait l'hypothèse de la présence dans le touraillon, d'oxydases et de substances analogues aux enzymes. Si hardie que peut paraître au premier abord cette hypothèse, elle n'est cependant pas absolument invraisemblable si l'on tient compte de certaines constatations scientifiques. En effet, bien que les conditions de chauffage semblassent éliminer complètement tous les ferments solubles du touraillon, il était possible dans certains échantillons de montrer leur présence. C'est ainsi que Kayser (3) a constaté que suivant les conditions de séchage les proportions de diastase sont très variables. Tandis que les malts ordinaires séchés à la température relativement basse de 80 degrés par les procédés courants, ne renferment plus de diastase, ceux obtenus par le procédé spécial de M. Ph. Lauth laissent subsister cette diastase, bien que la température de séchage puisse atteindre 120 degrés.

Pour ce qui concerne l'alcaloïde qui nous occupe, l'hypothèse relative à l'intervention d'oxydases ou de la diastase n'est pas à retenir, mais nous devons spécialement noter ce fait important, à savoir, que les touraillons

(1) G. ROUX : Société médicale de Lyon. *Lyon médical*, t. LXIV, 475-478; 1890.

(2) C. FABRE : Sur les propriétés bactéricides et les applications thérapeutiques des tourailles d'orge. *Bulletin de l'Ac. des Sc., Inscriptions et Belles-Lettres de Toulouse*, t. II, p. 292-296; 6 juillet 1899.

(3) KAYSER : Études des malts de brasserie. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1897, p. 484-499.

ne sont pas tous identiques et que beaucoup peuvent perdre au cours de leur préparation certaines propriétés très remarquables.

L'alkaloïde de M. Léger n'est pas modifiable dans les mêmes conditions que les ferments, mais cependant il est influencé par certaines températures qui n'altèrent pas les autres alkaloïdes. Il était donc indiqué de rechercher la substance active dans le touraillon préparé d'après le procédé de M. Lauth et c'est justement à l'aide de semblables produits que les travaux de M. Léger ont été poursuivis.

Si l'hypothèse d'une action de ferment mise en avant par Fabre et soutenue par Boinet n'est pas à retenir à propos de l'étude de l'alkaloïde, on doit cependant tenir compte des résultats obtenus dans les expériences cliniques.

Dans le *Marseille-Médical*, Boinet (1) a relaté brièvement onze observations recueillies en 1893, 1894, et 1895 par des médecins du midi de la France qui ont obtenu des résultats thérapeutiques satisfaisants dans l'emploi du touraillon pour combattre le choléra et la diarrhée cholériforme, d'autre part, ce même auteur résume les observations des médecins des colonies qui au poste de Boha en 1896, à celui de Cho-Moi en 1896, à Saïgon en 1897, à Kayes en 1897, ont obtenu des résultats pour la plupart très remarquables. Toutefois le Conseil de Santé des Colonies, appelé le 12 mars 1897, à donner son appréciation déclarait que les touraillons peuvent rendre des services mais qu'ils ne se sont pas montrés à la hauteur des préparations d'ipéca, et de sulfate de soude, qui restent les véritables spécifiques de la dysenterie.

Boinet fait suivre ces résumés d'un certain nombre de réflexions basées sur sa pratique personnelle. Le touraillon, dit-il, n'a pas une action microbicide suffisante pour remplacer les médications usuelles mais il doit être considéré comme un bon adjuvant de la médication classique dans les diarrhées et dysenteries des pays chauds, dans les diarrhées cholériformes ou prémonitoires du choléra, dans les entérites des enfants, dans les diarrhées liées à la tuberculose, à la fièvre typhoïde, etc.

Ces appréciations diverses de médecins plus ou moins partisans de cette médication, sont somme toute généralement concordantes sur l'effet thérapeutique utile de certains touraillons et ont conduit, comme nous le disions plus haut à la découverte de l'hordénine.

Voici résumé ce que l'on pourrait appeler l'histoire de l'hordénine ou plutôt les conditions dans lesquelles on aurait entrevu ses propriétés physiologiques.

Et maintenant on doit se demander si l'hordénine possède les propriétés thérapeutiques que certains médecins ont attribués aux

---

(1) BOINET : Du touraillon d'orge en thérapeutique. *Marseille médical* t. XXXVIII, p. 673-681; 15 novembre 1901.

touraillons, mais pour que des essais cliniques puissent être faits sans inconvénient, nous devons établir d'abord conformément à notre sommaire, le degré de toxicité et les propriétés physiologiques principales de cet alcaloïde.

## II. CARACTÈRES CHIMIQUES DE L'HORDÉNINE.

Il ne sera peut-être pas sans intérêt au début de ces recherches de donner quelques indications sur les caractères et les propriétés chimiques de l'hordénine, il ne me semble donc pouvoir mieux faire que de transcrire une partie du travail de M. Léger. (1)

« ... l'hordénine forme des prismes assez volumineux, incolores, anhydres, presque insipides, fusibles + 117°,8 (corrigé) en un liquide incolore. Maintenu pendant longtemps à cette température ou mieux à 140-150°, elle se volatilise et peut, sans altération sensible, être sublimée à la façon du camphre. Sa solution alcoolique est sans action sur la lumière polarisée ; il en est de même de la solution aqueuse du sulfate.

M. Wyrouboff, qui a bien voulu examiner les cristaux d'hordénine, a constaté que ce sont des prismes orthorombiques plus ou moins allongés, très fortement biréfringents ; le rapport des axes étant 0,5257 : 1 : 0,3551.

L'hordénine se dissout abondamment dans l'alcool, le chloroforme, l'éther, moins dans la benzine, et peut cristalliser dans ces divers solvants. Elle se dissout à peine dans le toluène et encore moins dans le xylène commercial. Sa solubilité dans les carbures du pétrole est à peu près nulle à froid.

L'hordénine est une base forte, qui non seulement bleuit le tournesol rouge, mais encore rougit la phtaléine du phénol et déplace, à froid, l'ammoniaque de ses sels. L'acide sulfurique concentré ne la colore pas. Elle est à peine attaquée par la potasse en solution concentrée et à chaud, ni même par la potasse en fusion. Par contre, elle réduit, à froid, le permanganate de potassium en solution acide et, à chaud, l'azotate d'argent ammoniacal ainsi que l'acide iodique, ce dernier avec précipitation d'iode.

La composition de l'hordénine, ainsi que son poids moléculaire, correspond à la formule  $C^{10}H^{15}NO$ . Elle est donc isomérique avec l'éphédrine ; mais tandis que celle-ci est une base secondaire, l'hordénine, ainsi que nous le verrons plus loin est une base tertiaire. C'est, de plus, une base monoacide, ne formant, par conséquent, qu'une seule série de sels. Ceux que j'ai préparés sont, en général, très solubles dans l'eau :

(1) E. LÉGER. Sur l'hordénine : alcaloïde nouveau retiré des germes, dits touraillons, de l'orge (*C. R. Ac. des Sc.*, 1906 t. CXLII, p. 108-110.)

mais tous, à l'exception du chlorhydrate, cristallisent facilement en solution aqueuse.

Le sulfate  $(C^{10}H^{13}NO)^+ SO_4H^- \cdot H_2O$  cristallise en aiguilles prismatiques brillantes, facilement solubles dans l'eau, très peu solubles dans l'alcool à 95°.

.....

Nous avons tenté des expériences en vue de rechercher la constitution de l'hordénine. Dès maintenant, il est établi que son atome d'azote est tertiaire et que son atome d'oxygène existe dans la molécule à l'état d'oxyhydrile. L'hordénine présente, en outre, un caractère phénolique très accentué; elle se dissout dans les alcalis caustiques et ceux-ci ne précipitent pas les solutions de ses sels; la solution de son sulfate se colore faiblement en violet bleu par le perchlorure de fer. »

### III. ACTION TOXIQUE GÉNÉRALE.

#### Détermination du degré de toxicité.

Les recherches de toxicité que je vais exposer ont été faites, soit en employant les injections intra-veineuses, soit en se servant des injections sous-cutanées, soit encore en faisant ingérer la substance à des animaux à jeûn.

Les solutions ont toujours été faites avec de l'eau distillée, le sulfate d'hordénine, qui a servi dans ces expériences, est très soluble dans l'eau et l'on peut ainsi avoir avantageusement, quand il en est besoin, une grande quantité de substance dans une faible quantité de liquide. Dans chaque cas, les doses ont été rapportées au kil. d'animal et le titre de la solution a été spécifié.

#### Toxicité pour le lapin.

Chez cet animal, j'ai uniquement recherché la toxicité intra-veineuse. Les injections ont été exécutées en général assez rapidement et elles ont été faites dans la veine marginale de l'oreille, à des animaux adultes bien portants, du poids moyen de deux à trois kilos et demi. Les doses employées ont varié entre 0,05 gr. et 0,26 gr. par kilogramme d'animal.

#### Expérience I.

Lapin jaune, ♂, 3510 gr., injection intra-veineuse de 0,05 gr. par kil., soit 0,18 gr. que l'on fait dissoudre dans 1 c.c. d'eau distillée. Immédiatement après l'injection, l'animal présente une agitation assez vive et quelques mouvements

impulsifs, puis il se calme assez vite, rien à noter du côté des yeux; un peu de dyspnée. Complètement normal le lendemain, il pèse alors 3680 gr. Rien à signaler les jours suivants.

#### Expérience II.

Lapin blanc, avec quelques taches noires, ♂, 2890 gr., injection intra-veineuse de 0,10 gr. par kil., soit 0,28 gr dissout dans 2 c.c. d'eau distillée. Immédiatement après l'injection, agitation vive, quelques mouvements impulsifs, une minute après un peu de parésie. laisse écarter ses pattes passagèrement; léger myosis, également passager: un peu de dyspnée.

Vingt minutes après l'injection semble revenu à l'état normal.

Le lendemain, 14 heures après l'injection, complètement normal, n'a fait que 5 crottes depuis l'injection, n'a pas uriné, mange.

Sept heures plus tard n'a fait que sept crottes et uriné 160 c.c. pas d'albumine.

Vingt-quatre heures après l'injection, il pèse 2880 gr.

Le jour suivant il mange urine, et fait des crottes normalement, il pèse 2900 gr.

#### Expérience III.

Lapin noir et blanc, ♀, 2070 gr., injection intra-veineuse de 0,10 gr. par kil., soit en tout 0,207 gr. dans 2,07 c.c., agitation, secousses générales au cours de l'injection, aussitôt détaché écarte les pattes latéralement mais les ramène une minute après, quelques mouvements d'oscillation.

Deux heures après se met à manger.

Dix heures après l'injection a fait 120 crottes et émis quelques cent. cubes d'urine.

Vingt-quatre heures après l'injection, il pèse 2100 gr., a fait 196 nouvelles crottes et uriné 66 c.c.

A la trente-quatrième heure, on recueille encore 255 crottes et à la quarante-huitième 230 autres avec 110 c.c. d'urine; il pèse alors 2225 gr.

Dans les premières urines recueillies après l'injection, M. Léger a constaté la présence de l'alcaloïde qu'il a retiré cristallisé, mais dont la quantité trop faible, n'a pas été pesée.

#### Expérience IV.

Lapin jaune, ♀, 2210 gr., reçoit en injection intra-veineuse 0,10 gr. par kil., soit en tout 0,221 gr. dans 2,21 c.c.; agitation, secousses au cours de l'injection, aussitôt détaché, il est pris de tremblement et ses pattes antérieures et postérieures s'écartent latéralement, puis après une ou deux minutes il reprend la position normale. Il mange deux heures après.

Dix heures après l'injection, il a fait 170 crottes et n'a pas uriné.

Vingt-quatre heures après l'injection, il a fait encore 5 crottes et a uriné 80 cc., il pèse 2290 gr.

A la trente-quatrième heure, on recueille encore 96 crottes et 140 c.c. d'urine.

A la quarante-huitième heure, on recueille 125 nouvelles crottes et 175 c.c. d'urine, l'animal pèse 2280 gr.

De la première portion d'urine, recueillie après l'injection, M. Léger a extrait 18 milligrammes d'hordénine cristallisée.



**Expérience V.**

Lapin blanc et gris. ♂. 1970 gr. reçoit en injection intra-veineuse 0,20 gr. par kil., soit 0,394 gr. dans 394 c.c. d'eau distillée, agitation au cours de l'injection, écarte les pattes aussitôt détaché. est pris de tremblement, se remet vite et se met en boule. Deux heures après il mange. Dix heures après l'injection, il a fait 46 crottes et n'a pas uriné. Vingt-quatre heures après l'injection, on recueille encore 132 crottes et 146 c.c. d'urine, il pèse 2040 gr.

A la trente-quatrième heure, on recueille 40 crottes et 170 c.c. d'urine, il pèse 2060 gr.

De la première urine recueillie après l'injection, M Léger a extrait 12 milligrammes d'hordénine cristallisée.

**Expérience VI.**

Lapin gris, ♀, 1960 gr., reçoit en injection intra-veineuse 0,20 gr. par kil., soit en tout 0,392 gr. dans 3,92 c.c. d'eau distillée excitation au cours de l'injection, est pris de tremblement, aussitôt détaché il écarte les pattes, se remet vite et se met en boule.

Vingt minutes après se déplace en reculant, met le nez à terre. puis se redresse, se déplace, laisse encore écarter les pattes antérieures, puis les ramène en place, presque aussitôt, se remet en boule.

Deux heures après l'injection. même état, ne mange pas.

Dix heures après l'injection a mangé, a fait 53 crottes et a uriné 75 c.c.

Vingt-quatre heures après l'injection, on recueille 56 crottes nouvelles et 150 c.c. d'urine, il pèse 1990 gr.

A la trente-quatrième heure, après l'injection, on recueille 123 crottes et pas d'urine.

A la quarante-huitième heure, on recueille 87 crottes, 170 c.c. d'urine, il pèse 2070 gr.

De la première urine recueillie après l'injection, M. Léger a extrait 49 milligr. d'hordénine et de la seconde 10 milligrammes.

**Expérience VII.**

Lapin jaune pâle, ♂, 3150 gr., reçoit en injection intra-veineuse 0,25 gr. par kil., soit en tout 0,79 gr. dans 7 c.c. d'eau distillée, agitation pendant l'injection, aussitôt détaché laisse écarter les pattes, attaque tonique généralisée, opistotonos, arrêt respiratoire une minute après l'injection.

Deux minutes plus tard on ouvre le thorax, le cœur bat encore et ses battements persistent pendant deux minutes.

**Expérience VIII.**

Lapin gris cendré, ♂, 2000 gr., reçoit en injection intra-veineuse 0,25 gr. par kil., soit en tout 0,50 gr. dans 5 c.c. d'eau distillée, agitation pendant l'injection aussitôt détaché écarte les pattes et est pris de tremblements.

Neuf minutes après l'injection, se met à reculer et sa tête oscille.

Deux minutes après, mouvements brusques, ferme à moitié les yeux.

Dix-sept minutes après l'injection, il s'allonge et est somnolent; il se redresse soudainement et semble halluciné.

Trente minutes après l'injection est somnolent et se met en boule.

Deux heures et demie après l'injection est encore en boule, ne mange pas. Neuf heures après l'injection, on recueille 32 crottes et pas d'urine, l'animal a mangé.

Vingt-quatre heures après l'injection, on recueille 10 crottes et 210 c.c. d'urine, il pèse 2090 gr.

Trente-deux heures après l'injection, on recueille 109 crottes, 74 c.c. d'urine

Quarante-huit heures après l'injection, on recueille 71 crottes, 150 c.c. d'urine et il pèse 2175 gr.

Dans la première urine (1) recueillie après l'injection, M. Léger a constaté la présence de l'hordénine mais il n'en a pas fait le dosage.

### Expérience IX.

Lapin gris, nez blanc, ♀, 2010 gr., reçut en injection intra veineuse 0,25 gr. par kil., soit en tout 0,502 gr. de sulfate d'hordénine dans 5,2 c.c. d'eau distillée, agitation au cours de l'injection, aussitôt détaché tremblement des membres et de la tête, attaque convulsive opistotonos, cris, mort 3 minutes après l'injection. On ouvre le thorax et l'abdomen, cinq minutes après l'injection. On constate que le cœur bat rythmiquement et l'intestin se contracte au contact de l'air.

Tableau de toxicité pour le lapin de l'hordénine en injection intra-veineuse.

ESPÈCE, SEXE ET POIDS DE L'ANIMAL.			QUANTITÉ DE SULFATE INJECTÉE PAR KIL.	SUITE DE L'INJECTION.
I	Lapin jaune,	♂ 3501	0,05 gr.	Survie.
II	Lapin blanc moucheté,	♂ 2890	0,10 gr.	Survie.
III	Lapin noir et blanc,	♀ 2070	0,10 gr.	Survie.
IV	Lapin jaune,	♀ 2210	0,10 gr.	Survie.
V	Lapin blanc et gris,	♂ 1970	0,20 gr.	Survie.
VI	Lapin gris,	♂ 1960	0,20 gr.	Survie.
VII	Lapin jaune pâle,	♀ 3150	0,25 gr.	Mort en 3'
VIII	Lapin gris cendré,	♂ 2000	0,25 gr.	Survie.
IX	Lapin gris,	♀ 2010	0,25 gr.	Mort en 3'

Ainsi la dose minima mortelle est voisine de 0,25 gr. par kil. d'animal et quelquefois elle est un peu supérieure. La mort se produit toujours assez rapidement, elle a lieu par arrêt de la respiration et le cœur ne

(1) Les secondes portions des urines des lapins n° 3, 4, 5, 6 et 8 ont été réunies après 48 heures et M. Léger n'a pu extraire de la totalité qu'une quantité très faible et non dosable d'hordénine.

cesse de battre qu'ultérieurement. Si l'animal surmonte les accidents du début, il survit indéfiniment sans présenter de troubles consécutifs.

Les premiers phénomènes que l'on observe sont des modifications respiratoires et de l'excitation corticale, des hallucinations, puis de la paralysie motrice, en général assez passagère. La mort quand elle se produit a lieu à la suite d'accidents convulsifs, cloniques et toniques, qui se terminent par l'opistotonos et l'arrêt de la respiration.

Chez certains animaux qui survivent, il semble se produire des troubles digestifs, qui font penser à de la paralysie du tube digestif; cependant chez les animaux morts rapidement, le contact de l'air a toujours provoqué des contractions marquées de l'intestin.

Enfin les expériences 3, 4, 5, 6 et 8 montrent que le produit s'élimine en partie et seulement d'une façon passagère par les urines.

### **Toxicité pour le chien.**

Cette recherche a été faite sur des chiens de petite taille et la substance en solution dans l'eau a été tantôt injectée dans les veines, tantôt introduite avec une sonde dans l'estomac. Bien que de petite taille les chiens mis en expérience étaient adultes. Les injections ont été faites aux membres inférieurs dans l'une des veines saphènes et les doses ont varié entre 0,02 gr. et 0,50 gr. par kil. d'animal.

#### **Expérience I.**

Chien bull, ♂, 11,400 kil., âgé de 4 à 5 ans, reçoit en injection intra-veineuse 0,02 c.c. par kil., soit en tout 0,23 c.c. dans 5 c.c. d'eau distillée. Immédiatement après l'injection, la respiration se modifie, elle s'accélère et devient bruyante, aussitôt détaché la dyspnée cesse, l'animal se tient bien sur les pattes et se promène normalement

Dix-sept minutes après l'injection, défécation normale; de même vingt-trois minutes après. Plus rien à noter ensuite.

#### **Expérience II.**

Chien bull, ♂, 9,500 kil., âgé de 4 à 5 ans, reçoit en injection intra-veineuse 0,05 gr. par kil., soit en tout 0,48 gr. dans 10 c.c. d'eau distillée. Immédiatement après l'injection, il se produit de la dyspnée et l'animal urine sur la table. Aussitôt détaché, il se tient sur les pattes, il s'assied volontiers mais peut rester parfaitement debout.

Sept minutes après l'injection, il tire la langue, puis déglutit, ce qui est peut être l'indice d'un léger état nauséux. Se promène, puis s'assied. Rien à noter dans la suite.

#### **Expérience III.**

Chien roquet, ♂, 8,600 kil., âgé de 18 mois, reçoit en injection intra-veineuse 0,10 gr. par kil., soit en tout 0,86 gr. dans 40 c.c. d'eau distillée.



Deux minutes après l'injection, les pattes s'écartent latéralement et l'animal recule.

Quatre minutes après l'injection, aboiements sans cause apparente, mouvement de recule.

Trente-deux minutes après l'injection. a encore des hallucinations.

Trente-quatre » » secousses rythmiques, mouvements choréiformes, tremblement, mouvements de recul, aboiements, se met en arc boutant, exécute des mouvements de mâchonnement.

Cinquante minutes après l'injection, vient se faire caresser quand on l'appelle, suit avec persistance et semble complètement remis. Rien à noter les jours suivants.

#### Expérience VI.

Chien roquet jaune, ♂, 8 kil., âgé de 18 mois, reçoit en injection intra-veineuse 0,25 gr. par kil., soit en tout 2 gr. dans 40 c.c. d'eau distillée. Agitation pendant l'injection.

Une minute après l'injection, hallucinations, mouvements de recul, saute en arrière, cris, écume un peu.

Quatre minutes après l'injection, aboie, reste sur le flanc et s'agite beaucoup, secousses vives de tous les membres, ne peut se redresser sur les pattes.

Six minutes après l'injection, semble avoir de la paralysie, des extenseurs.

Huit » » se redresse mais laisse écarter les membres.

Dix » » aboiements, hallucinations.

Quinze minutes après l'injection secousse de tous les membres, toujours incapable de se tenir sur les pattes.

Vingt-cinq minutes après l'injection, a toujours des secousses.

Vingt-neuf minutes après l'injection, cherche à se redresser, mouvement de recul.

Trente-huit minutes après l'injection, se redresse et bien que se tenant très mal sur les pattes qu'il laisse écarter, vient se faire caresser, n'a plus d'hallucinations.

Quarante-et-une minutes après l'injection, mouvements oscillatoires.

Quarante-trois » » a des mouvements choréiques, mais se déplace assez bien.

Une heure vingt minutes après l'injection, est assez bien remis, se promène et ne présente plus que peu d'oscillations.

Une heure cinquante minutes après, semble complètement remis.

Trois heures après l'injection, il prend son repas habituel.

Le lendemain il pèse 8,400 k. et ne présente rien d'anormal.

#### Expérience VII.

Chien loulou, ♀, 6,700 k., âgé de 3 à 4 ans, reçoit en injection intra-veineuse 0,55 gr. par kil., soit en tout 1,675 gr. de sulfate d'hordénine dans 33 c.c. d'eau distillée.

Il s'agite à la fin de l'injection qui a été très rapide, défécation sur la table.

Une minute après l'injection, écarte les membres, écume un peu et a des hallucinations, puis est pris d'attaques convulsives, cloniques et toniques, il se frappe la tête par terre en se déplaçant.

Deux minutes après l'injection nouvelle, petite attaque très courte, ne peut plus se redresser.

Six minutes après l'injection aboie et a des hallucinations.

Onze minutes après l'injection, a encore de la paralysie, surtout des extenseurs, laisse écarter les membres et les pattes antérieures fléchies en cherchant à se redresser.

Vingt et une minutes après l'injection, aboie toujours et a des hallucinations.

Vingt-six minutes après l'injection il commence à se redresser.

Trente-et-une minutes après l'injection cherche à venir se faire caresser.

Trente-six minutes après l'injection a du tremblement, marche, tombe et n'aboie plus.

Quarante-six minutes après l'injection marche et se remet

Une heure après l'injection semble remis; il mange le soir et l'on ne trouve plus rien d'anormal à noter.

#### Expérience VIII.

Chien fox ♂, 6,800 kil., reçoit en injection intra-veineuse 0,30 c.c. par kil., soit en tout 2 gr. en solution dans 40 c.c. d'eau distillée.

S'agite dès le début de l'injection et présente des troubles respiratoires.

Une minute après l'injection, attaque clonique et tonique, les membres sont écartés et raides, opistotonos.

Deux minutes après l'injection, nouvelle attaque clonique et tonique semblable à la précédente.

Trois minutes après l'injection des attaques très courtes se renouvellent toutes les 10 ou 20 secondes pendant quatre minutes.

Puis sept minutes après l'injection la respiration se ralentit, devient très rare et s'arrête 8 minutes après l'injection.

Dix minutes après l'injection on ouvre le thorax, le cœur est arrêté et l'intestin se contracte au contact de l'air quand on ouvre l'abdomen.

#### Expérience IX.

Chien fox batard ♀, 5,000 kil., âgé de 2 ans, reçoit 0,31 gr. par kil. en injection intra-veineuse, soit 1,56 gr. en tout. L'injection est faite lentement, immédiatement dès le début de l'injection se produisent des troubles respiratoires, puis une crise convulsive; l'animal redresse la tête et le cou et présente de la contracture.

La respiration s'arrête cinq minutes après l'injection et le cœur continue à battre.

La mort se produit en cinq ou six minutes.

#### Expérience X.

Chienne fox ♀, 4.400 kil., très vieille, reçoit 0,50 gr. par kil. en injection intra-veineuse, soit en tout 2,2 gr. dans 40 c.c. d'eau distillée. Au cours de l'injection se produisent des troubles respiratoires, aussitôt détaché l'animal ne tient plus sur les pattes, sa respiration s'arrête et son cœur aussi en moins de deux minutes. En ouvrant le thorax on trouve le cœur arrêté, il tremble aussitôt qu'on y touche.

Tableau de toxicité, pour le chien, de l'hordénine en injection intra-veineuse.

ESPÈCE, SEXE ET POIDS DE L'ANIMAL.			QUANTITÉ DE SULFATE INJECTÉE PAR KIL.	SUITE DE L'INJECTION.
I	Chien bull,	♂ 11 400	0,02 gr.	Survie.
II	Chien bull,	♂ 9 500	0,05 gr.	Survie.
III	Chien roquet,	♂ 8 600	0,10 gr.	Survie.
IV	Chien fox,	♀ 3.300	0.20 gr.	Survie.
V	Chien roquet,	♂ 5.500	0,20 gr.	Survie.
VI	Chien roquet,	♂ 8 000	0,25 gr.	Survie.
VII	Chien loulou,	♀ 6,700	0.25 gr.	Survie.
VIII	Chien fox,	♂ 6 800	0,30 gr.	Mort en 10'
IX	Chien fox,	♀ 5 000	0,31 gr.	Mort en 5'
X	Chien fox,	♀ 4.400	0,50 gr.	Mort en 2'

La première réaction consécutive à l'injection est une excitation plus ou moins vive, qui est toujours très précoce, souvent même elle se produit au cours de l'injection. Les troubles respiratoires apparaissent immédiatement et sont peu persistants, puis se montrent des phénomènes corticaux, des hallucinations et un peu de paralysie motrice. Les troubles corticaux ne se produisent qu'avec de fortes doses, souvent ils sont peu durables, ils peuvent même avoir des phases de rémission, par exemple quand on éveille l'attention de l'animal. Les troubles de la motricité sont fréquemment caractérisés par des mouvements de recul, de la raideur des membres, des secousses convulsives et quelquefois un peu de chorée. Dans tous les cas ces accidents sont assez passagers et après un laps de temps variant entre un quart d'heure et une heure, l'animal revient à son état normal. Les jours suivants on ne remarque aucun trouble consécutif à l'intoxication. Si la dose de sulfate injectée atteint 0,30 gr. par kil., dose minima mortelle, on observe surtout des phénomènes convulsifs et après quelques attaques cloniques et toniques la respiration s'arrête. La mort se produit par arrêt de la respiration et le cœur ne cesse de battre que quelques instants après.

#### Toxicité du sulfate d'hordénine, en injection dans le liquide céphalo-rachidien.

A un chien adulte à poil ras, ♂, du poids de 4,800 kil., on fait une ponction du canal céphalo-rachidien au voisinage du bulbe, le liquide sort très clair et on injecte ensuite 1/2 c.c. d'eau distillée renfermant 0,17 gr. de sulfate

d'hordénine. L'animal immédiatement détaché se montre excité, il se promène avec agitation et les membres inférieurs fléchissent sous le poids du corps.

Deux minutes après l'injection on note de grandes respirations avec expiration marquée, l'animal se couche et a des vomissements muqueux.

Trois minutes après l'injection, violents efforts de vomissements sans résultat.

Quatre minutes après l'injection, violents efforts de vomissements sans résultat; l'animal se relève et se déplace.

Cinq minutes après l'injection il s'affaisse, la respiration est bruyante à l'expiration.

Six minutes après l'injection, efforts de vomissements.

Sept minutes après l'injection il se redresse et marche, la respiration est toujours troublée, l'expiration forcée et très marquée.

Dix-neuf minutes après l'injection, même état, se promène.

Vingt-cinq minutes après l'injection, l'animal est reconduit au chenil, l'observation ne pouvant être poursuivie à cause de l'heure avancée.

Le lendemain l'animal est remis et l'on a rien à noter les jours suivants.

### Toxicité par ingestion.

La toxicité par ingestion est difficile à déterminer chez le chien, j'ai essayé vainement de suivre les effets de l'introduction dans l'estomac d'une dose de 1 gr. par kil. de sulfate d'hordénine. Quoiqu'on fasse l'animal est pris de nausées et d'efforts de vomissements qui aboutissent au rejet de la substance. Dans mes expériences j'introduisais directement dans l'estomac le sulfate, en solution dans l'eau distillée et je maintenais l'animal en position verticale, cherchant à retenir son attention par des caresses. Il était, malgré ces précautions, invariablement pris de nausées après quelques minutes et le vomissement ne pouvait pas être évité; toutefois sur un animal particulièrement doux j'ai réussi à empêcher les vomissements en lui comprimant l'œsophage au moment des nausées. Voici à titre d'exemple le résumé de quelques expériences.

#### Expérience I.

Chien 7,400 kil., ♀, âgé de 18 mois, a mangé un peu de viande 3 ou 4 heures avant l'expérience. On lui introduit par la sonde 150 c.c. d'eau distillée, contenant 7,40 gr. de sulfate d'hordénine.

Quelques instants après l'animal tire la langue au dehors à plusieurs reprises, signe caractéristique d'un état nauséux, puis dix minutes après l'ingestion, malgré les précautions prises pour éviter le vomissement, l'animal rejette un peu de viande avec une assez grande quantité de liquide.

Dans la suite aucun symptôme à noter.

#### Expérience II.

Chien roquet, 4,350 kil., âgé de 2 ans, ♂, à jeun depuis 24 heures, on prend d'abord le tracé de la pression dans l'artère fémorale, puis on lui fait absorber avec la sonde 100 c.c. d'eau contenant 4,35 gr. de sulfate d'hordénine,



l'animal est ensuite caressé et maintenu verticalement, il se lèche fréquemment les lèvres, indice de l'état nauséux.

17 minutes après l'injection il rejette une grande quantité de liquide légèrement teintée par la bile. Il salive alors avec abondance, il a de l'écume à la gueule et de nombreuses gouttes de salive s'écoulent au dehors.

L'expérience a été abandonnée et l'animal n'a rien présenté d'anormal dans la suite.

### Expérience III.

Chien roquet, ♀, 5,400 kil., âgé de 3 ans, à jeun depuis 48 heures. on lui fait ingérer avec la sonde 5,40 gr. de sulfate d'hordénine en solution dans 50 c.c. d'eau distillée, soit 1 gr. par kil. Maintenu verticalement, il est pris de tremblements et de nausées, après 4 ou 5 minutes on lui prodigue des caresses et l'on cherche à le distraire.

Onze minutes après l'ingestion, il tire la langue, se lèche les lèvres et sa pupille s'élargit. On lui comprime l'œsophage; deux minutes plus tard un effort de vomissements se produit, mais la compression de l'œsophage empêche la régurgitation; les efforts de vomissements se reproduisent après deux minutes, ils sont encore rendus inefficaces, il y a un peu de salivation et de larmoiement.

L'animal est surveillé de très près et six heures après le début de l'expérience il n'a pas vomit.

Un peu plus tard on lui a donné à boire et il a vomi un peu, toutefois il s'est mis à manger peu après et n'a plus rien présenté d'anormal.

La très grande difficulté que l'on éprouve à empêcher le vomissement après avoir fait ingérer une solution de sulfate d'hordénine m'a amené à pratiquer dans quelques cas la ligature de l'œsophage.

### Expérience IV.

Chien roquet, ♂, 5,100 kil., âgé de 2 ans. On lui fait ingérer 1 gr. par kil. de sulfate d'hordénine, soit 5,100 gr. dans 50 c.c. d'eau, on fait passer ensuite dans la sonde 20 c.c. d'eau pour la laver. On pose ensuite une double ligature sur l'œsophage, une première un peu au-dessous du larynx et la deuxième 2 ou 3 centimètres plus bas.

Cinq minutes après l'injection l'animal fait des efforts de vomissements et bientôt apparait à la gueule une sécrétion muqueuse spumeuse, il cherche alors à déglutir et fait passer ces mucosités dans la trachée, on est obligé de lui faire la trachéotomie pour éviter l'asphyxie.

Une demi-heure après l'ingestion la gueule est toujours encombrée de mucosités qui sortent aussi par le nez.

Une heure après l'ingestion nouveaux efforts de vomissements, l'animal est ensuite assez calme et ne présente pas d'attaques convulsives ni d'autres symptômes d'intoxication.

Cinq heures après l'ingestion on enlève les ligatures posées sur l'œsophage et on suture la trachée.

Les jours suivants l'animal n'a rien présenté d'anormal.

### Expérience V.

Chien ♀, 5,750 kil., vieux, à jeun, on lui fait ingérer 2 gr. par kil. de sulfate d'hordénine, soit en tout 11,50 gr. dans 50 c.c. d'eau, on fait passer ensuite

20 c.c. d'eau pour laver la sonde. L'œsophage est lié comme dans l'expérience précédente.

Dix minutes après l'ingestion, on observe de grandes respirations, puis cinq minutes plus tard apparaissent les efforts de vomissements. Une sécrétion muqueuse abondante embarrasse la respiration, on fait la trachéotomie.

Quarante-deux minutes après l'ingestion se produit une attaque convulsive, suivie de paralysie des membres, l'animal reste sur le flanc.

Sept minutes après se renouvelle une attaque convulsive clonique et tonique. La respiration devient peu après très superficielle.

Trois minutes après la dernière attaque la respiration est agonique; le reflexe cornéen disparaît et le cœur s'arrête.

La mort s'est produite en 59 minutes. A l'autopsie on a retiré de l'estomac 75 c.c. d'un liquide citrin et de l'intestin 44 c.c. d'un liquide brun très chargé de bile. Au total 119 cent. cubes de liquide alors que le total du liquide ingéré était seulement de 70 c.c. Des 75 c. c. M. Léger a extrait 6,652 gr. de sulfate d'hordénine et des 44 c.c. 0,986 de ce sel; au total 7.64 gr., il y a donc eu 3.86 gr. de sulfate absorbé. - La vésicule biliaire était normalement remplie; rien à noter du côté du poumon et du cœur, le foie est congestionné.

#### Expérience VI.

Chien roquet, ♂, 3,900 kil., très vieux, à jeûn. On lui fait d'abord la trachéotomie, puis on lui fait ingérer avec la sonde 2 gr. de sulfate d'hordénine par kil., soit 7,8 gr. dans 50 c.c. d'eau, on lave la sonde avec 20 c.c. d'eau. Aussitôt le liquide ingéré on ligature l'œsophage à deux endroits comme dans les expériences précédentes.

Deux minutes après la fin de l'ingestion l'animal fait quelques efforts de vomissements, il a un peu de tremblement, il se lèche les lèvres et commence à écumer, il rejette un peu d'écume qui sort par le nez, par la gueule et par la plaie trachéale au-dessus de la canule.

Vingt-trois minutes après l'injection nouveaux efforts de vomissements.

Treize minutes plus tard, l'animal est un peu agité et semble légèrement halluciné.

Deux heures après l'ingestion il a une très grande mobilité, il tourne sans cesse la tête.

Une demi heure plus tard il est plus calme, il écume encore.

Trois heures et demie après l'ingestion il a une première attaque convulsive tonique avec opistotonos.

Sept minutes plus tard il se remet à marcher. Dix-huit minutes après la première attaque une nouvelle attaque semblable se produit, il reste ensuite sur le flanc et ne peut plus se tenir sur les pattes, la sensibilité est conservée.

Dix minutes après, la respiration est très accélérée.

Pendant une heure il reste ainsi sur le flanc sans qu'aucune aggravation ni amélioration se produise. La température rectale est à ce moment 33°,8.

Enfin six heures après l'ingestion on enlève les ligatures de l'œsophage et on abandonne l'animal dans un endroit chaud.

Le lendemain matin il est trouvé mort; la mort remontait à plusieurs heures. On retire encore 40 c.c. de liquide de l'estomac,

**Expérience VII.**

Chien roquet noir, ♂, 4,150 kil., âgé de 2 ans. à jeûn depuis 48 heures. On lui fait ingérer 3 gr. de sulfate d'hordénine par kil., soit en tout 12,50 gr. dans 100 c.c. d'eau. Aussitôt après l'introduction du liquide on ligature l'œsophage comme dans les expériences ci-dessus.

Les efforts de vomissements apparaissent 5 minutes après l'introduction du liquide, on note ensuite un peu de tremblement.

Trente minutes plus tard nouveaux efforts de vomissements.

Deux heures après l'ingestion l'animal est pris d'attaques convulsives épileptiformes, puis de paralysie des 4 membres; la sensibilité est conservée.

Cinq minutes après l'attaque il est encore incapable de se tenir debout, deux minutes plus tard il se tient quelques instants sur les pattes mais retombe bientôt, les extenseurs semblent surtout paralysés

Dix-huit minutes plus tard il se tient un court instant sur les pattes, puis retombe.

Deux heures quarante-huit minutes après l'ingestion on lui fait subir une forte hémorrhagie en prenant le tracé de la pression sanguine.

Sept minutes après il a une nouvelle attaque convulsive avec opistotonos, la respiration cesse, puis le cœur s'arrête en dernier lieu.

A l'autopsie on trouve dans l'estomac 96 c.c. de liquide citrin acide au tournesol et dans l'intestin 34 c.c. de liquide jaune foncé très chargé de bile.

**Expérience VIII.**

Chien roquet, ♀, 4,870 kil., à jeûn depuis 24 heures, on sectionne les 2 nerfs pneumogastriques au-dessous du larynx.

Cinq minutes après on lui fait ingérer 2 gr. de sulfate d'hordénine par kil., soit 9,75 gr. dans 90 c.c. d'eau et 20 c.c. d'eau pour laver la sonde. L'animal est ensuite maintenu verticalement pendant plus d'une heure.

Cinq minutes après l'injection il est pris de tremblement, puis il se lèche les lèvres, mais il ne fait pas d'efforts de vomissements. Cet état persiste pendant près de 2 heures.

Le premier vomissement peu abondant se produit : h. 50 min. après l'ingestion.

Un deuxième vomissement a lieu une heure plus tard, puis pendant 15 minutes six vomissements successifs se produisent; dans les premiers vomissements l'animal rejette un liquide clair et neutre au tournesol; le liquide des trois derniers vomissements est fortement teinté en jaune par la bile. On a recueilli en tout 90 c.c. de liquide de vomissement, une petite quantité, soit environ une dizaine de cent. cubes ont été perdus.

L'animal s'est montré ensuite très calme, il n'a pas eu de crise convulsive et une heure plus tard il a pris son repas.

**Expérience IX.**

Chien loulou, ♀, 3,340 kil., âgé d'un an, a mangé 20 heures avant l'expérience. On sectionne les deux nerfs pneumogastriques au tiers inférieur du cou puis on fait ingérer à l'animal 1 gr de sulfate d'hordénine par kil., soit 3,34 gr. dans 50 c. c. d'eau, puis 20 c.c. d'eau pour laver la sonde. Quelques instants après avoir retiré la sonde, un premier vomissement se produit, il est bientôt

suivi d'une série d'autres. Le liquide rendu est clair et mélangé d'écume. Après la crise des vomissements, l'animal reste tranquille.

Ces deux dernières expériences montrent que le vomissement n'est pas empêché par la section des pneumogastriques et qu'il est bien d'origine bulbaire.

En résumé pour préciser davantage le degré de toxicité du sulfate d'hordénine en ingestion, il serait nécessaire de faire encore un certain nombre d'expériences, mais on peut dire dès maintenant que la toxicité du sulfate d'hordénine par cette voie est certainement très faible et que la dose mortelle est comprise entre 1 et 2 gr. par kil. pour le chien. D'autre part il semble à peu près impossible de faire mourir un chien par ingestion de sulfate d'hordénine si on ne prend pas le soin de rendre le vomissement impossible.

### **Toxicité pour le cobaye.**

Sur le cobaye j'ai étudié la toxicité en injection intra-veineuse et en injection sous-cutanée. La première de ces recherches, celle que j'exposerai d'abord a été faite en se servant de la veine jugulaire externe. L'injection était poussée soit le plus souvent par une canule mise à demeure, soit par l'aiguille ordinaire de la seringue liée temporairement sur la veine. Les doses injectées dans la veine ont varié entre 0,05 gr. et 0,50 gr. par kil. d'animal et le poids des animaux a oscillé entre 300 et 400 grammes.

#### **Expérience I.**

Cobaye, ♂, 303 gr., reçoit en injection intra-veineuse 0,05 gr. par kil., soit en tout 0,015 gr. dans l'eau distillée, solution au dixième. L'injection est faite dans la veine jugulaire droite.

Cinq minutes après l'injection, l'animal présente un peu d'agitation, de même encore pendant dix minutes.

Une demi-heure après l'injection, se met à manger et semble normal. Le lendemain rien à noter, il pèse 377 gr.

#### **Expérience II.**

Cobaye, ♀, 342 gr., reçoit en injection intra-veineuse 0,10 gr. par kil., soit en tout 0,034 gr. dans l'eau distillée, solution au dixième.

L'injection est faite dans la veine jugulaire droite.

Deux minutes après l'injection, l'animal est agité et présente quelques secousses générales.

Cinquante-cinq minutes après l'injection il mange; puis ensuite plus rien d'anormal à noter.

#### **Expérience III.**

Cobaye, ♂, 395 gr., reçoit en injection intra-veineuse 0,20 gr. par kil., soit en tout 0,079 gr. dans l'eau distillée, solution au dixième. L'injection est faite dans la veine jugulaire gauche.

Trois minutes après l'injection, l'animal est pris de tremblements et de petites secousses.

Huit minutes après l'injection, il a encore du tremblement et est un peu agité.

Treize minutes après l'injection, il est encore excité mais plus tranquille. Un quart d'heure après l'injection, il se met à manger.

#### Expérience IV.

Cobaye, ♂, 331 gr., reçoit en injection intra-veineuse 0,25 gr. par kil., soit en tout 0,08 gr. dans 1,6 c.c. d'eau distillée. L'injection est faite dans la veine jugulaire droite. L'animal a deux attaques convulsives et sa respiration s'accélère au cours de l'injection.

Deux minutes après l'injection il présente du tremblement

Quatre minutes après l'injection il a de l'agitation, saute et est halluciné.

Même état six minutes plus tard. Treize minutes après l'injection, l'animal présente encore des mouvements brusques.

Vingt-cinq minutes après l'injection, il est plus calme mais encore très excitable. Plus rien à noter dans la suite.

#### Expérience V.

Cobaye, ♂, 400 gr., reçoit en injection intra-veineuse 0,30 gr. par kil., soit en tout 0,12 gr. dans 2 c.c. d'eau distillée. L'injection est faite dans la veine jugulaire droite. Immédiatement la respiration s'accélère, deux attaques convulsives se produisent, puis la respiration se ralentit. L'animal est détaché, il reste sur le flanc et n'a plus que des respirations agoniques.

Trois minutes après l'injection la respiration s'arrête à l'ouverture du thorax, on constate que le cœur bat encore et ses battements ne cessent que quatre minutes plus tard. L'estomac et l'intestin se contractent énergiquement à l'air.

#### Expérience VI.

Cobaye, ♂, 368 gr. albinos, reçoit en injection intra-veineuse 0,35 gr. par kil., soit en tout 0,13 gr. dans 2,6 c.c. d'eau distillée. L'injection est faite dans la veine jugulaire droite. Des convulsions se produisent au cours de l'injection, la respiration s'accélère, puis se ralentit; l'animal détaché ne respire plus, on ouvre le thorax, le cœur bat, l'estomac et l'intestin se contractent énergiquement au contact de l'air.

#### Expérience VII.

Cobaye, ♀, 407 gr., reçoit en injection intra-veineuse 0,35 gr. par kil., soit en tout 0,14 gr. L'injection a été faite en deux fois à cinq ou dix minutes d'intervalle. Des troubles respiratoires et un peu d'agitation se produisent au cours de l'injection. Détaché, l'animal est pris de tremblement.

Quatre minutes après l'injection il se met à courir, il saute très haut dans sa cage.

Cinq minutes après l'injection, il saute encore et tombe à la renverse.

Dix minutes après l'injection, il grimpe verticalement le long de la paroi grillagée de sa cage.

Quinze minutes après, l'injection est toujours très excitable, est pris de mouvements soudains et de tremblements. Une demi heure après l'injection est toujours très excitable, mais plus calme.

Une heure après l'injection est assez calme, mais encore assez excitable.

Rien à noter dans la suite. Si l'animal a survécu, il semble que sa survie soit attribuable à ce que l'injection a été faite en deux fois et à un assez long intervalle.

#### Expérience VIII.

Cobaye, ♂, 368 gr., reçoit en injection intra-veineuse 0,40 gr. par kil., soit en tout 0,15 gr. dans 2 c.c. d'eau distillée. L'injection est faite dans la veine jugulaire droite. L'animal s'agite au cours de l'injection, sa respiration se ralentit, on le détache aussitôt et il cesse de respirer. A l'ouverture du thorax, on constate que le cœur continue à battre; l'intestin mis à l'air se contracte énergiquement.

#### Expérience IX.

Cobaye, ♂, 425 gr., reçoit en injection intra-veineuse 0,50 gr. par kil., soit en tout 0,21 gr. dans 2 c.c. d'eau distillée. L'injection est faite dans la veine jugulaire droite. L'animal se débat au cours de l'injection, aussitôt détaché il cesse de respirer. Le cœur bat encore quand on ouvre le thorax; l'intestin se contracte énergiquement au contact de l'air.

Tableau de toxicité pour le Cobaye de l'hordénine en injection intra-veineuse.

ESPÈCE, SEXE ET POIDS DE L'ANIMAL.		QUANTITÉ DE SULFATE INJECTÉE PAR KIL.	SUITE DE L'INJECTION.
I	Cobaye ♂ 303 gr.	0,05 gr.	Survie.
II	Cobaye ♀ 342 gr.	0,10 gr.	Survie.
III	Cobaye ♂ 395 gr.	0,20 gr.	Survie.
IV	Cobaye ♂ 331 gr.	0,25 gr.	Survie.
V	Cobaye ♂ 400 gr.	0,30 gr.	Mort en 3'.
VI	Cobaye ♂ 368 gr.	0,35 gr.	Mort en 2'.
VII	Cobaye ♀ 407 gr.	0,35 gr.	Survie.
VIII	Cobaye ♂ 368 gr.	0,40 gr.	Mort en 2'
IX	Cobaye ♂ 425 gr.	0,50 gr.	Mort en 2'

La dose minima mortelle pour le cobaye en injection intra-veineuse est très voisine de celle trouvée pour les animaux précédents, elle est de 0,30 gr. par kil. d'animal. L'exception observée pour le cobaye de l'expérience VII n'est probablement qu'apparente, comme je l'ai expliqué. La mort quand elle se produit arrive très rapidement en deux ou trois minutes, elle apparaît toujours à la suite d'attaques convulsives et elle est

due à l'arrêt de la respiration. Quands ils échappent aux premiers accidents les animaux se remettent ensuite d'une façon définitive et dans un espace de temps souvent inférieur à une heure. Les symptômes de l'intoxication sont toujours en première ligne les troubles respiratoires, puis surviennent les accidents corticaux, les hallucinations, les convulsions et la paralysie motrice.

### Toxicité en injection sous-cutanée.

J'ai employé pour cette recherche des doses qui ont varié entre 0,02 gr. et 2 gr. par kil. d'animal. Les animaux encore assez jeunes pesaient de 155 gr. à 375 grammes.

#### Expérience I.

Cobaye, ♂, 155 gr. reçoit en injection sous-cutanée 0,02 gr. par kil., soit en tout 0,66 c.c. d'une solution à 0,5 p. % dans l'eau distillée.

3 minutes après l'injection l'animal se met à manger et fait 1 crotte.

1 heures après l'injection, pas de crottes.

2 heures 30 minutes après l'injection 18 crottes nouvelles.

7 heures après l'injection 16 crottes nouvelles.

23 heures après l'injection 1 crotte nouvelle, trace d'urine, pèse 160 gr.

1 jour 8 heures après l'injection, pas de crottes, un peu d'urine.

2 jours après l'injection, 2 crottes nouvelles, pèse 175 gr.

3 jours après l'injection, pas de crottes, un peu d'urine, pèse 171 gr.

3 jours 7 heures après l'injection, 40 crottes nouvelles, un peu d'urine, pèse 177 gr.

4 jours après l'injection, pas de crottes, a uriné, pèse 175 gr.

4 jours 8 heures après l'injection, 48 crottes nouvelles, 180 gr.

5 jours après l'injection, 30 crottes nouvelles, pèse 180 gr.

5 jours 9 heures après l'injection, 17 crottes nouvelles, pèse 181 gr.

#### Expérience II.

Cobaye, ♀, 155 gr., reçoit en injection sous-cutanée 0,03 gr. par kil., soit en tout 0,93 c.c. d'une solution à 0,5 p. %.

7 minutes après l'injection, l'animal se met à manger, il fait une crotte et urine

9 minutes après l'injection l'animal a fait 4 crottes nouvelles.

1 heure 2 minutes après l'injection, l'animal a fait 10 crottes nouvelles.

2 heures 32 minutes après l'injection, l'animal a fait 25 crottes nouvelles.

7 heures après l'injection, l'animal a fait 12 crottes nouvelles.

24 heures après l'injection, l'animal a fait 8 crottes nouvelles, a uriné un peu,

pèse 152 gr.

1 jour 8 heures après l'injection, l'animal a fait 16 crottes nouvelles.

2 jours après l'injection, l'animal pèse 162 gr.

3 " " " " " 169 gr.

4 " " " " " 173 gr.

5 " " " " " 177 gr.

#### Expérience III.

Cobaye, ♂, 231 gr., reçoit en injection sous-cutanée 0,04 gr. par kil., soit en tout 1,84 c.c. d'une solution à 0,5 p. % dans l'eau distillée.

44 minutes après l'injection, l'animal urine et mange un peu.  
 1 heure après l'injection, l'animal a fait 1 crotte, il mange.  
 2 heures 30 minutes après l'injection, l'animal a fait 12 crottes nouvelles.  
 7 heures après l'injection, l'animal a fait 68 crottes nouvelles.  
 24 heures après l'injection, l'animal n'a pas fait de crottes, il a uriné 45 c.c., il pèse 222 gr.  
 1 jour 8 heures après l'injection, l'animal n'a pas fait de crottes, il a uriné 50 c.c.  
 2 jours après l'injection, l'animal pèse 250 gr.  
 2 jours 9 heures après l'injection, l'animal a fait 88 crottes et a très peu uriné.  
 3 jours après l'injection, l'animal a fait 12 crottes nouvelles et uriné, pèse 244 gr.  
 3 jours 7 heures après l'injection, l'animal a fait 63 crottes nouvelles et a uriné, il pèse 264 gr.  
 4 jours après l'injection, l'animal n'a pas fait de crottes nouvelles, et a uriné, il pèse 256 gr.  
 4 jours 8 heures après l'injection, l'animal a fait 80 crottes nouvelles et a uriné, il pèse 274 gr.  
 5 jours après l'injection, l'animal a fait 45 à 50 crottes nouvelles et a uriné, il pèse 253 gr.  
 5 jours 9 heures après l'injection, l'animal a fait 26 crottes nouvelles et a uriné, il pèse 258 gr.

#### Expérience IV.

Cobaye, ♂, 190 gr., reçoit en injection sous-cutanée 0,05 gr. par kil., soit en tout 1,9 c.c. d'une solution à 0,5 p. % dans l'eau distillée.

12 minutes après l'injection, l'animal fait 1 crotte; il exécute des mouvements de mâchonnement.

18 minutes après l'injection, on lui donne à manger, il se met à manger.  
 33 minutes après l'injection, il urine.  
 1 heures après l'injection, il n'a pas fait de nouvelles crottes.  
 2 heures 30 minutes après l'injection, il a fait 3 crottes nouvelles.  
 7 heures après l'injection, il a fait 69 crottes nouvelles.  
 24 heures après l'injection, il a fait 22 crottes nouvelles, il a uriné, il pèse 180 gr.  
 1 jour 8 heures après l'injection, il a fait 45 crottes nouvelles, il a uriné.  
 2 jours après l'injection, il pèse 198 gr.  
 3 " " " " " 204 gr.  
 4 " " " " " 211 gr.  
 5 " " " " " 213 gr.

#### Expérience V.

Cobaye, ♂, 175 gr., reçoit en injection sous-cutanée 0,25 gr. par kil., soit en tout 8,9 c.c. d'une solution à 0,5 p. % dans l'eau distillée

30 minutes après l'injection, l'animal bouge peu, il n'est cependant paralysé ni de la sensibilité, ni de la motricité, il ne mange pas.

35 minutes après l'injection, l'animal urine  
 1 heure 9 minutes après l'injection, se met à manger.  
 2 heures après l'injection, l'animal a fait 5 crottes.  
 6 heures 30 minutes, après l'injection, l'animal a fait 52 crottes nouvelles.  
 24 heures après l'injection, l'animal a fait 53 crottes nouvelles, a uriné, pèse 159 gr.  
 1 jour 8 heures après l'injection, l'animal a fait 46 crottes nouvelles, a uriné.



- 2 jours après l'injection, l'animal a fait 56 crottes nouvelles, a uriné, pèse 169 gr.  
 2 jours 8 heures après l'injection, l'animal a fait 56 crottes nouvelles, a uriné.  
 3 jours après l'injection, l'animal a fait 2 crottes nouvelles, a uriné, pèse 167 gr.  
 3 jours 7 heures après l'injection, l'animal a fait 0 crottes nouvelles, a uriné, pèse 167 gr.  
 4 jours après l'injection, l'animal a fait 0 crottes nouvelles, a uriné, pèse 169 gr.  
 4 jours 8 heures après l'injection, l'animal a fait 0 crottes nouvelles, a uriné, pèse 194 gr.  
 5 jours après l'injection, l'animal a fait 5 crottes nouvelles, a uriné, pèse 184 gr.  
 5 jours 9 heures après l'injection, l'animal a fait 30 à 40 crottes nouvelles, a uriné, pèse 189 gr.

### Expérience VI.

Cobaye, ♀, 212 gr., reçoit en injection sous-cutanée 0,50 gr. par kil, soit en tout 20 c.c. d'une solution à 0,5 p. % dans l'eau distillée.

- 14 minutes après l'injection, il a fait 4 crottes.  
 34 minutes après l'injection, il n'a pas fait de nouvelles crottes, il se déplace peu et n'est cependant pas paralysé, il ne mange pas.  
 1 heure après l'injection, il a fait 8 crottes nouvelles, et a uriné.  
 2 heures 20 minutes après l'injection, il a fait 28 crottes nouvelles.  
 6 heures 30 minutes après l'injection, il a fait 46 crottes nouvelles.  
 24 heures après l'injection, il a fait 88 crottes nouvelles, il a peu uriné.  
 1 jour 7 heures après l'injection, il a fait 60 crottes nouvelles, il a uriné.  
 2 jours après l'injection, il pèse 210 grammes.

### Expérience VII.

Cobaye, ♂, 174 gr. albinos, reçoit en injection sous-cutanée 1 gr. par kil, soit en tout 1,74 c.c. d'une solution à 1 p. 10 dans l'eau distillée.

- 2 minutes après l'injection il fait 2 crottes.  
 3 " " " " il est un peu agité, il se déplace vite, il saute et prend une attitude de terreur, qui ressemble à celle des animaux absinthiques atteints d'hallucination; il s'arc-boute sur les pattes antérieures.  
 8 minutes après l'injection il a du tremblement et des mouvements oscillatoires de la tête.  
 18 minutes après l'injection il saute très haut dans sa cage.  
 21 " " " " il a du tremblement et est agité.  
 33 minutes après l'injection il saute toujours, se redresse, tombe à la renverse et se montre peu excitable au bruit.  
 43 minutes après l'injection agitation encore marquée.  
 2 heures 43 minutes après l'injection il est plus calme, a fait 6 crottes et a uriné un peu.  
 8 heures 30 minutes après l'injection il semble remis, il mange bien et a fait 18 crottes nouvelles.  
 24 heures après l'injection il a fait 50 crottes nouvelles et uriné quelques cent. cubes d'urine, il pèse 171 gr.  
 1 jour 10 heures après l'injection il a fait 50 crottes nouvelles et uriné quelques cent. cubes d'urine, il pèse 176  
 2 jours après l'injection il a fait 35 crottes nouvelles et uriné quelque cent. cubes d'urine, il pèse 176 gr.

2 jours 8 heures après l'injection il a fait 50 crottes nouvelles et uriné quelques cent. cubes d'urine, il pèse 185 gr.

3 jours après l'injection il a fait 30 crottes nouvelles et uriné quelque cent. cubes d'urine, il pèse 177 gr.

3 jours 9 heures après l'injection il a fait 54 crottes nouvelles et uriné quelques cent. cubes d'urine, il pèse 183 gr.

4 jours après l'injection il a fait 81 crottes nouvelles et uriné quelques cent. cubes d'urine, il pèse 192 gr.

4 jours 10 heures après l'injection il a fait 83 crottes nouvelles et uriné quelques cent. cubes d'urine, il pèse 188.

#### Expérience VIII.

Cobaye ♂, 247 gr albinos, reçoit en injection sous-cutanée 1 gr. par kil., soit en tout 2,47 c.c. d'une solution à 1 p. 10 dans l'eau distillée.

10 minutes après l'injection il est assez excité.

15 " " " il saute et court, il a des mouvements impulsifs et est très excitable.

24 minutes après l'injection est très agité et saute d'une façon extraordinaire.

29 " " " il s'aplatit, met le nez à terre, puis bondit par moments.

33 " " " il s'agite.

39 " " " toujours agité, court, tombe sur le flanc et reste le nez à terre.

54 " " " il s'agite.

1 heure 9 minutes après l'injection il se montre plus tranquille, il se redresse.

1 " 39 " " " il reste tranquille et debout.

1 heure 54 minutes après l'injection il reste tranquille et debout.

Il se met à manger quelques heures après l'injection, fait des crottes et urine.  
24 heures après il est complètement normal, il pèse 241 gr.

#### Expérience IX.

Cobaye, ♂, 254 gr. reçoit en injection sous-cutanée 1 gr. par kil., soit en tout 2,54 c. c. d'une solution à 1 p. 10 dans l'eau distillée.

14 minutes après l'injection il se montre agité et fait une course rapide.

16 " " " " " " " "

25 " " " " encore agité.

40 " " " " assez calme.

55 " " " promène.

1 heure 10 minutes après l'injection il est tranquille et se tient debout.

Il mange quelques heures après l'injection.

24 heures après il a uriné et fait des crottes, il pèse 340 gr.

#### Expérience X.

Cobaye, ♂, 271 gr., roux et noir, reçoit en injection sous-cutanée 1 gr. 25 par kil., soit en tout 3,38 c.c. d'une solution à 1 p. 10 dans l'eau distillée.

13 minutes après l'injection il s'arc-boute sur les membres antérieurs, puis est pris de secousses et saute.

16 minutes après l'injection il saute et grimpe verticalement sur la paroi grillagée de la cage.

20 minutes après l'injection petite attaque convulsive qui rappelle celle de l'épilepsie absinthique.

21 minutes après l'injection, nouvelle attaque convulsive, mouvements de recul très nombreux et très intenses.

30 minutes après l'injection s'aplatit.

35 " " " il marche en traînant le train postérieur.

58 " " " il se redresse.

1 heure 13 minutes après l'injection se maintient redressé et est assez calme.

1 " 45 " " " ne s'agite plus.

Il mange quelques heures après l'injection.

24 heures après l'injection il est bien remis, il a uriné et fait des crottes, il pèse 240 gr.

#### Expérience XI.

Cobaye, ♀, 264 gr., reçoit en injection sous-cutanée 1,25 gr. par kil., soit en tout 3,3 c.c. d'une solution à 1 p. 10 dans l'eau distillée.

13 minutes après l'injection, il s'arc-boute sur les membres antérieurs.

15 " " " il a une petite attaque analogue à une attaque d'épilepsie absinthique.

17 minutes après l'injection, il a du tremblement.

27 " " " il s'aplatit mais reste très excitable et bondit.

31 " " " il marche en rampant.

36 " " " il reste sur le flanc.

42 " " " il a la respiration dyspnéique et met le nez à terre.

57 " " " il se tient redressé.

1 heure 12 minutes après l'injection, il se tient redressé et tranquille.

1 " 42 " " il ne s'agite plus; se met à manger quelques heures après l'injection.

24 heures après l'injection, il a uriné et fait des crottes, il semble normal et pèse 245 gr.

#### Expérience XII.

Cobaye, ♂, 322 gr., reçoit en injection sous-cutanée 1,50 gr. par kil., soit en tout 4,83 c.c. d'une solution à 1 p. 10 dans l'eau distillée.

18 minutes après l'injection, il se montre très agité, il saute et bondit.

22 " " " il fait encore des bonds.

30 " " " il est moins agité.

50 " " " il s'aplatit.

1 heure après l'injection, il est assez calme.

Quelques heures après l'injection, il se met à manger.

24 heures après l'injection, il a uriné et fait des crottes, il semble normal et pèse 277 gr.

#### Expérience XIII.

Cobaye, ♀, 328 gr. blanc et noir, reçoit en injection sous-cutanée 1,50 gr. par kil., soit en tout 4,92 c.c. d'une solution à 1 p. 10 dans l'eau distillée.

14 minutes après l'injection, il est vivement agité, il saute et grimpe après le grillage.

34 minutes après l'injection, il est assez calme.

49 " " " il est toujours assez calme.

1 heure 4 minutes après l'injection, il est toujours assez calme et se déplace peu.

3 heures après l'injection, se met à manger.

24 " " " a fait des crottes et a uriné, il semble normal, il pèse 287 gr.

**Expérience XIV.**

Cobaye, ♂, 292 gr., reçoit en injection sous cutanée 2 gr. par kil., soit en tout 0,584 gr. dans 6 c.c. d'eau distillée.

4 minutes après l'injection, il s'agite et fait une course impulsive.

5 " " " " "

12 " " " il a des secousses et des hallucinations, il s'arc-boute. lève le nez en l'air, il tombe à la renverse et se relève aussitôt; il est très excitable au souffle.

13 minutes après l'injection, il branle la tête et se déplace continuellement.

17 " " " il redresse la tête, sa respiration s'accélère et est pris de tremblement.

21 minutes après l'injection, il marche en laissant les pattes postérieures s'allonger.

37 " " " il est toujours agité et toujours en mouvement.

47 " " " il semble un peu paralysé des membres antérieurs dont il se sert peu, il se déplace sous l'influence de brusques contractions des pattes postérieures et d'une façon inhabile.

1 heure 2 minutes après l'injection, il est dans le même état et toujours très excitable.

1 heure 47 minutes après l'injection, il se redresse et est en meilleur état.

5 " 45 " " " il semble remis et mange quelques heures après.

24 heures après l'injection, il a fait des crottes et uriné, il pèse 276 gr.

**Expérience XV.**

Cobaye, ♀, 237 gr., reçoit en injection sous-cutanée 2 gr. par kil., soit en tout 4,7 c.c. d'une solution à 1 p. 10 dans l'eau distillée.

4 minutes après l'injection, il urine un peu.

6 " " " il tremble et a des secousses comme avant une attaque d'épilepsie absinthique

10 minutes après l'injection, il est très agité, il tombe sur le flanc puis se relève.

12 " " " " " "

13 " " " il roule en tous sens.

14 " " " sa respiration est agonique.

15 " " " il est paralysé.

20 " " " la respiration est toujours agonique.

23 " " " arrêt de la respiration.

25 " " " on ouvre le thorax et l'on constate que le cœur bat encore. L'estomac et l'intestin mis à l'air se contractent énergiquement; légère suffusion sanguine sous le peau à l'endroit de l'injection.

**Expérience XVI.**

Cobaye, ♂, 374 gr. blanc, reçoit en injection sous-cutanée 2 gr. par kil., soit en tout 0 gr. 748 dans 8 c.c. d'eau distillée.

5 minutes après l'injection il a des mouvements d'oscillation du corps.

6 " " " il place ses pattes antérieures en arc-boutant, il a des hallucinations, il redresse la tête, lève le nez en l'air, puis est pris de secousses, tombe en arrière et se relève aussitôt.

7 minutes après l'injection il fait des bonds énormes dans sa cage.

8 " " " " " " puis s'applatit et met le nez à terre.

10 minutes après l'injection il a de convulsions, et tombe sur le flanc, il reste allongé, la tête couchée sur le côté et est repris de secousses convulsives.

12 minutes après l'injection il a la respiration agonique, il reste calme.

16 " " la respiration s'arrête et le cœur continue à battre.

A l'ouverture de l'abdomen on constate que l'intestin se contracte sous l'influence de l'air froid.

20 minutes après l'injection, soit 4 minutes après la mort, l'excitation des nerfs vésiculaires et celle des nerfs vésicaux déterminent le redressement des vésicules et la contraction de la vessie.

### Expérience XVII.

Cobaye, ♂, 375 gr., blanc poils frisés, reçoit en injection sous-cutanée 2 gr. par kil., soit en tout 0 gr. 75 dans 8 c.c. d'eau distillée.

3 minutes après l'injection il s'agite et se déplace beaucoup.

5 " " il saute extraordinairement.

6 " " " "

10 minutes après l'injection il se déplace brusquement.

11 " " il saute et court, puis est pris d'attaques convulsives.

12 " " mouvements de course, très rapides, mais sans grands

résultats.

13 minutes après l'injection il laisse le nez à terre.

14 " " il allonge ses pattes postérieures.

15 " " il reste sur le flanc.

20 " " sa respiration devient agonique

26 " " arrêt de la respiration.

Deux minutes après le cœur bat encore quand on ouvre le thorax. L'excitation des nerfs intestinaux, des nerfs vésicaux, des nerfs vésiculaires donne des contractions très énergiques de tous ces organes, même 7 minutes après l'arrêt de la respiration.

Tableau de toxicité, pour le cobaye, de l'hordénine en injection sous-cutanée.

ESPÈCE, SEXE ET POIDS DE L'ANIMAL.		QUANTITÉ DE SULFATE INJECTÉE PAR KIL.	SUITE DE L'INJECTION.
I	Cobaye ♂ 155 gr.	0,02 gr.	Survie
II	Cobaye ♀ 155 gr.	0,03 gr.	Survie.
III	Cobaye ♂ 231 gr.	0,04 gr.	Survie.
IV	Cobaye ♂ 190 gr.	0,05 gr.	Survie.
V	Cobaye ♂ 175 gr.	0,25 gr.	Survie.
VI	Cobaye ♀ 212 gr.	0,50 gr,	Survie.
VII	Cobaye ♂ 174 gr.	1 gr.	Survie.
VIII	Cobaye ♂ 247 gr.	1 gr.	Survie.
IX	Cobaye ♂ 254 gr.	1 gr.	Survie.
X	Cobaye ♂ 271 gr.	1,25 gr.	Survie.
XI	Cobaye ♀ 264 gr.	1,25 gr.	Survie.
XII	Cobaye ♂ 322 gr.	1.50 gr.	Survie.
XIII	Cobaye ♂ 328 gr.	1,50 gr.	Survie.
XIV	Cobaye ♂ 292 gr.	2 gr.	Survie.
XV	Cobaye ♀ 237 gr.	2 gr.	Mort en 23'
XVI	Cobaye ♂ 374 gr.	2 gr.	Mort en 16'
XVII	Cobaye ♂ 375 gr.	2 gr.	Mort en 26'

La toxicité par injection sous-cutanée est beaucoup inférieure à la toxicité par injection intra-veineuse. La dose mortelle minima est en effet environ 15 fois plus forte en injection sous-cutanée qu'en injection intra-veineuse. Les premiers accidents toxiques ne se manifestent qu'à partir de la dose de 1 gr. par kil.; les symptômes les plus caractéristiques sont une excitation vive, la production de mouvements brusques et impulsifs, l'apparition d'hallucinations, d'attitudes de terreur et de secousses qui rappellent celles qui s'observent aux cours de l'intoxication absinthique. Outre les accidents convulsifs cloniques et toniques se produisent encore des troubles respiratoires et de la paralysie motrice. La mort qui se produit après l'injection d'une dose de 2 gr. par kil. est due à l'arrêt de la respiration, elle arrive assez rapidement, en moyenne entre 15 et 25 minutes. Tous les accidents disparaissent à peu près complètement en l'espace d'une heure et l'animal revient ensuite très vite à son état normal. Si dans quelques cas on a pu noter des troubles digestifs consé-

cutifs aux injections, le plus souvent le poids de l'animal ne s'est pas modifié ou seulement d'une façon très minime.

Dans les cas de mort, l'ouverture de la cavité abdominale a montré que l'estomac et l'intestin, étaient encore excitables, que les nerfs vésicaux, vésiculaires et intestinaux avaient conservé leur action.

### Toxicité pour le rat.

Sur une série de jeunes rats de laboratoire j'ai aussi étudié la toxicité en injection sous-cutanée. Les doses injectées ont varié entre 0,50 gr. et 2 gr. par kil. d'animal, et le poids des animaux a oscillé entre 50 et 75 grammes.

#### Expérience I.

Rat blanc, ♀, 52 gr., reçoit en injection sous-cutanée 0,5 gr. par kil. soit en tout 0,026 gr. dans 0,52 c.c. d'eau distillée.

7 minutes après l'injection, il a un peu de dyspnée et de polypnée

8 " " " "

15 " " il se met en boule.

50 " " même état.

2 heures 20 minutes après l'injection, il mange et fait sa toilette.

24 heures après l'injection, il a fait 19 crottes et il pèse 61 gr.

2 jours " " 3 " nouvelles et pèse 60 gr.

2 " et 9 heures " 3 " "

3 " " 15 " " et pèse 62 gr.

4 " " 6 " " et pèse 61 gr.

#### Expérience II.

Rat blanc et noir, ♀, 76 gr., reçoit en injection sous-cutanée 0,50 gr. par kil., soit en tout 0,040 gr.

5 minutes après l'injection, il a de la polypnée, et se met en boule.

1 heure 50 minutes après l'injection, encore un peu malade.

6 heures après l'injection, il est remis.

24 heures " il pèse 81 gr.

2 jours " " 90 gr.

#### Expérience III.

Rat blanc, ♂, 50 gr., reçoit en injection sous-cutanée 1 gr. par kil., soit en tout 0,05 gr. dans 1 c.c. d'eau distillée.

7 minutes après l'injection, il a de la dyspnée.

11 " " " et de la polypnée.

18 " " il se met en boule

43 " " même état.

3 heures 30 minutes après l'injection, il mange et fait sa toilette.

24 heures après l'injection, il a fait 5 crottes et pèse 58 gr.

2 jours " " 22 " " 61 gr.

3 jours et 8 heures après l'injection, il a fait 0 crottes.

3 jours après l'injection, il a fait 16 crottes et pèse 59 gr.

4 " " 20 " " 60 gr.

**Expérience IV.**

Rat blanc, ♀, 57 gr., reçoit en injection sous-cutanée 1 gr. par kil., soit en tout 0,06 gr. dans 1,5 c.c. distillée.

- 12 minutes après l'injection, il marche en tremblant  
 22 " " " il a de la polypnée.  
 26 " " " il se déplace plus difficilement, a de la dyspnée puis du ralentissement de la respiration.  
 28 minutes après l'injection, il a des secousses des membres.  
 33 " " " il a un frémissement général et la respiration s'arrête.  
 Le cœur bat encore à ce moment et l'intestin se contracte à l'air.

**Expérience V.**

Rat blanc, ♀, 60 gr., reçoit en injection sous-cutanée 1 gr. par kil., soit en tout 0,06 gr. dans 1,5 c.c. d'eau distillée.

- 4 minutes après l'injection, il a de la polypnée.  
 8 " " " il a le nez à terre.  
 34 minutes après l'injection, il se déplace lentement.  
 1 heure 49 minutes après l'injection, il semble remis.  
 24 heures après l'injection, il pèse 60 gr. et semble normal.

**Expérience VI.**

Rat blanc et noir, ♀, 71 gr., reçoit en injection sous-cutanée 1 gr. par kil., soit en tout 0,07 gr. dans 1,75 c.c. d'eau distillée.

- 8 minutes après l'injection, il marche lentement.  
 18 " " " il se met en boule.  
 28 " " " il se déplace lentement.  
 33 " " " " en tremblant.  
 2 heures 43 minutes après l'injection, il se déplace encore péniblement, mais se remet.  
 24 heures après l'injection, il pèse 69 gr. et est bien remis.

**Expérience VII.**

Rat blanc, ♀, 63 gr., reçoit en injection sous-cutanée 1,25 gr. par kil., soit en tout 0,0787 gr. dans 2,36 c.c. d'eau distillée.

- 17 minutes après l'injection, il oscille en se déplaçant.  
 20 " " " " " "  
 22 minutes après l'injection, il a de la parésie.  
 27 " " " il se déplace en se traînant.  
 29 " " " il a de petites secousses.  
 30 " " " la respiration est saccadée.  
 35 " " " il a des frémissements.  
 44 " " " arrêt de la respiration. mort.

**Expérience VIII.**

Rat blanc, ♀, 56 gr., reçoit en injection sous-cutanée 1,25 gr. par kil., soit en tout 0,07 gr. dans 1,75 c.c. d'eau distillée.

- 6 minutes après l'injection, il a de la dyspnée et met le nez à terre.  
 16 " " " il reste aplati.  
 24 " " " il a de la dyspnée et des mouvements impulsifs.  
 36 " " " il se déplace difficilement.  
 2 heures 36 minutes après l'injection, il se déplace encore lentement.  
 24 heures après l'injection, il est remis et pèse 54 gr.



**Expérience IX.**

Rat noir et blanc, ♂, 76 gr., reçoit en injection sous-cutanée 1,25 gr. par kil., soit en tout 0,095 gr.

7 minutes après l'injection, il a de la polypnée.

12 " " il s'aplatit et a du tremblement.

17 " " il se déplace péniblement, il a de la dyspnée et des mouvements impulsifs passagers.

26 minutes après l'injection, il ne peut plus fuir et a de la dyspnée avec ralentissement de la respiration.

27 minutes après l'injection, la respiration s'arrête et il meurt.

A l'ouverture du thorax le cœur bat encore, l'intestin mis à l'air se contracte.

**Expérience X.**

Rat blanc, ♀, 55 gr., reçoit en injection sous-cutanée 1,50 gr. par kil., soit en tout 0,0825 gr. dans 2,47 c.c. d'eau distillée.

7 minutes après l'injection, il a de la dyspnée avec polypnée.

12 " " il reste en boule.

52 " " il a de la dyspnée.

57 " " il a le nez à terre.

2 heures après, il semble remis.

24 heures après l'injection, il a fait 12 crottes et il pèse 53 gr.

2 jours " " 21 " nouvelles et il pèse 58 gr.

**Expérience XI.**

Rat blanc, ♀, 72 gr., il reçoit en injection sous-cutanée 1,50 gr. par kil., soit en tout 0,108 gr.

2 minutes après l'injection, il a de la polypnée.

11 " " il a de la dyspnée et le nez à terre.

19 " " " avec ralentissement de la respiration il se déplace difficilement.

20 minutes après l'injection, il a des secousses.

21 " " sa respiration est saccadée, il ne se déplace plus.

22 minutes après l'injection, il a des mouvements convulsifs.

23 " " il a des frissons, la respiration est agonique.

24 " " " la respiration s'arrête. Mort.

26 " " on ouvre le thorax, le cœur bat encore. L'intestin se contracte au contact de l'air.

**Expérience XII.**

Rat blanc, ♂, 50 gr., reçoit en injection sous-cutanée 1,75 gr. par kil., soit en tout 0,0875 dans 2,6 c.c. d'eau distillée.

5 minutes après l'injection, il a de la dyspnée et de la polypnée.

10 " " il oscille en se déplaçant et met le nez à terre.

15 " " il a de la parésie.

18 " " il a la respiration saccadée et ralentie.

21 " " il a des vomissements.

22 " " sa respiration s'arrête. Mort.

Le cœur bat encore et six minutes après à l'ouverture de l'abdomen on constate de légers mouvements intestinaux.

**Expérience XIII.**

Rat blanc, ♂, 73 gr., reçoit en injection sous-cutanée 2 gr. par kil., soit en tout 0,146 dans 3 c c. d'eau distillée.

9 minutes après l'injection, il a de la dyspnée.

17	"	"	il se déplace.
20	"	"	il a des mouvements oscillatoires.
22	"	"	il marche lentement.
27	"	"	il pose le nez à terre.
34	"	"	il ne peut plus marcher et est toujours sensible ; il a des réflexes.
40	"	"	mis sur le dos, il peut encore quelquefois se retourner.
42	"	"	sa respiration est saccadée.
45	"	"	il réagit encore au bruit, sa sensibilité est conservée.
46	"	"	la respiration s'arrête, il a un frémissement général et meurt.
47	"	"	il n'a plus de réactions nerveuses, le cœur bat encore.

**Tableau de toxicité, pour le rat, de l'hordénine en injection sous-cutanée.**

ESÈCE. SEXE ET POIDS DE L'ANIMAL.			QUANTITÉ DE SULEATE INJECTÉE PAR KIL.	SUITE DE L'INJECTION.
I	Rat blanc	♀ 52 gr.	0,50 gr.	Survie.
II	Rat blanc et noir	♀ 76 gr.	0,50 gr.	Survie.
III	Rat blanc	♂ 40 gr.	1 gr.	Survie.
IV	Rat blanc	♀ 57 gr.	1 gr.	Mort en 33'.
V	Rat blanc	♀ 60 gr.	1 gr.	Survie.
VI	Rat blanc et noir	♀ 71 gr.	1 gr.	Survie.
VII	Rat blanc	♀ 63 gr.	1,25 gr.	Mort en 44'.
VIII	Rat blanc	♀ 56 gr.	1,25 gr.	Survie.
IX	Rat blanc et noir	♂ 76 gr.	1,25 gr.	Mort en 27'.
X	Rat blanc	♀ 55 gr.	1,50 gr.	Survie.
XI	Rat blanc	♀ 72 gr.	1,50 gr.	Mort en 24'.
XII	Rat blanc	♂ 50 gr.	1,75 gr.	Mort en 22'.
XIII	Rat blanc	♂ 73 gr.	2 gr.	Mort en 46'.

Le faible poids de ces animaux et leur jeune âge n'ont pas permis de fixer les chiffres de la toxicité pour le rat d'une façon aussi précise que pour les animaux précédents; nous voyons en effet un rat succomber avec une dose de 1 gr. par kil., alors que trois autres survivent à l'injection de la même dose. Un survit à la dose de 1,25 gr., alors que deux autres succombent après avoir reçu une dose égale et enfin un a survécu à la

dose de 1,50 gr. par kil. Quoiqu'il en soit, si le rat blanc est un peu plus sensible que le cobaye à l'injection sous-cutanée de cet alcaloïde, la différence est minime et est bien inférieure à celle que l'on observe pour le cobaye quand on compare la toxicité intra-veineuse à la toxicité sous-cutanée. La mort est ici encore assez rapide, elle se produit entre 20 et 45 minutes après l'injection; passée une heure après l'injection l'animal survit toujours. On retrouve donc encore avec beaucoup de netteté ce fait déjà mis en évidence à savoir que le poison n'est dangereux que pendant une phase très courte qui correspond au summum d'effet. Si l'animal supporte ce moment critique, il se remet ensuite très vite et ne présente plus de troubles consécutifs.

Comme chez les animaux précédents les troubles respiratoires apparaissent parmi les premiers symptômes de l'intoxication. La phase d'excitation est moins manifeste que chez le cobaye ou chez le chien, mais les phénomènes de paralysie sont plus marqués. La mort arrive toujours par arrêt de la respiration.

RÉSUMÉ. — Parmi les résultats à retenir de cette étude nous devons d'abord mentionner le faible degré de toxicité de cet alcaloïde. La dose minima mortelle en injection intra-veineuse pour le lapin, pour le chien et pour le cobaye est très sensiblement la même; elle est voisine de 0,30 gr. par kil. pour le chien et le cobaye et un peu moindre pour le lapin. En injection sous-cutanée la dose minima mortelle est de 2 gr. par kil. pour le cobaye et de 1 gr. pour le rat.

On verra, au chapitre « action sur la température », que le lapin supporte en injection sous-cutanée une dose de sulfate d'hordénine supérieure à 1 gr. par kil., que le chat et le chien survivent à l'injection sous-cutanée de 0,50 gr. par kil., dose qui provoque chez eux des attaques épileptiformes; enfin on remarquera que le sulfate d'hordénine provoque les vomissements avec une intensité toujours plus grande quand il est injecté sous la peau que quand il est injecté dans le sang. La dose mortelle par ingestion chez le chien est voisine de 2 gr. par kil.

Les symptômes de l'intoxication sont relatifs pour la plupart à des actions sur le système nerveux. Ce sont surtout des phénomènes corticaux et bulbaires caractérisés par une excitation plus ou moins forte suivie d'une phase de paralysie. Les hallucinations tiennent la première place parmi les phénomènes d'excitation, ce sont ensuite les phénomènes convulsifs des attaques cloniques et toniques plus ou moins marquées suivant l'espèce animale; enfin apparaît la paralysie. Les réactions bulbaires sont aussi très précoces, elles se montrent dès le début de l'intoxication sous forme de troubles respiratoires, on constate toujours une polypnée plus ou moins dyspnéique, suivie d'une phase plus ou moins prolongée d'apnée. Les vomissements sont également constants après l'injection

d'une dose mortelle. La mort est la conséquence d'une action de la substance sur le bulbe, elle est due à un arrêt de la respiration; si on ouvre le thorax d'un animal qui a cessé de réagir, on constate que le cœur continue à battre encore pendant quelque temps. La respiration artificielle retarde ou empêche la mort. Il importe aussi d'indiquer que la phase de l'intoxication pendant laquelle la mort peut survenir est toujours très courte, si l'animal surmonte cette phase, il se remet vite et complètement sans présenter de troubles consécutifs. A la suite d'une injection intra-veineuse, je n'ai jamais vu la mort survenir passé une dizaine de minutes et après trois quarts d'heure pour une injection sous-cutanée.

Dans quelques expériences je me suis préoccupé du sort de la substance dans l'économie et d'après quelques analyses pratiquées par M. Léger, je puis dire qu'une partie de cette substance s'élimine par les urines.

#### IV. ACTION SUR LE SANG.

Dans l'étude de l'action du sulfate d'hordénine sur le sang j'ai recherché d'une part l'action sur les globules rouges et d'autre part l'action sur la coagulation du sang et du plasma.

##### a. Action sur les globules rouges.

La question qui m'a paru la plus intéressante à résoudre est celle de savoir si le sulfate a une action globulicide; pour arriver à cette connaissance j'ai fait usage des deux solutions suivantes :

Solution A : 0 gr. 50 de sulfate dans 5 c.c. d'eau distillée; soit une solution à 10 p. 100.

Solution B : 1 c.c. de la solution + 9 c.c. d'eau distillée, soit une solution à 1 p. 100.

Avec ces deux solutions et une solution de Na Cl à 0,6 p. 100 on prépare la série suivante de tubes :

1° tube 1 c.c. sol. A.		Soit une sol. à 10 p. 100 de sulfate.	
2°	" 0.50 c.c. " + 0.50 c.c. sol. Na Cl.	"	5 "
3°	" 0.25 c.c. " + 0.75 c.c. "	"	2,5 "
4°	" 1 c.c. sol. B.	"	1 "
5°	" 0.50 c.c. " + 0.50 c.c. "	"	0.5 "
6°	" 0.25 c.c. " + 0.75 c.c. "	"	0.25 "
7°	" 1 c.c. sol. Na Cl.	"	0 "

Dans tous ces tubes on fait tomber une goutte de sang de lapin et on mélange. Après avoir laissé 12 heures à la température du laboratoire, on note les résultats suivants :

Dans le tube 1° pas trace de diffusion.

"	2°	"	
"	3°	"	sauf peut-être un peu dans le fond.
"	4°		diffusion générale très marquée.
"	5°	"	assez "
"	6°	"	encore "
"	7°		trace de diffusion.

Deux autres tubes 8° et 9° contenant 1 c.c. de la solution de NaCl ont reçu une goutte de sang que l'on a laissé tomber sans mélanger; dans ces deux tubes il s'est produit une trace de diffusion seulement au fond, au voisinage des globules.

Le sulfate d'hordénine n'a donc pas d'action globulicide et la diffusion observée paraît-être attribuable à un défaut d'isotonie.

Dans les expériences suivantes j'ai cherché à déterminer le titre de la solution isotonique.

Avec une solution de sulfate d'hordénine à 2 p. 100 on prépare les tubes suivants :

Dans le tube 1 on met 100 c.c. de cette solution.		Soit une solution à 2 p. 100	
"	2	" 0,90 c.c.	" + 0,10 c.c. H <sup>2</sup> O
"	3	" 0,75 c.c.	" + 0,25 " "
"	4	" 0,65 c.c.	" + 0,35 " "
"	5	" 0,50 c.c.	" + 0,50 " "

On prépare d'autre part 6 tubes avec des solutions de NaCl au titre suivant :

Dans le tube 6 on met 1 c.c. d'une solution à 0.66 p. 100	
"	7 " " 0.63 "
"	8 " " 0.59 "
"	9 " " 0.56 "
"	10 " " 0.53 "
"	11 " " 0.50 "

Dans ces deux séries de tubes on ajoute une goutte de globules de lapin puis après 6 et 12 heures, on note les résultats suivants : Une diffusion très marquée de l'hémoglobine s'est produite dans les cinq premiers tubes et elle va en augmentant du tube n° 1 au tube n° 5.

Dans le tube 6 la diffusion est très légère.

"	7	"	légère.
"	8	"	marquée.
"	9	"	plus marquée.
"	10	"	encore plus marquée.
"	11	"	"

Le titre isotonique n'étant pas atteint, j'ai refait une expérience en employant :

des solutions de sulfate au titre de :

des solutions de NaCl au titre de :

dans le tube 1 sol. à 4 p. 100	
"	2 " 3,50 "
"	3 " 3 "
"	4 " 2,50 "
"	5 " 2,25 "
"	6 " 2 "
"	7 " 1 "

dans le tube 8 sol. à 0.670 p. 100	
"	9 " 0.637 "
"	10 " 0.603 "
"	11 " 0.570 "
"	12 " 0.536 "
"	13 " 0.503 "

Dans tous ces tubes on a fait tomber une goutte de sang de lapin. on mélange et 16 heures après on note :

Dans le tube	1	le liquide est complètement incolore.
"	2	" présente une trace de coloration.
"	3	" est un peu coloré.
"	4	" a une coloration marquée.
"	5	" " encore plus marquée.
"	6	" " "
"	7	" " "
"	8	est incolore.
"	9	"
"	10	"
"	11	présente une trace de coloration.
"	12	est un peu coloré.
"	13	est plus coloré.

Ainsi en s'en tenant aux apparences microscopiques, la solution isotonique serait d'un côté, une solution comprise entre les tubes 1 et 2 et d'autre côté une solution comprise entre les tubes 10° et 11°. Ce qui revient à dire qu'une solution de sulfate à 3,75 p. 100 serait équimoléculaire à une solution de NaCl à 0,585 p. 100. Or 58,5 était le poids moléculaire du chlorure de sodium on peut en déduire que 375 n'est pas très éloigné du poids moléculaire du sulfate d'hordénine.

DÉTERMINATION CRYOSCOPIQUE. — Avec différentes solutions de sulfate d'hordénine j'ai fait quelques déterminations du point de congélation.

Dans une expérience, une solution de 1 gr. de chlorure de sodium dans 100 c.c. d'eau distillée, donnait comme point de congélation — 0°,63 et une solution de 6 gr. de sulfate d'hordénine dans 100 gr. d'eau distillée — 0°,57. Calculé d'après ces chiffres le poids moléculaire de sulfate d'hordénine serait d'environ 387.

Dans une autre expérience une solution de sulfate d'hordénine à 6,5 gr. p. 100 a donné comme point de congélation — 0°,65; ce chiffre étant voisin de — 0°,63 point de congélation d'une solution de chlorure de sodium à 1 p. 100; on peut en déduire que le poids moléculaire du sulfate d'hordénine est approximativement 6,5 fois celui du chlorure de sodium, soit  $58,5 \times 6,5 = 380$ .

Je ne donne pas ces chiffres comme ayant une grande précision. Le sulfate d'hordénine n'était pas spécialement desséché, c'est celui qui me servait pour mes expériences journalières. On ne doit donc voir dans ce résultat qu'une indication de la grandeur moléculaire de la substance; d'autre part on remarquera que les chiffres donnés par la méthode isotonique et par la méthode cryoscopique sont bien concordants.

**b. Action sur la coagulation du sang.****Expérience I.**

Pour cette expérience je me suis servi d'une solution non hémolytique de sulfate à 6 p. 100 dont j'ai employé des quantités variables. Dans six tubes j'ai mis 1°, 0 c.c. ; 2°, 0,25 c.c. ; 3°, 0,50 c.c. ; 4°, 1 c.c. ; 5°, 2 c.c. ; 6°, 3 c.c. de cette solution ; dans deux autres tubes 4°, 1 c.c. et 6°, 3 c.c. d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 p. 100. Ces deux derniers tubes sont les analogues des tubes 4° et 6° et servent à montrer l'influence de la dilution sur le temps de la coagulation. Dans tous ces tubes j'ai ajouté et mélangé 5 c. c. de sang pris dans l'artère fémorale gauche d'un chien loulou.

1° filaments de fibrine après 6'	tube retourné après 13'	caillot complet après 17'
2° " " 6'	" " 14'	" " 19'
3° " " 6'	" " 15'	" " 22'
4° " " 6'	" " ?	" " ?
5° " " 18'	petit caillot après 26'	caillot mou complet après 32'
6° " " 29'	tube retourné après 1h.4'	caillot mou après 1h.14'
caillot solide après 1h.17'		
4° filaments de fibrine après 6'	tube retourné après 10'	caillot complet après 12'
6° " " 6'	" " 12'	" " 15'

**Résumé des résultats.**

No des tubes.	Quantité de sulfate.	Quantité de liquide.	Proportion de sulfate dans le mélange.	Retard dans la coagulation.
1	0	5 c.c.	0,00 p. 100	0'
2	0,015	5,25 c.c.	0,28 "	2'
3	0,030	5,50 c.c.	0,54 "	5'
4	0,060	6,00 c.c.	1,00 "	?
5	0,120	7,00 c.c.	1,71 "	15'
6	0,180	8,00 c.c.	2,25 "	60'

**Expérience II.**

Dans cette expérience je me suis proposé de comparer l'action d'une solution de sulfate d'hordénine à 6 p. 100 à celle d'une solution de Na Cl à 5 p. 100.

Un premier tube 1° sert de témoin ; quatre autres tubes reçoivent 2°, 0,5 c.c. ; 3°, 1 c.c. ; 4°, 2 c.c. ; 5°, 3 c.c. de la solution de NaCl et quatre derniers tubes, 6°, 0,5 c.c. ; 7°, 1 c.c. ; 8°, 2 c.c. ; 9°, 3 c.c. de la solution de sulfate d'hordénine. Dans les 9 tubes on verse et on mélange 5 c.c. de sang artériel pris dans l'artère fémorale droite d'un chien bull de 11,500 kil. Aussitôt le mélange opéré on note une modification de coloration survenue dans les tubes 2, 3, 4 et 5 ; le sang au contact de Na Cl a pris une teinte rouge vif qui est légère dans 2, bien marquée dans 3 et forte dans 4 et 5 ; au contraire le sang a conservé sa couleur normale dans les tubes 1, 6, 7, 8 et 9.

1°	filaments de fibrine après 6'	tube retourné après 15'	caillot complet après 20'
2°	"	7'	" 12'
3°	"	10'	" 18'
4°	quelques "	20'	" 57'
5°	"	1 h. 51'	ce tube a été trouvé coagulé 7 heures après.
6°	"	7'	tube retourné après 12'
7°	"	8'	" 21'
8°	"	29'	" 57'

9° le plasma se forme après 32' on constate 2 h. 30' après, que le plasma se gélifie. enfin 7 heures après on trouve le plasma et les globules coagulés séparément.

### Résumé des résultats.

N° des tubes.	Quantité de sel.	Quantité de liquide.	Proportion de sel dans le mélange.	Retard dans la coagulation.	
1	Chlorure de sodium.	0	5 c.c.	0,00 p 100	0'
2		0,03	5,5 c.c.	0,54 "	—1'
3		0,06	6 c.c.	1,00 "	11'
4		0,12	7 c.c.	1,71 "	1 h. 3'
5		0,18	8 c.c.	2,25 "	entre 2 et 7 heures.
6	Sulfate d'hordénine	0,03	5,5 c.c.	0,54 "	2'
7		0,06	6 c.c.	1,00 "	14'
8		0,12	7 c.c.	1,71 "	1 h. 11'
9		0,18	8 c.c.	2,25 "	entre 2 et 7 heures.

De cette expérience résulte qu'une solution de sulfate d'hordénine isotonique ou voisine de l'isotonie se comporte comme une solution hypotonique de NaCl vis-à-vis de la coagulation.

Une solution isotonique de NaCl ne modifie pas le temps de coagulation, au contraire, une solution de sulfate d'hordénine est fortement anti-coagulante dans les mêmes conditions. En d'autres termes nous voyons ici que l'action anti-coagulante n'est pas liée à la propriété isotonique ou hypotonique de la solution. Le chlorure de sodium et le sulfate d'hordénine bien qu'ayant des poids moléculaires très différents ont, à poids égal, sensiblement la même influence sur la coagulation du sang.

### Expérience III.

J'ai comparé dans cette expérience deux solutions à 1 p. 100 l'une de sulfate d'hordénine l'autre de chlorure de sodium; la première de ces solutions se trouvait être hypotonique et la seconde hypertonique. Un premier tube n° 1 sert de témoin, trois autres tubes reçoivent 2°, 1 c.c.; 3°, 2 c.c.; 4°, 3 c.c. de la solution de NaCl enfin trois derniers tubes reçoivent 5°, 1 c.c.;



6°, 2 c.c.; 7°, 3 c.c. de la solution de sulfate d'hordénine. Dans tous ces tubes on verse et on mélange 5 c.c. de sang, pris dans l'artère fémorale gauche d'un chien bull de 11,900 kil. Les tubes 2, 3 et 4 sont un peu plus rouges que le tube témoin et que les tubes 5, 6 et 7 qui ont conservé leur coloration normale.

1° filaments de fibrine après	2' tube retourné après	7' caillot solide après	24'
2°	" 3'	" 7'	" 15'
3°	" 3'	" 7'	" 15'
4°	" 3'	" 7'	" 15'
5°	" 3'	" 7'	" 19'
6°	" 3'	" 7'	" 17'
7°	" 3'	" 10'	" 17'

Les deux solutions ont donc été à peu près sans effet sur la coagulation si nous négligeons la comparaison des temps de solidification complète. En tous cas la solution hypotonique de sulfate d'hordénine n'a pas agité d'une façon différente de la solution hypertonique de chlorure de sodium. Ici encore les résultats sont entre eux comme les quantités des sels et non comme les poids moléculaires.

En résumé, ces trois expériences mettent en évidence l'action anti-coagulante directe du sulfate d'hordénine, des solutions nettement hypotoniques de ce sel retardent la coagulation malgré l'altération globulaire qu'elles produisent. Les expériences I et II montrent qu'une solution de sulfate d'hordénine, isotonique ou voisine de l'isotonie se comporte relativement à la coagulation comme une solution de NaCl fortement hypertonique; les modifications de couleur présentées par les mélanges témoignent encore de l'action différente de ce sel sur les globules et sur la coagulation.

### c. Action sur la coagulation du Plasma.

#### Expérience I.

Cette expérience a eu pour but de comparer le temps de coagulation du plasma oxalaté quand on le recalcifie en présence de proportions variables d'une solution isotonique de sulfate d'hordénine. À une égale quantité de plasma oxalaté j'ai ajouté des quantités variables soit de NaCl soit de sulfate d'hordénine. Les solutions de sulfate d'hordénine et de NaCl sont toutes deux aux titres de 6 p 100. Dans un premier tube (tube témoin) on met 2 c.c. de plasma oxalaté; dans les tubes 2°, 3°, 4° on ajoute aux 2 c.c. de plasma 1/2 c.c.; 1 c.c.; et 1,5 c.c. de la solution de NaCl; dans les tubes 5°, 6° et 7° aux 2 c.c. de plasma on ajoute 1/2 c.c.; 1 c.c. et 1,5 c.c. de la solution de sulfate d'hordénine. Tous les liquides sont recalcifiés dans les mêmes conditions.

1° filaments de fibrine après	5' tube retourné après	9' caillot solide après	11'
2°	" 12'	" 17'	" 24'
3°	" 14'	" 42'	" 47'
4°	" 43'	les filaments augmentent lentement, le caillot n'est pas encore complet 5 heures après.	

5°	filaments de fibrine après	6'	tube retourné après	9'	caillot solide après	11'
6°	"	13'	"	17'	"	22'
7°	"	43'	"	56'	"	1 h. 1'

## Résumé des résultats.

N° des tubes.	Quantité de sel.	Quantité de liquide.	Proportion de sel dans le mélange.	Retard dans la coagulation.
1	0	2,5 c.c.	0 p. 100	0
2	Chlorure de sodium. } 0,03	3 c.c.	1 "	13'
3		3,5 c.c.	1,71 "	36'
4		4 c.c.	2,25 "	plus de 5 heures
5	Sulfate d'hordénine } 0,03	3 c.c.	1 "	0
6		3,5 c.c.	1,71 "	11'
7		4 c.c.	2,25 "	50'

La solution isotonique de sulfate d'hordénine agit sur la coagulation du plasma comme sur celle du sang total elle la retarde d'autant plus qu'elle y est ajoutée en plus grande proportion.

## Expérience II.

Cette expérience a été conduite comme la précédente mais les solutions à 6 p. 100 ont été remplacées par des solutions à 1 p. 100. Dans un premier tube (tube témoin) on met 2 c.c. de plasma oxalaté; dans les tubes 2°, 3° et 4° on ajoute aux 2 c.c. de plasma 1/2 c.c.; 1 c.c. et 1,5 c.c. de la solution de Na Cl. Dans les tubes 5°, 6° et 7° aux 2 c.c. de plasma on ajoute 1/2 c.c.; 1 c.c. et 1,5 c.c. de la solution de sulfate d'hordénine. Tous les liquides sont ensuite recalcifiés.

Dans le tube	1	filaments de fibrine après	4'	tube retourné après	6'	caillot solide après	9'
"	2	"	4'	"	7'	"	10' 30"
"	3	"	4'	"	7'	"	10'
"	4	"	4'	"	6' 30"	"	8'
"	5	"	3'	"	5' 30"	"	7'
"	6	"	3'	"	5' 30"	"	7'
"	7	"	3'	"	5' 30"	"	7'

## Résumé des résultats.

No des tubes.	Quantité de sel.	Quantité de liquide.	Proportion de sel dans le mélange.	Modification de la coagulation
1	0	2,5 c.c.	0 p. 100	0
2	Chlorure de sodium. } 0,005	3 c.c.	0,15 "	retard 1',30
3		3,5 c.c.	0,28 "	1'
4		4 c.c.	0,375 "	avance 1
5	Sulfate d'hordénine. } 0,005	3 c.c.	0,15 "	" 2'
6		3,5 c.c.	0,28 "	" 2'
7		4 c.c.	0,375 "	" 2'

L'action de la solution hypotonique de sulfate d'hordénine à 1 p. 100 sur le plasma est analogue à celle sur le sang total; de même que la solution hypotonique de chlorure de sodium à 1 p. 100 elle ne modifie pas sensiblement le temps de coagulation quand on l'emploie dans les proportions de cette expérience.

En résumé, le sulfate d'hordénine modifie la coagulation du plasma oxalaté comme elle modifie la coagulation du sang total. Ce sont les proportions de sels qui agissent sur la coagulation et non pas la toxicité de la solution.

Le sulfate d'hordénine étant anti-coagulant en solution hypotonique, c'est-à-dire, dans les conditions où les globules s'altèrent, il y a lieu de penser que son action doit porter spécialement sur les matières coagulables du plasma. Les expériences suivantes sont favorables à cette manière de voir.

On sait que les sels ajoutés dans des solutions coagulables par la chaleur abaissent le point de coagulation, or le sulfate d'hordénine agit ainsi sur le plasma sanguin et d'une façon très notable; il agit de même encore sur le sérum sanguin.

**Expérience.**

Plasma de chien oxalaté à 1,5 p. ‰ (oxalate de potasse) a été obtenu par décantation après 4 heures de centrifugation.

Ce plasma coagule à 50 degrés et devient louche après un chauffage à 49 degrés

Après avoir additionné de 5 p. ‰ de sulfate d'hordénine ce plasma reste limpide à la température ordinaire mais il coagule à 40 degrés et même à 39°5 après un certain temps de chauffage.

L'addition de 5 p. ‰ de sulfate d'hordénine abaisse donc la température de coagulation du plasma oxalaté de près de 10 degrés.

Dans une autre expérience j'ai étudié comparativement l'action du NaCl à la même dose.

**Expérience :**

Ce plasma a été obtenu comme précédemment.

Chauffé à 49°-50° ce plasma oxalaté et le plasma salé coagulent en deux minutes.

Chauffé à 48°5 ce plasma oxalaté et le plasma salé coagulent en trois minutes.

Chauffé à 47°-48° le plasma oxalaté est encore limpide après dix minutes tandis que le plasma salé est louche après 6 minutes; après 14 minutes le plasma oxalaté devient légèrement louche.

Chauffé à 46° le plasma oxalaté est encore limpide après 30 minutes, le plasma salé est louche après 14 minutes et le plasma sulfaté est louche en six minutes.

Chauffé à 45° le plasma salé est encore limpide après 45 minutes.

Chauffé à 42° le plasma sulfaté coagule en 8 minutes.

Chauffé à 39°5 le plasma sulfaté coagule en 45 minutes.

En résumé, le plasma oxalaté commence à coaguler à 47°5; le plasma salé (NaCl. 5 p. ‰) à 46° et le plasma sulfaté (S. d'hordénine 5 p. ‰) à 39°5. Ainsi le sulfate d'hordénine à la dose de 5 p. ‰ abaisse la température de coagulation de 8 degrés tandis que le NaCl à la même dose ne l'abaisse que de 1 à 2 degrés.

On peut donc penser que la présence de sulfate d'hordénine influence la coagulation en modifiant l'état d'équilibre des matières albuminoïdes coagulables.

CONCLUSIONS. — De cette étude sur le sang nous avons recueilli les renseignements suivants : Le sulfate d'hordénine n'a pas d'action hémolytique, mais sa solution isotonique est assez concentrée; 6,5 p. 100 environ, ce qu'indique un poids moléculaire assez élevé. Le point de congélation d'une solution à 6,5 p. 100 a été trouvé assez voisin de celui d'une solution de chlorure de sodium à 1 p. 100. Les solutions hypotoniques de sulfate à 1 p. 100 ont une action anti-coagulante qui varie avec la proportion de solution entrant dans le mélange. Il n'y a pas de rapport direct entre la tonicité de la solution et son action anti-coagulante; bien que le sulfate d'hordénine ait un poids moléculaire beaucoup plus élevé que le chlorure de sodium, ces deux sels agissent sensiblement aux mêmes doses sur la coagulation du sang. Le plasma oxalaté recalcifié est entravé dans sa coagulation par le sulfate d'hordénine à peu près dans les mêmes conditions que le sang total. La température de coagulation du plasma sanguin est notablement abaissée par le sulfate d'hordénine.

**V. ACTION SUR LA CIRCULATION.**

CONDITIONS DES EXPÉRIENCES. — Cette recherche a été faite sur le chien et sur le lapin, les animaux ont été anesthésiés presque toujours avec le choralose et exceptionnellement avec le chloroforme. Le sulfate

d'hordénine en solution aqueuse a été injecté dans le torrent circulatoire par une canule mise dans une veine; la veine de choix a été chez le chien la veine saphène et chez le lapin la veine marginale de l'oreille. Les modifications de la circulation ont été enregistrées au moyen du manomètre inscripteur de François-Franck. Le nombre des expériences que j'ai réalisées est assez grand et comme je ne puis reproduire ici tous les graphiques, il me semble ne pouvoir mieux donner une idée des résultats qu'en réunissant en tableaux les chiffres correspondants aux principales modifications enregistrées. Dans chaque tableau on trouvera six colonnes; la première est relative au temps compté depuis le début de l'expérience, la deuxième donne les indications des opérations et des injections pratiquées, la troisième donne le nombre des pulsations, la quatrième leur amplitude, la cinquième la pression sanguine, enfin la sixième le nombre des respirations. Le chiffre des pulsations est obtenu en doublant le nombre des battements cardiaques comptés pendant trente secondes à partir de l'heure qui se trouve indiquée sur la même ligne dans la première colonne; le nombre des respirations est obtenu de la même façon. L'amplitude des pulsations est mesurée sur les tracés et est autant que possible l'expression d'une moyenne; sa pression est une valeur moyenne en centimètres de mercure obtenue en ajoutant à l'élément constant la moitié de l'élément variable de la pression.

Le premier phénomène qui se produit du côté de la circulation à la suite de l'injection de quelques centigrammes de sulfate d'hordénine dans le torrent circulatoire est une élévation marquée de la pression sanguine. Le tracé fig. 1, donne l'indication de cette action de même que le résumé suivant de l'expérience.

#### Expérience I.

Chien roquet ♀, 7,500 kil., à jeun depuis 24 heures âgé de 2 à 3 ans, reçoit préalablement une injection intra-veineuse de 0,10 gr. de chloralose par kil.

Vingt minutes après on prend la pression sanguine dans le bout central de l'artère fémorale gauche. La valeur moyenne de la pression est de 12 cent. de mercure, il y a 109 pulsations et 11 respirations par minute. On injecte alors dans la veine saphène droite 0,05 gr. de sulfate d'hordénine par kil., soit en tout 0,375 gr. dans 3,75 c.c. d'eau distillée. L'injection est faite en 30 secondes.

Six à huit secondes après le début de l'injection le cœur s'arrête un court instant, la pression s'abaisse de 9 centimètres puis le cœur reprend, d'abord ralenti puis accéléré ainsi que la respiration. La pression qui est rapidement remontée dépasse bientôt de 8 centimètres son niveau primitif; après une nouvelle chute passagère qui la ramène presque à sa valeur normale, elle remonte ensuite plus lentement et très régulièrement pour atteindre une minute après l'injection la valeur de 26 centimètres de mercure. A la fin de l'injection, le nombre des respirations était de 42 par minute, les pulsations cardiaques

beaucoup moins amples qu'avant l'injection atteignent le nombre de 240 par minute. Pendant que la pression se maintenait à 26 centimètres, le nombre de respiration était de 24 par minute et celui des pulsations de 250.

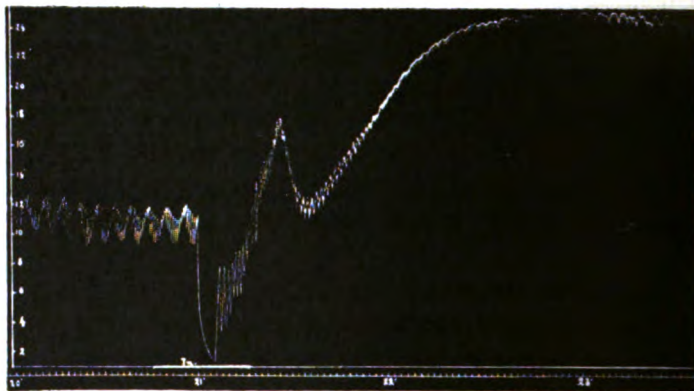


Fig. 1. Expérience 1. — Effet d'une injection intra-veineuse d'une solution de sulfate d'hordénine sur la pression sanguine. — Chien roquet ♀, 7,500 kil., âge de 2 à 3 ans, anesthésie par une injection de 0,10 gr. de chloralose par kil. La pression est prise dans le bout central de l'artère fémorale gauche, elle est de 12 cent. de Hg. au début du tracé. Sur la ligne du temps l'espace compris entre 2 traits est de 2 secondes. — In., injection de 0,05 gr. de sulfate d'hordénine par kil.

Les modifications cardiaques qui accompagnent l'élévation de la pression sanguine ne sont pas toujours une simple accélération cardiaque avec diminution d'amplitude des pulsations. On voit habituellement, au contraire, à la suite d'une injection de 1 à 2 milligrammes par kil., se produire un ralentissement notable du cœur avec augmentation d'amplitude des pulsations. L'expérience II indique déjà ce résultat mais les tracés fig. 2, 3, 4, 5, relatifs à l'expérience III, montrent mieux ce phénomène.

#### Expérience II.

Chien fox batardé ♂, 8 kil., à jeun, reçoit une injection intra-veineuse de chloralose de 0,10 gr. par kil.

Vingt et une minutes après on prend le tracé de la pression sanguine dans le bout central de l'artère fémorale gauche. La pression a une valeur moyenne de 12 cent. de mercure. On fait une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine de 0,01 gr. par kil., soit en tout 0,08 gr. dans 8 c.c. d'eau distillée; la durée de l'injection est de 1' 30". Dès le début de l'injection le cœur se ralentit, les pulsations augmentent d'amplitude et la pression sanguine s'élève. La pression atteint en moyenne 22 centimètres de mercure et dépasse cette valeur à certains moments; les oscillations cardiaques atteignent 3,4 cent. et 3,6 cent.

Quatre minutes après l'injection, la pression est encore de 20 centimètres. Le cœur se ralentit ensuite progressivement, la pression s'abaisse légèrement,



Fig. 2. Expérience III. — Effet d'une injection intra-veineuse d'une solution de sulfate d'hordénine, sur la pression sanguine. — Chien roquet ♂, 9,600 kil., âgé de 3 ans, à jeûn, anesthésié par une injection de 0,10 gr. de chloralose par kil. La pression sanguine est prise dans le bout central de l'artère fémorale gauche, elle est de 11,4 c. Hg. au début du tracé. Sur la ligne du temps l'espace compris entre 2 traits est de 2 secondes — In , injection de 0,001 gr. de sulfate d'hordénine par kil.



Fig. 3. Expérience III. — Effet d'une injection intra-veineuse d'une solution de sulfate d'hordénine sur la pression sanguine. — Mêmes indications générales que pour la fig. 2. La quantité de substance injectée a été double, soit 0,002 gr. de sulfate d'hordénine par kil. La réaction a été plus marquée, le ralentissement cardiaque est plus considérable, l'amplitude des pulsations est plus grande et l'élévation de la pression est plus marquée, de V à V, se produisent des efforts de vomissements.

la respiration devient périodique et on interrompt l'expérience. Le chien a vomit dans la nuit, il était remis le lendemain.

### Expérience III.

Chien roquet ♂, 9,600 kil., âgé de 3 ans à jeun. reçoit une injection intraveineuse de chloralose de 0,10 gr. par kil.

Trente minutes après on prend le tracé de la pression sanguine dans le bout central de l'artère fémorale gauche. La première injection de sulfate d'hordénine est faite une demi-heure après, elle est de 0,001 gr par kil., soit 0,0096 gr. dans 4,8 c.c. d'eau distillée, on la pousse en 12 secondes ; la respiration s'accélère (12 respirations en 28 secondes) puis se suspend pendant 1' 20'', le cœur se ralentit, les pulsations augmentent d'amplitude et la pression s'élève légèrement. Une deuxième injection de 0,002 gr. par kil., faite sept minutes plus tard donne lieu aux mêmes phénomènes, mais avec plus d'intensité. Une troisième injection de 0,002 gr. reproduit le même résultat puis une quatrième injection est suivie d'effets moins marqués, en particulier l'amplitude des pulsations est bien moindre. A la suite d'une cinquième injection de 0,010 gr. par kil., soit en tout 0,096 gr. dans 9,6 c.c. la pression sanguine s'élève en même temps que la respiration qui s'est accélérée pendant un court instant se suspend, puis le cœur se ralentit et les pulsations deviennent très amples.

Cinq minutes après cette injection la respiration reprend son rythme, la pression sanguine est alors de 11,8 c. de Hg. et l'amplitude des pulsations de 4 millimètres. On cesse l'expérience. Le tableau suivant donne réunis les principaux résultats.

Temps.	Injection par kil.	Nombre de pulsations par min.	Amplitude des pulsations en millimètres.	Pression sanguine en cent. de mercure.	Nombre de respirations par minute
0	Chloral. 0,10 gr.				
30'	Sulfate 0,001 gr.	126	4	11,4	6
31'		52	22	13,4	
36'	Sulfate 0,002 gr.		19	11,4	
37'		34	54	20	
42'				40	11,4
1 h. 10'	Sulfate 0,002 gr.	135	2	10,2	
1 h. 12'		35	50	19,6	
1 h. 14'		120	6	10	
1 h. 17'		110	7	8,6	17
1 h. 18' 30''	Sulfate 0,001 gr.	44	20	15	
1 h. 20' 30''		116	4	12,4	12
1 h. 54'	Sulfate 0,010 gr.	126	5	7,8	
1 h. 55'		40	40	20,8	
2 h.			4	11,8	



Ainsi les phénomènes principaux du côté de l'appareil circulatoire sont tantôt l'élévation de la pression sanguine avec ralentissement et augmentation d'amplitude des pulsations cardiaques, tantôt l'élévation de la pression sanguine avec accélération et diminution d'amplitude des pulsations. Il nous faut maintenant chercher à analyser le mécanisme de la production de ces phénomènes.

Les modifications respiratoires indiquées sur les tracés montrent déjà que le système nerveux et en particulier le bulbe sont influencés par le sulfate d'hordénine, voyons quelle part revient au bulbe dans les modifications circulatoires.

Si nous supprimons le système pneumogastrique les réactions cardiaques sont aussitôt changées. A un chien qui a les pneumogastriques préalablement préparés si nous sectionnons ces deux nerfs immédiatement après une injection de sulfate d'hordénine, nous voyons aussitôt le cœur s'accélérer, l'amplitude des pulsations diminuer et la pression sanguine s'élever. Un tel exemple est donné par la fig. 6, relative à l'expérience IV.

#### Expérience IV.

Chien de chasse très batardé 12 kil. ♂, âgé de 4 à 5 ans. reçoit une injection intra-veineuse de 1,2 gr. de chloralose dans 100 c.c. d'eau salée. Le sommeil étant établi on prend, 25 minutes après, la pression sanguine dans l'artère fémorale gauche, on injecte ensuite dans la veine 0,001 gr. par kil. de sulfate d'hordénine, soit 2,4 c.c. d'une solution à 1 p. 200 dans l'eau distillée. Aussitôt le cœur se ralentit, ses pulsations augmentent d'amplitude en même temps que la pression s'élève légèrement. Pendant cette phase de ralentissement

Temps.	Injection par kil.	Nombre de pulsations par minute.	Amplitude des pulsations en millimètres.	Pression sanguine en cent. de mercure.	Nombre de respirations par minute.
0	Chlora. 0,10 gr.				
25'		148	9,6	12,8	
25'46"	Sulfate 0,001 gr.				
26'16"		102	18	13	
26'35"	Sect. d. 2 pneumo.				
26'50"		198	5	18,4	
29'		160	6,5	13,6	2 à 3
36'30"		172	6	12,6	14
37'30"	Sulfate 0,001 gr.				
38'30"		164	6	16,7	4
40'30"		160	6	13	5



Fig. 4. Expérience III. — Effet d'une injection intra-veineuse d'une solution de sulfate d'hydromine sur la pression sanguine. — Mêmes indications générales que pour la fig. 2. La quantité de substance injectée a été encore ici de 0,002 gr. par kil. La réaction a été moins marquée. La respiration qui s'accélére d'abord après l'injection se suspend pendant la phase de ralentissement cardiaque avec augmentation d'amplitude des pulsations; on la voit reparaitre en R et R<sub>1</sub>. — Considérer également les deux tracés précédents au sujet des modifications respiratoires.

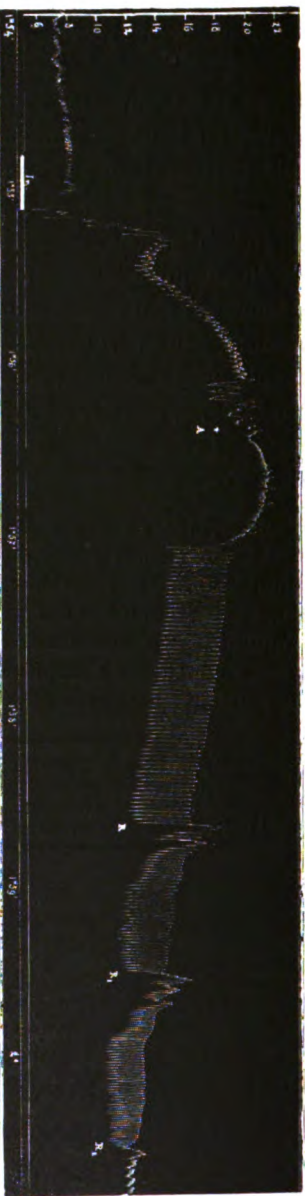


Fig. 5. Expérience III. — Effet d'une injection intra-veineuse d'une solution de sulfate d'hydromine sur la pression sanguine et sur la respiration. — Mêmes indications générales que pour la fig. 2. La quantité de substance injectée a été de 0,010 gr. par kil. Le début de la réaction a été sensiblement le même que celui indiqué dans la fig. 1, mais en A se produit l'arrêt de la respiration et un peu plus loin le cœur se ralentit et les pulsations prennent une grande amplitude, en R, en R<sub>1</sub> et en R<sub>2</sub> la respiration reprend, à ce moment l'amplitude des pulsations diminue.



Fig. 6. Expérience IV. — Effet de la section des 2 nerfs pneumogastriques sur les réactions consécutives à une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine. — Chien de chasse batarde ♂, 12 kil., âgé de 4 à 5 ans, anesthésié par une injection intra-veineuse de 0,10 gr. de chloralose par kil. Ce tracé de la pression sanguine est celui de l'artère fémorale gauche; en In., on fait une injection de 0,001 gr. par kil. de sulfate d'hordénine, le cœur se ralentit; les pulsations augmentent d'amplitude; en S on sectionne les 2 nerfs pneumogastriques, immédiatement le cœur s'accélère, les pulsations diminuent d'amplitude et la pression s'élève. La respiration qui était suspendue au moment où la section a été pratiquée est restée suspendue encore pendant un certain temps, puis elle est revenue avec le type que l'on observe habituellement chez les animaux privés de leurs nerfs pneumogastriques.



Fig. 7. Expérience IV. — Effet d'une injection intra-veineuse d'une solution de sulfate d'hordénine sur la pression sanguine chez un animal qui a les deux nerfs pneumogastriques sectionnés. — Mêmes indications générales que pour la fig. 6. On refait en In. une nouvelle injection de 0,001 gr. par kil. de sulfate d'hordénine, la pression sanguine s'élève, les modifications respiratoires se produisent, mais l'amplitude des pulsations cardiaques ne change pas.

cardiaque avec augmentation d'amplitude on sectionne simultanément les deux pneumogastriques qui ont été isolés à l'avance. Aussitôt la section opérée le cœur s'accélère, l'amplitude des pulsations diminue et la pression s'élève. La phase d'apnée se prolonge et la respiration spéciale des animaux à pneumogastriques sectionnés s'établit ensuite. Une deuxième injection de 0,001 gr. par kil. de sulfate d'hordénine produit une simple élévation de la pression sans modifications du rythme et de l'amplitude des pulsations cardiaques.

On voit d'après le tracé et les chiffres relevés que l'augmentation d'amplitude et le ralentissement des pulsations sont sous la dépendance du système pneumogastrique. En effet la section des deux nerfs pneumogastriques pratiquée immédiatement après l'injection de sulfate d'hordénine fait disparaître l'augmentation d'amplitude des pulsations, détermine l'augmentation du nombre des pulsations et fait monter la pression sanguine. Le ralentissement cardiaque avec diminution d'amplitude des pulsations chez l'animal normal empêche donc en partie l'effet de l'hordénine de se manifester du côté de la pression et compense ainsi le phénomène de vaso-constriction.

Nous pouvons donc déjà conclure que le ralentissement cardiaque et l'augmentation d'amplitude des pulsations sont la conséquence d'actions bulbaires transmises par l'intermédiaire des nerfs pneumogastriques. Dans la même expérience IV nous voyons encore qu'une deuxième injection consécutive à la section nerveuse n'est plus suivie ni de ralentissement, ni d'augmentation d'amplitude des pulsations. Il ne faudrait pas cependant se hâter de conclure que l'augmentation d'amplitude et le ralentissement cardiaque ont absolument besoin de l'intégrité des nerfs pneumogastriques pour se produire. Voici, au contraire, quelques exemples qui montrent nettement qu'il n'en est pas ainsi. Les fig. 8, 9, 10, 11, relatives à l'expérience V, font bien voir qu'après la section des deux nerfs pneumogastriques le ralentissement cardiaque et l'augmentation d'amplitude des pulsations peuvent parfaitement se produire encore. Voici le résumé de cette expérience :

#### Expérience V.

Chien fox batardé ♂, 7,200 kil., le même qui a servi trois jours avant pour l'expérience II. On lui injecte 0,10 gr. de chloralose par kil.

Dix minutes après on lui fait la section des deux nerfs pneumogastriques au-dessous du larynx.

Dix-sept minutes après l'injection de chloralose on prend le tracé de la pression sanguine dans le bout central de l'artère fémorale droite. La valeur moyenne de la pression est de 13 cent. de mercure, on compte 176 pulsations et trois respirations à la minute. On injecte 0,001 gr. de sulfate d'hordénine par kil., l'injection dure 14 secondes, aussitôt la pression s'élève, l'amplitude des pulsations cardiaques augmente et le nombre des pulsations diminue.

La respiration un peu modifiée pendant l'injection se ralentit pendant la minute suivante.

Une nouvelle injection de 0,002 gr. par kil. modifie encore la respiration et donne lieu à un ralentissement cardiaque avec augmentation plus marquée de l'amplitude des pulsations.



Fig. 8. Expérience V. — Effet d'une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine sur la circulation et sur la respiration après la section des deux nerfs pneumogastriques. — Chien fox batarde  $\sigma^7$ , 7,200 kil., anesthésié par une injection intra-veineuse de 0,10 gr. par kil. de chloralose. La section des deux nerfs a eu lieu à la dixième minute. En 1n. on injecte 0,001 gr. par kil. de sulfate d'hordénine, consécutivement la pression s'élève, le cœur se ralentit, les pulsations augmentent d'amplitude et la respiration se ralentit.



Fig. 9. Expérience V. — Effet d'une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine sur la circulation et sur la respiration après la section des deux nerfs pneumogastriques. — Mêmes indications générales que pour la fig. 8. L'injection 1n. de sulfate d'hordénine a été de 0,002 gr. par kil., la réaction est plus marquée que précédemment. La pression s'élève davantage et l'amplitude des pulsations est plus considérable. La respiration qui s'est accélérée immédiatement après l'injection se ralentit beaucoup ensuite, puis reprend son rythme normal un peu plus tard.

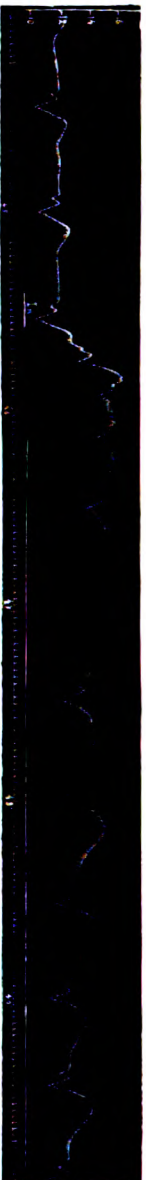


Fig. 10. Expérience V. — Effet d'une injection intra-veineuse de sulfate d'hydroméridine sur la circulation et sur la respiration après la section des deux nerfs pneumogastriques. — Mêmes indications générales que pour fig. 8. L'injection In. de sulfate d'hydroméridine est de 0,001 gr. par kil., les réactions sont sensiblement les mêmes que celles indiquées par la fig. 8.



Fig. 11. Expérience V. — Effet d'une injection intra-veineuse de sulfate d'hydroméridine sur la circulation et sur la respiration après la section des deux nerfs pneumogastriques. — Mêmes indications générales que pour la fig. 8. L'injection In. de sulfate d'hydroméridine est de 0,002 gr. par kil., la pression sanguine s'élève autant que dans la fig. 9, mais l'amplitude des pulsations est moindre et la respiration est aussi moins modifiée.

Deux nouvelles injections, l'une de 0,001 gr. par kil., l'autre de 0,002 gr., produisent les mêmes réactions, mais l'amplitude des pulsations est moins marquée qu'après la deuxième injection.

Ainsi, après la section des deux nerfs pneumogastriques l'injection de 1 à 2 milligrammes de sulfate d'hordénine donne lieu aux mêmes phénomènes que chez l'animal à pneumogastriques intacts, la respiration s'accélère, puis se ralentit; la pression sanguine s'élève, le nombre des pulsations cardiaques diminue et leur amplitude augmente.

Voici réunis les principaux résultats de cette expérience :

Temps.	Injection par kil.	Nombre de pulsations par minute.	Amplitude des pulsations en millimètres.	Pression sanguine en cent. de mercure.	Nombre de respirations par minute.
0	Chlora. 0,10 gr.				
10'	Sect. d. 2 pneumo				
17'		176	4	13	3
18'	Sulfate 0,001 gr.				
19'		140	9	18,6	
20'		156	6	14,5	3
25'		176	5	13,2	2,5
26'	Sulfate 0,002 gr.				
27'		138	12,5	23	
44'		159	5	11,8	2
45' 30''	Sulfate 0,001 gr.			16,2	
46'		128	9	15,4	
49'		152	4,2	12,4	2
1 h. 26' 30''		156	3	12,6	3
1 h. 27'	Sulfate 0,002 gr.				
1 h. 28' 15''		98	8	23,6	
1 h. 30'		145	3	13,4	3,5

On trouvera dans l'expérience VI un autre exemple du même phénomène.

#### Expérience VI.

Chien roquet ♀, 4,725 kil., âgé de 2 ans, on l'anesthésie avec une injection de 0,50 gr. de chloralose, dix minutes après on pratique la section des deux nerfs pneumogastriques à la hauteur du corps thyroïde; on prend le tracé de la pression sanguine dans l'artère fémorale gauche et on constate qu'une injection de 0,001 gr. de sulfate d'hordénine par kil. a son effet habituel; la respiration se ralentit, l'amplitude des pouls augmente, la pression sanguine s'élève et le nombre des pulsations augmente un peu.



Fig. 12. Expérience VI. — Effet d'une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine sur la circulation et sur la respiration après la section des deux nerfs pneumogastriques. — Chien roquet  $\varnothing$ , 4,725 kil., âgé de 2 ans, la pression sanguine est prise dans le bout central de l'artère fémorale gauche; en In., on fait une injection de 0,001 gr. de sulfate d'hordénine par kil. Les réactions obtenues sont les mêmes que celles observées dans l'expérience V.



Fig. 13. Expérience VI. — Effet d'une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine sur la circulation après la section des deux nerfs pneumogastriques et du bulbe. — Mêmes indications générales que précédemment. L'injection In. de 0,001 gr. de sulfate d'hordénine par kil. consécutivement à la section du bulbe ne produit plus ni le ralentissement cardiaque, ni l'augmentation d'amplitude des pulsations, mais l'élévation de la pression sanguine et l'accélération des pulsations. — Consulter les chiffres du tableau relatif à cette expérience.



On fait la section du bulbe et l'on constate ensuite que l'injection de sulfate d'hordénine ne détermine plus l'augmentation d'amplitude des pulsations cardiaques, elle provoque seulement une élévation de la pression sanguine avec accélération cardiaque et diminution d'amplitude des pulsations.

Temps.	Injection par kil.	Nombre de pulsations par minute.	Amplitude des pulsations en millimètres.	Pression sanguine en cent. de mercure.	Nombre de respirations par minute.
0	Chlora. 0,105 gr.				
10'	Sect. d. 2 pneumo				
29' 30"		170	4,5	12	3
30' 20"	Sulfate 0,001 gr.				
30' 48"		162	8,4	20	
32'		148	7	18	2
34'		146	5,6	14,6	2 <sup>3</sup> / <sub>4</sub>
54'	Section du bulbe				
1 h. 49'		140	5,6	5,4	15
1 h. 49' 50"	Sulfate 0,001 gr.				
1 h. 50' 49"		180	2,4	12,2	15
1 h. 52'		160	3	9	15
1 h. 54'		156	3	8,2	16
1 h. 57'		90	3,4	6,2	15
1 h. 57' 44"	Sulfate 0,002 gr.				
1 h. 58' 42"		204	1 à 2	18	16
2 h.		180	1 à 2	11,6	16
2 h. 1'			2	7,7	

La section préalable des deux nerfs pneumogastriques n'empêche pas l'augmentation d'amplitude des pulsations de se produire à la suite d'une injection de sulfate d'hordénine.

Après la section du bulbe l'augmentation d'amplitude ne se produit plus mais on voit apparaître l'accélération cardiaque, l'élévation de la pression sanguine et une diminution d'amplitude des pulsations, consécutivement à une injection de sulfate d'hordénine.

Le ralentissement cardiaque et l'augmentation d'amplitude des pulsations ne sont donc pas dus exclusivement aux nerfs pneumogastriques. Si l'on fait dès le début de l'expérience la section du bulbe comme dans les expériences VII et VIII, c'est le même résultat que l'on observe. Nous voyons en effet dans ces deux cas l'accélération et la diminution d'amplitude des pulsations se produire après l'injection de sulfate d'hordénine et accompagner l'élévation de la pression sanguine.



Fig. 14. Experience VII. — Effet d'une injection intra-veineuse de sulfate d'hydromine sur la circulation, après section du bulbe. — Chien fox Q, 4,580 kil., âgé de 3 ans, a eu le bulbe sectionné au début de l'expérience. Quarante-cinq minutes après on injecte en In., 0,017 gr. par kil. de sulfate d'hydromine; aussitôt la pression sanguine s'élève, le cœur s'accélère et les pulsations diminuent d'amplitude. — On consultera le tableau relatif à cette expérience.

**Expérience VII.**

Chien fox ♀, 4,580 kil., âgé de 3 ans, est tracheotomisé, puis subit la section du bulbe, on prend ensuite la pression dans l'artère fémorale gauche et on injecte 0,08 gr. de sulfate d'hordénine dans la veine saphène, soit 0,017 gr. par kil.

La pression sanguine s'élève, le cœur s'accélère et ses pulsations diminuent d'amplitude.

Voici le résumé de cette expérience :

Temps.	Injection par kil.	Nombre de pulsations par minute.	Amplitude des pulsations en millimètres.	Pression sanguine en cent. de Hg.	Nombre de respirations par minute.
0	Section du bulbe.				
45'		176	3	7,6	19
45' 4"	Sulfate 0,017 gr.				
46' 40"		268		24,5	20
48'		260		21	
50'		240		16,6	19
52'				14,6	19
52' 30"		226		13,8	19
55' 30"		176	3	9,8	20
57'			3	9,8	20

Après la section du bulbe, le sulfate d'hordénine injecté dans les veines détermine encore l'élévation de la pression sanguine et en même temps le nombre de pulsations augmente tandis que leur amplitude diminue.

**Expérience VIII.**

Chien fox ♂, 3,355 kil., âgé de 18 mois, est tracheotomisé, puis a le bulbe sectionné.

Une demi-heure après on prend la pression sanguine dans l'artère fémorale gauche, elle est de 6,8 cent., une injection de 0,005 gr. de sulfate d'hordénine par kil., fait monter la pression à 26,6 cent., en même temps le cœur s'accélère beaucoup et l'amplitude des pulsations diminue. Cinq minutes après, la pression est encore à 13 cent. de Hg et trois minutes plus tard elle est de 9 cent. Une nouvelle injection intra-veineuse de 0,0025 gr. par kil., fait remonter la pression à 18 cent., le cœur s'accélère et l'amplitude des pulsations diminue.

Quand la pression est revenue à 9 cent., on cesse la respiration artificielle et l'on constate qu'une injection de sulfate d'hordénine fait encore monter la pression, accélère le cœur et diminue l'amplitude des pulsations.

On trouvera cependant dans l'expérience IX une exception, la première injection de sulfate consécutive à la section du bulbe a bien produit l'effet que j'ai indiqué, mais une deuxième injection a donné

assez tardivement un ralentissement notable du cœur et une augmentation très grande de l'amplitude; deux autres injections n'ont pas reproduit cette exception.

#### Expérience IX.

Chien roquet ♂ 9,200 kil., âgé de 3 ans, le même qui a servi à l'expérience III. On lui fait la section du bulbe et la respiration artificielle; il se produit une hémorrhagie passagère au moment de la section du bulbe.

L'animal est entouré de bouteilles d'eau chaude pour maintenir sa température.

On prend le tracé de la pression sanguine dans le bout central de l'artère fémorale droite. La pression est de 8 cent., le nombre des pulsations de 111 et leur amplitude de 14 millimètres. On fait une injection de 0,001 gr. par kil de sulfate d'hordénine, la pression s'élève, le nombre des pulsations augmente légèrement et leur amplitude diminue.

Après une deuxième injection de 0,002 gr. par kil., la pression monte. elle atteint 20,6 c., puis elle fléchit et à ce moment l'amplitude des pulsations cardiaques augmente, la pression remonte ensuite.

Une troisième injection de 0,002 gr. par kil. détermine une forte élévation de la pression qui atteint 19 cent. Le cœur s'accélère, ses battements diminuent d'amplitude; puis la pression redescend lentement et progressivement.

Une nouvelle injection de 0,010 gr. par kil. fait monter la pression à 22 cent. Les pulsations atteignent 230 à la minute et leur amplitude est réduite à 4,2.

Enfin 1 heures 36 minutes après le début de l'expérience, une injection de 0,100 gr. par kil. ne fait plus monter la pression que d'une façon minime. le cœur s'accélère et le pneumogastrique devient inexcitable aux courants induits.

Trois excitations faites avec le charriot de Ranvier, les bobines étant successivement aux chiffres 5, 3, 0, ne donnent aucun résultat. Le cœur conserve son rythme; les pulsations, leur amplitude et la pression, sa valeur. Pour plus de détails on consultera le tableau suivant :



Fig. 15. Expérience IX. — Effet d'une injection intra-veineuse d'hordénine sur la circulation après section du bulbe. — Chien roquet ♂, 9,200 kil., âgé de 3 ans, a subi la section du bulbe au début de l'expérience. 13' 30'' après en In., on injecte 0,001 gr. par kil. de sulfate d'hordénine, la pression s'élève, le cœur s'accélère et les pulsations diminuent d'amplitude.

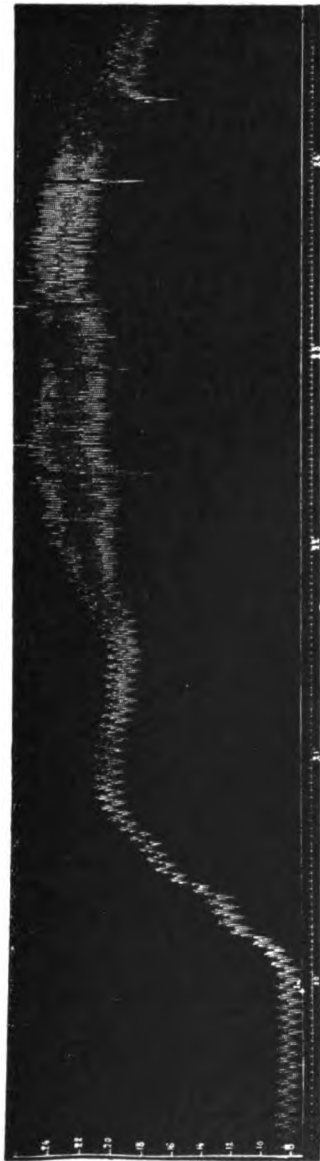


Fig. 16. Expérience IX. — Effet d'une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine sur la circulation après section du bulbe. — Mêmes indications générales que pour la fig. précédente. En In., injection de 0,002 gr. par kil., la pression s'élève puis assez tardivement le cœur se ralentit et les pulsations augmentent d'amplitude.

Temps.	Injection par kil.	Nombre de pulsations par minute.	Amplitude des pulsations en millimètres.	Pression sanguine en cent. de Hg.	Nombre de respirations par minute.
0	Section du bulbe.				
12' 30''		111	14	8	22
13' 30''	Sulf. 0,001 gr.				
14' 30''		122	9,5	14,8	22
16'		105	14	10,4	22
18'				9,5	
19'		108	12	8,6	
20'	Sulf. 0,002 gr.				
21'		106	12-30	20,6	22
22'		81	46	23	22
25'			20	18	22
30' 30''		105	11	8,8	22
31' 30''	Sulf. 0,002 gr.				
32'		150	5,8	19	22
33'		108	12	17-14	21
36'		92	9,9	8,2	20
1 h 14'		72	10	4,1	17
1 h. 14' 30''	Sulf. 0,010 gr.				
1 h. 15' 40''		230	4 25	22	16
1 h. 17' 30''		194	4,2	16	16
1 h. 19' 30''		158	5,9	12,4	16
1 h. 36'		100	9	5,4	16
1 h 36' 30''	Sulf. 0,100 gr.				
1 h. 36' 50''				8	16
1 h. 37'		180	5,5	8	16
1 h. 39'		212	4	6,4	16
1 h. 45'	Section du pneumo gauche.				
1 h. 46' 30''		212	5	4,6	16
1 h. 47'	Excit. du pneumo. 5 cent.	"	"	"	"
1 h. 47' 32''	" 3 "	"	"	"	"
1 h 48'	" 0 "	"	"	"	"
1 h 51'		208	5	4,8	16



Fig. 17. Expérience IX. — Effet d'une injection intra-veineuse de sulfate d'hordéine sur la circulation. après section du bulbe. —  
Mêmes indications générales que pour la fig. précédente. En In., injection de 0,002 gr., par kil., la pression s'élève, le cœur s'accélère,  
les pulsations diminuent d'amplitude et on n'observe plus, ni le ralentissement, ni l'augmentation d'amplitude constatés précédemment.

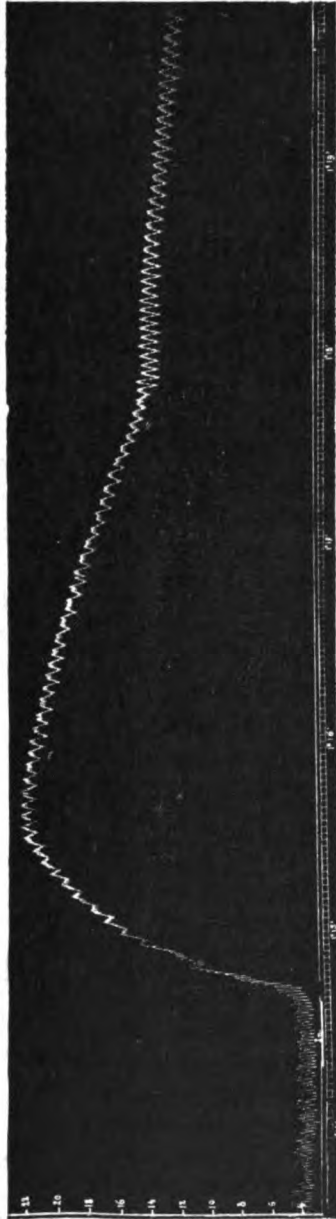


Fig. 18. Expérience IX. — Effet d'une injection intra-veineuse de sulfate d'hordéine sur la circulation après section du bulbe. —  
Mêmes indications générales que pour la fig. précédente. En In., injection de 0,010 gr. par kil., la pression s'élève, le cœur s'accélère,  
les pulsations diminuent d'amplitude. — On consultera le tableau récapitulatif de l'expérience.

A quoi faut-il attribuer ce ralentissement passager du cœur et cette augmentation d'amplitude des pulsations? Est-ce à une section incomplète du bulbe ou à une section sous-bulbaire qui laisserait au bulbe la possibilité de réagir par l'intermédiaire des deux pneumogastriques non-sectionnés? D'autres expériences permettront ultérieurement de résoudre ce point spécial.

J'ai poursuivi cette étude de l'influence du système nerveux dans les modifications cardiaques consécutives à l'injection de sulfate d'hordénine et j'ai recherché qu'elle était l'action de cette substance sur l'excitabilité des nerfs.

### Modifications de l'excitabilité des nerfs pneumogastriques.

La recherche a été faite soit sur des animaux à bulbe coupé, soit sur des animaux anesthésiés par le chloralose. Le nerf pneumogastrique préalablement sectionné, a été mis en rapport avec un excitateur à demeure, le moment et la durée de l'excitation ont été inscrits sur le tracé à l'aide du signal de Marcel Desprez. J'ai uniquement fait usage des courants d'induction; je n'ai pas calculé l'intensité de l'excitation par des excitations de même intensité provoquées, mais j'ai comparé les réactions, dans des conditions différentes d'intoxication. J'ai pu ainsi reconnaître dans quelles conditions le sulfate d'hordénine influence l'excitabilité du nerf pneumogastrique, à quelle dose il agit et pendant combien de temps son effet se fait sentir.

Je rapporterai trois expériences sur le chien, et je donnerai quelques figures photographiques prises sur mes tracés.

#### Expérience X.

Chien roquet ♀, 5,500 kil., très jeune, on lui sectionne le bulbe; puis, après avoir installé la respiration artificielle et disposé des bouteilles d'eau chaude pour maintenir la température, on prépare le nerf pneumogastrique gauche pour l'excitation de son bout périphérique. Le tracé de la pression sanguine est pris dans le bout central de l'artère fémorale droite 15 minutes après la section du bulbe.

Une première injection de 0,001 gr. par kil., d'une solution à 2 p. c., donne une élévation de la pression sanguine avec une légère accélération cardiaque et une diminution d'amplitude des pulsations. La pression redescend lentement et progressivement, elle est revenue à son niveau trois minutes après l'injection.

L'excitation du pneumogastrique six minutes après l'injection avec le chariot de Ranvier donne pour la distance 5 des deux bobines un léger ralentissement du cœur et une chute de la pression; 2 minutes, 30 secondes après avec les bobines placées à la distance 2 on obtient l'arrêt du cœur et la chute de la pression; une minute et demi après les deux bobines étant à la distance 3 on obtient le même effet. Ainsi l'injection de 0,001 gr. par kil., ne supprime pas l'effet du pneumogastrique.

Trente-quatre minutes après la section du bulbe on refait une injection





Fig. 19. Expérience X. — Effet d'une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine sur la circulation après section du bulbe. — Chien roquet Q, 5,500 kil. très jeune, a subi la section du bulbe au début de l'expérience. En In., 16' après la section du bulbe, on injecte 0,001 gr. par kil, la pression s'élève, le cœur s'accélère, les pulsations diminuent d'amplitude.



Fig. 20. Expérience X — Modifications de l'excitabilité du nerf pneumogastrique après une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine. — Mêmes indications générales que pour la fig. ci-dessus. En 5. 2 et 3, on excite le B. P. du nerf pneumogastrique gauche avec l'appareil de Ranvier. les bobines étant distantes de 5, 2 et 3 cent. A la distance 5. on a un léger ralentissement et l'arrêt aux distances 2 et 3. Le nerf est donc excitable 6' après l'injection de 0,001 gr. par kil.

de 0,002 gr. par kil. La pression qui était de 8 cent s'élève à 14,6 cent, puis redescend lentement, on obtient le même effet qu'avec l'injection précédente.

Le pneumogastrique interrogé cinq minutes après, se montre excitable aux distances 5 et 6 des bobines; à la distance 8 on n'obtient rien.

Une heure 14' après la section du bulbe on refait une injection de 0,010 gr. par kil., le cœur présente quelques faux pas, la pression qui était de 8,2 cent. s'élève à 21,6 cent., on note une accélération cardiaque avec diminution d'amplitude des pulsations et peu à peu la pression redescend.

Cinq minutes après l'injection, la pression est de 10,4 cent.

Vingt minutes après l'injection, le pneumogastrique est excitable, les bobines étant à la distance 6.

Une heure 35' 32" après la section du bulbe, on fait une nouvelle injection de 0,100 par kil., la pression qui était de 7 cent. s'élève pendant très peu de temps à 10 cent. et le cœur s'accélère sans changer beaucoup d'amplitude.

Une minute 1/2 après l'injection, le nerf pneumogastrique n'est plus excitable et pendant 25 minutes on constate que l'excitabilité ne reparait pas. Quand on arrête la respiration artificielle, on constate quelques mouvements respiratoires spontanés; ce qui du reste s'indiquait un peu sur le dernier tracé; on constate cependant à l'autopsie que le bulbe est bien coupé mais un peu haut au voisinage des stries acoustiques. Avant de sacrifier l'animal on ouvre l'abdomen et l'on constate que l'intestin est paralysé; il ne manifeste aucun mouvement au contact de l'air.

En résumé, les doses de 0,001 gr. et de 0,002 gr. par kil. de sulfate d'hordénine ne suppriment pas l'excitabilité du pneumogastrique. Après une injection de 0,010 gr. par kil., l'excitabilité de ce nerf se manifeste encore vingt minutes plus tard. Enfin une injection de 0,100 gr. par kil. supprime complètement l'excitabilité du système pneumogastrique pour au moins une demi heure. Les mouvements spontanés de l'intestin disparaissent aussi après l'injection intra-veineuse de 0,100 gr. par kil. de sulfate d'hordénine. Les autres phénomènes constatés dans les expériences précédentes se sont reproduits très sensiblement de la même façon dans cette dernière.

On consultera le tableau suivant pour les autres renseignements.



Fig. 21. Expérience X. — Effet d'une nouvelle injection de sulfate d'hordémine sur la circulation après section du bulbe. —  
Mêmes indications générales que pour la fig. précédente. En In., une injection de 0,002 gr. par kil., détermine l'élévation de la  
pression, l'accélération du cœur et la diminution de l'amplitude des pulsations.



Fig. 22. Expérience X. — Modifications de l'excitabilité du nerf pneumogastrique après une injection intra-veineuse de sulfate  
d'hordémine. — Mêmes indications générales que pour la fig. ci-dessus. Les excitations du nerf avec l'appareil de Ranvier, les  
bobines étant aux distances 5, 6 et 8, montrent que six minutes après l'injection, l'excitabilité était normale.



Fig. 23. Expérience X. — Effet d'une nouvelle injection de sulfate d'hydroméline sur la circulation après section du bulbe. —  
Mêmes indications générales que pour la fig. précédente. En In., une injection de 0,010 gr. par kil. détermine l'élévation de la  
pression, l'accélération du cœur et la diminution de l'amplitude des pulsations

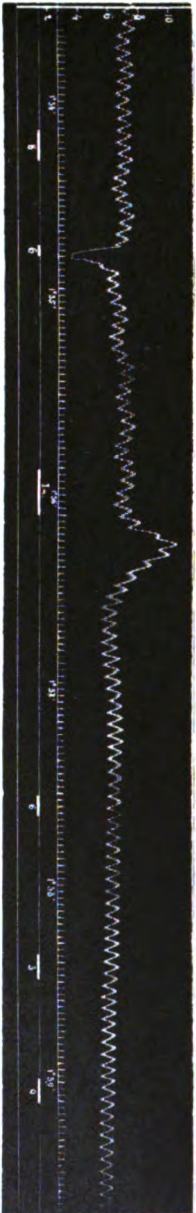


Fig. 24. Expérience X. — Modifications de l'excitabilité du nerf pneumogastrique après une injection intra-veineuse du sulfate  
d'hydroméline. — Mêmes indications générales que pour la fig. ci-dessus. Vingt minutes après l'injection, le nerf est encore excitable à la  
distance 6. Une nouvelle injection de 0,100 gr. par kil., fait disparaître l'excitabilité du nerf aux distances 6, 3 et 0. — On consultera  
le tableau récapitulatif.

Temps.	Injections par kil.	Nombre de pulsations par minute.	Amplitude des pulsations en millim.	Pression sanguine en cent. de Hg.	Nombre des respirations par minute.
0'	Section du bulbe				
15'		150	4	12	17
16'	Sulfate 0,001 gr.				
16' 30''		176	3	14	16
19' 30''		130	6,5	10	16
22'	Excitation du pneumo. g. B. P. distance des bobines 5, léger ralentissement et chute de la pression sanguine.				
24' 30''	Excitation du pneumo. g. B. B. distance des bobines 2, arrêt de cœur et chute de la pression sanguine.				
26'	Excitation du pneumo. g. B. P. distance des bobines 3, arrêt du cœur et chute de la pression sanguine.				
26' 30''	Excitation du pneumo. g. B. P. distance des bobines 8, pas d'effet.				
33'		128	4,8	8	17
34'	Sulfate 0,002 gr.				
35'		155	3,5	14,6	17
36'				10,8	
37'				10	
38'		134	4	9,2	16
39'				8,6	
40' 30''	Excitation du pneumo. g. B. P. distance des bobines 5, arrêt du cœur et chute de la pression sanguine.				
41'	Excitation du pneumo. g. B. P. distance des bobines 5, arrêt du cœur et chute de la pression sanguine.				
52'	Excitation du pneumo. g. B. P. distance des bobines 5, arrêt du cœur et chute de la pression sanguine.				
53'	Excitation du pneumo. g. B. P. distance des bobines 8, pas d'effet.				
54'	" " " " " " " "				6, arrêt du cœur et chute de la pression sanguine.
1 h. 13'		128	4	8,2	17
1 h 14'	Sulfate 0,010 gr.				
1 h 15' 10''		238	2	21,6	17
1 h 16'				19,8	
1 h 17'				17,6	
1 h 18'		198	2,4	13	
1 h 19'				10,4	
1 h 33' 30''		136	3,5	7,	
1 h 34'	Excitation du pneumo. g. B. P. distance des bobines 8, pas d'effet.				
1 h 34' 40''	" " " " " " " "				6, arrêt du cœur et chute de la pression sanguine.
1 h 35'		136	3,5	7,	
1 h 35' 52''	Sulfate 0,100 gr.				

Temps.	Injonction par kil.	Nombre de pulsations par minute.	Amplitude des pulsations en millim.	Pression sanguine en cent. de Hg.	Nombre des respirations par minute.
1 h. 36' 16"			Élévation très passagère de la pression.		
1 " 36' 30"		170	4	6,4	16,5
1 " 37' 32"		Excitation du pneumo. g. B. B. distance des bobines 6, pas d'effet.			
1 " 38' 20"	"	"	"	3 "	
1 " 39'	"	"	"	0 "	
1 " 40'				5,8	17
1 " 41'		188	3	5,6	16,5
1 " 41' 32"		Excitation du pneumo. g. B. P. distance des bobines 0, pas d'effet.			
1 " 43'				5,8	
1 " 44'		Excitation du pneumo. g. B. P. distance des bobines 0, pas d'effet.			
1 " 58'		Excitation du pneumo. g. B. P. distance des bobines 0, pas d'effet.			
1 " 58' 15"		Excitation du pneumo. g. B. P. distance des bobines 0, pas d'effet.			
1 " 58' 52"		Excitation du pneumo. g. B. P. distance des bobines 0, pas d'effet.			
2 "				4,4	16,5

#### Expérience XI.

Chien griffon ♂, 6,500 kil., âgé de 18 mois, on lui fait une injection de chloralose de 0,10 gr. par kil.

Trente minutes après on sectionne le nerf pneumogastrique droit que l'on prépare pour en étudier l'excitabilité. On prend le tracé de la pression sanguine dans le bout central de l'artère fémorale gauche, 58 minutes après l'injection de chloralose. On fait à la 59<sup>me</sup> minute une injection de 0,010 gr. de sulfate d'hordénine par kil. Le cœur se ralentit passagèrement pendant que la pression s'élève, puis le cœur s'accélère en même temps que la respiration et pendant trois minutes et demi le cœur a des faux pas, rythmés avec la respiration. Enfin peu à peu le cœur se ralentit en même temps que ses contractions prennent plus d'amplitude.

Quatre minutes après l'injection, les faux pas cessent et l'on compte à ce moment 100 pulsations au lieu de 160 avec 20 millimètres d'amplitude au lieu de 6. L'excitabilité du pneumogastrique interrogé 15 minutes après l'injection se montre nulle pour les bobines placées à la distance 8, mais on obtient l'arrêt du cœur et la chute de la pression en rapprochant les bobines à la distance 5.

Une heure quinze minutes après l'injection de chloralose on refait une injection de 0,020 gr. par kil. de sulfate d'hordénine. Le pneumogastrique interrogé 1' 20" après l'injection se montre moins excitable, à la distance 5 on obtient seulement un léger ralentissement avec baisse de la pression.

Une minute 42" après, le ralentissement est plus marqué.

Enfin 5' 30" après l'injection le pneumogastrique est beaucoup plus



Fig. 25. Expérience XI. — Effet d'une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine sur la circulation. — Chien griffon ♂, 0,500 k., âgé de 18 mois, a été anesthésié au début de l'expérience par une injection intra-veineuse de 0,10 gr. de chloralose par kil. En fin, une injection de 0,010 gr. de sulfate d'hordénine par kil. détermine l'élévation de la pression sanguine, le ralentissement du cœur et l'augmentation d'amplitude des pulsations.



Fig. 26. Expérience XI. — Modifications de l'excitabilité du nerf pneumogastrique après une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine — Mêmes indications générales que pour les fig. précédentes. Le bout périphérique du nerf excité 15' après l'injection avec les bobines placées à la distance 8 ne répond pas, mais quand on rapproche les bobines à la distance 5 on détermine l'arrêt du cœur. Après une nouvelle injection In., de 0,020 gr. par kil. on constate une diminution de l'excitabilité du nerf.

excitable, le ralentissement est très marqué et la chute de la pression sanguine est considérable.

Après la deuxième injection le cœur a présenté comme précédemment un ralentissement passager, puis une accélération notable et enfin un ralentissement progressif avec augmentation d'amplitude des pulsations. La phase de la plus grande accélération était déjà passée quand on a constaté la diminution de l'excitabilité du nerf pneumogastrique

Une minute et demie après l'injection, les faux pas du cœur précédemment constatés se sont reproduits et ont cessé trois minutes et demie plus tard. Pendant la phase d'accélération cardiaque consécutive à la deuxième injection, la respiration s'est également fortement accélérée.

En résumé, cette expérience montre que des doses faibles de sulfate d'hordénine peuvent modifier l'excitabilité du nerf pneumogastrique mais cet effet est assez léger et très passager. Voici le tableau des principaux résultats :

Temps.	Injection par kil.	Nombre des pulsations par minute.	Amplitude des pulsations au millimètre.	Pression sanguine en cent. de Hg.	Nombre des respirations par minute.
0'	Chloralose 0.10 gr				
30'	Section du pneumo dr.	160	6	12,6	10
58'					
59'	Sulfate 0,010 gr.				
1 h.				20,4	
1 " 1'				21	
1 " 2'				22	
1 " 3'				20	
1 " 4'		100	20	19,2	8,5
1 " 14'		106	7	15	7
1 " 14'10"	Excitation du pneumo. dr. B. P. distance des bobines 8 cent., pas d'effet.				
1 " 14'42"	" " " " " " 5 " arrêt du cœur, chute de la pression.				
1 " 15'30"	Sulfate 0,020 gr.			14	
1 " 16'45"				19,6	20
1 " 16'50"	Excitation du pneumo. dr. B. P. distance des bobines 5 cent.. donne seulement du ralentissement.				
1 " 18'32"	Excitation du pneumo. dr. B. P. distance des bobines 5 cent.. ralentissement plus marqué.				
1 " 21' 8"	Excitation du pneumo. dr. B. P. distance des bobines 5 cent., très grand ralentissement avec chute de la pression.				
1 " 22'32"	Excitation du pneumo. dr. B. P. distance des bobines 5 cent., très grand ralentissement avec chute de la pression.				
1 " 23'		138	5	14,4	7



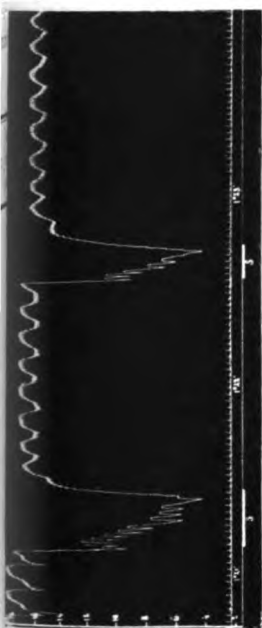


Fig. 27. Expérience XI. — Modification de l'excitabilité du nerf pneumogastrique après une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine. — Mêmes indications générales que pour la fig. précédente. On constate sur ce tracé que l'excitabilité du nerf revient assez vite après l'injection du sulfate d'hordénine. On consultera le tableau récapitulatif.

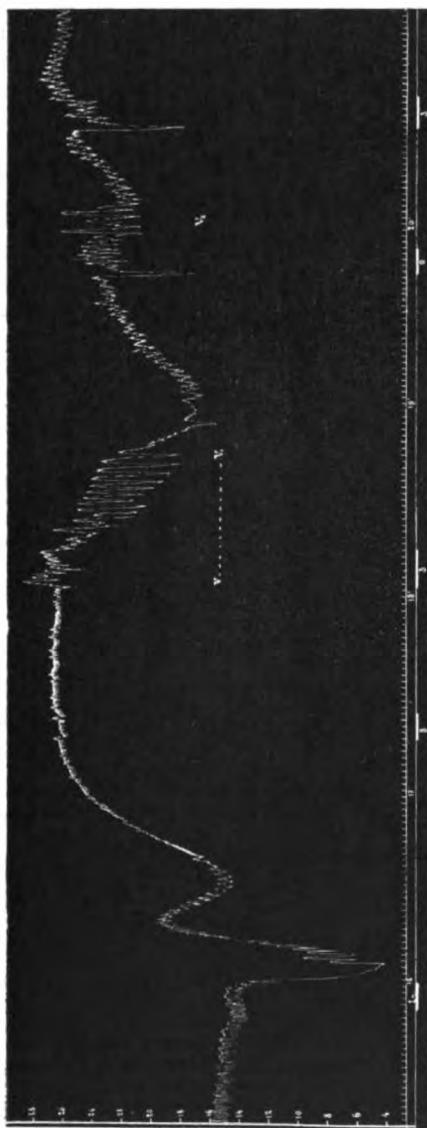


Fig. 28. Expérience XII. — Modification de l'excitabilité du nerf pneumogastrique après une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine. — Chien roquet ♂, 6 kil., âgé de 4 ans, a été anesthésié au début de l'expérience par une injection intra-veineuse de 0,10 gr. de chloralose par kil. En 1n., injection de 0,050 gr. de sulfate par kil. Le nerf devient inexcitable aux distances de 8 cent. et de 3 cent., on n'obtient qu'un faux pas du centr. De  $V_2$  à  $V_1$  et en  $V_2$  efforts de vomissement.

## Expérience XII.

Chien roquet ♂, 6 kil., âgé de 4 ans. On lui fait une injection intra-veineuse de 0,10 gr. de chloralose par kil. Douze minutes après cette injection on découvre le nerf pneumogastrique droit, que l'on sectionne. Le bout périphérique du nerf est lié et disposé pour l'étude de l'excitabilité. On prend le tracé de la pression sanguine dans le bout central de l'artère fémorale droite. Les injections de sulfate d'hordénine ont été faites dans la veine saphène et l'on s'est servi d'une solution au vingtième dans l'eau distillée. On a fait trois injections de 0,05 gr. par kil., l'une 16', la seconde 41' et la troisième 1 h. 20' après le début de l'expérience.

L'excitabilité du nerf pneumogastrique a été étudiée à différents moments plus ou moins rapprochés de l'injection.

Les phénomènes principaux observés au cours de l'expérience se trouvent résumés dans le tableau suivant :

Temps.	Injection par kil.	Nombre de pulsations par minute.	Amplitude des pulsations en millim.	Pression sanguine en cent. de Hg.	Nombre des respirations par minute.
0	Chloralose 0,10 gr.				
12'	Section du pneumo. dr.				
15'		120	12	15,2	22
16'	Sulfate 0,05 gr.				
17' 15"		250	5	26,4	
17' 15"	Excitation du pneumo. dr. B. P. distance des bobines 8 cent., pas d'action.				
18'	" " " " 3 " pas d'effet, efforts de vomissements.				
19' 40"				23,2	
19' 42"	Excitation du pneumo. dr. B. P. distance des bobines 0 cent., action très passagère ne durant pas le temps de l'excitation, abaissement brusque de la pression à 6 cent., 5 se présentant comme un faux pas du cœur.				
19' 50"					
20' 30"				25,6	
21'		234	4	26,4	20
30' 30"				10,6	
32'		180	4	6,2	24
33' 14"	Excitation du pneumo. dr. B. P. distance des bobines 3 cent.; pendant les 6" de l'excitation, le cœur donne 6 pulsations				
34' 42"	Excitation du pneumo. dr. B. P. distance des bobines 5 cent.; pendant les 7" de l'excitation, même effet.				
36'	Excitation du pneumo. dr. B. P. distance des bobines 8 cent.; pendant les 5" de l'excitation, même effet.				
37'		170	3	7,8	22
40' 30'		156	3	6,4	20
41'	Sulfate 0,05 gr.				
43' 30'	Excitation du pneumo. dr. B. P. distance des bobines 8 cent., pas d'effet appréciable.				



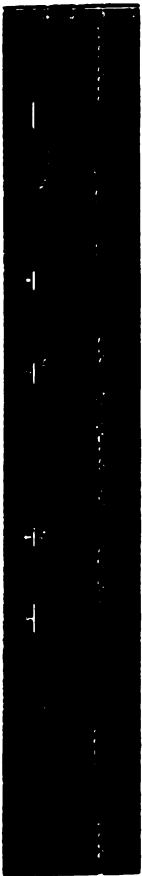
Fig. 29. Expérience XII. — Modification de l'excitabilité du nerf pneumogastrique après une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine. — Mêmes indications générales que pour la fig. précédente. On voit ici l'excitabilité du nerf revenir pour les distances 3 cent., 5 cent., et 8 cent.



Fig. 30. Expérience XII. -- Modification de l'excitabilité du nerf pneumogastrique après une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine. — [Mêmes indications générales que pour la fig. précédente. En In., on fait une nouvelle injection de 0,05 gr. de sulfate par kil. On voit ensuite l'excitabilité du nerf disparaître pour les distances 8 cent. et 3 cent. et devenir très faible pour la distance 0 cent.]



**Fig. 31. Expérience XII.** — Modification de l'excitabilité du nerf pneumogastrique après une injection intra-veineuse de sulfate d'hydroméline. — Mêmes indications générales que pour la fig. précédente. L'excitabilité du nerf pour les distances 8 cent., 3 cent. et 0 cent. est encore très très faible.



**Fig. 32. Expérience XII.** — Modification de l'excitabilité du nerf pneumogastrique après une injection intra-veineuse de sulfate d'hydroméline. — Mêmes indications générales que pour la figure précédente. L'excitabilité du nerf pour les distances 0 cent., 3 cent. et 5 cent. reparait, elle est encore inappréciable pour les distances 8 cent.



Fig. 33. Expérience XII. — Modification de l'excitabilité du nerf pneumogastrique après une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine. — Mêmes indications générales que pour la fig. précédente. Une nouvelle injection de 0,05 gr. de sulfate par kil. faite en In., fait disparaître à peu près complètement l'excitabilité du nerf pour la distance 0 cent.

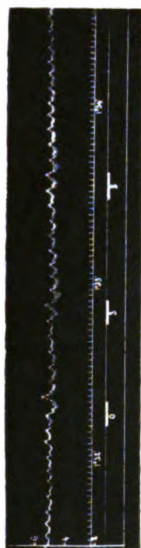


Fig. 34. Expérience XII. — Modification de l'excitabilité du nerf pneumogastrique après une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine. — Mêmes indications générales que pour la fig. précédente. L'excitabilité du nerf pour les distances 0 cent., 3 cent. et 5 cent., des bobines revient légèrement.

Temps.	Injection par kil.	Nombre de pulsations par minute.	Amplitude des pulsations en millim.	Pression sanguine en cent. de Hg.	Nombre de respirations par minute.
44' 6"	Excitation du pneumo. dr. B. P. distance des bobines 3 cent., pas d'effet appréciable.				
45'		188	3	12,8	20
45' 4"	Excitation du pneumo dr. B. P., distance des bobines 0 cent., pendant 14", pas d'effet sur la pression, presque rien sur les pulsations, effet marqué sur la courbe respiratoire qui devient plus ample.				
46' 30"				8,8	
53' 30"	Excitation du pneumo. dr. B. P. distance des bobines 8 cent., pas d'effet.				
	» » » »			3 »	très léger effet.
	» » » »			3 »	»
	» » » »			0 »	»
56'		170	3	5,8	19
1 h. 13'		156	3	5,8	17
1 » 13' 30"	Excitation du pneumo. B. P. distance des bobines 0 cent., ralentissement, 15 pulsations en 9"5				
1 h. 14' 30"	Excitation du pneumo. dr. B. P. distance des bobines 0 cent., ralentissement, 15 pulsations en 9"5.				
1 h. 15'	Excitation du pneumo. dr. B. P. distance des bobines 3 cent., ralentissement net.				
1 » 16' 30"	» » » »			5 »	» »
1 » 17'		140	3	5,6	18
1 » 19' 30"				5,4	
1 » 20'	Sulfate 0,05 gr.				
1 » 22' 30"	Le pneumo. est légèrement excitable, les bobines étant distantes de 0 cent.				

Comme dans les expériences qui précèdent, le sulfate d'hordénine a déterminé une élévation considérable de la pression sanguine, mais c'est surtout la première injection qui a été active, la deuxième l'a été moins et la troisième n'a presque rien fait.

A la suite de la première injection, le nerf pneumogastrique s'est montré inexcitable, puis peu à peu l'excitabilité est revenue.

Le même phénomène s'est reproduit après la deuxième injection, mais après la troisième, l'effet a été très faible. La pression générale à ce moment était relativement basse.

Le sulfate d'hordénine agit donc sur le système pneumogastrique, non seulement en l'excitant, comme nous l'avons vu dans les premières expériences (phase de ralentissement cardiaque avec augmentation d'amplitude des pulsations), mais encore en diminuant son excitabilité dans certains cas (les 3 dernières expériences). C'est au moment de l'accélération cardiaque que l'excitabilité du pneumogastrique diminue ou disparaît: quand ensuite le cœur se ralentit le nerf redevient de plus en plus

excitable. Les faibles doses produisent surtout de l'excitation et les fortes doses de la paralysie. Les doses de 0,001 gr. à 0,002 gr. par kil. de sulfate d'hordénine ne diminuent que peu ou pas l'excitabilité du nerf; il n'y a pas de diminution de l'excitabilité si le cœur ne s'accélère pas et en tous cas l'effet est très passager.

Les fortes doses 0,01 gr. et surtout 0,10 gr. par kil. donnent une diminution plus marquée de l'excitabilité, l'on peut même observer pendant un certain temps une inexcitabilité absolue du nerf.

Notons encore ce résultat important et nouveau donné par les dernières expériences, que l'intoxication prolongée de l'animal à la suite d'injections répétées de doses fortes de sulfate d'hordénine abaisse la pression sanguine sans en provoquer secondairement le relèvement, malgré l'accélération du cœur.

### **Action sur le déresseur.**

J'ai fait les mêmes recherches sur le déresseur que sur le pneumo-gastrique périphérique, les expériences ont été faites sur le lapin et la pression sanguine a été prise dans l'artère carotide.

Je rapporterai ici deux expériences relatives à cette question.

#### **Expérience XIII.**

**Lapin roux** ♂, 1910 gr. On prépare le déresseur droit que l'on sectionne et dont on conserve le bout central pour en faire l'excitation. L'artère carotide est dénudée du même côté et l'on relie son bout central au manomètre inscripteur. Le sulfate d'hordénine a été injecté dans la veine marginale de l'oreille droite, on s'est servi d'une solution au vingtième dans l'eau distillée.

Avant l'injection une excitation du déresseur s'est montrée efficace, les deux bobines étant distantes de 6 cent.

Quatre minutes après l'injection le déresseur est encore excitable pour la même distance des bobines.

Quatre excitations successives de 6 à 10 secondes de durée ont été également positives.

Immédiatement après l'injection la pression s'est abaissée pendant 1 minute environ et les battements de cœur devenus très amples, se sont fortement ralentis.

Après une minute, la pression s'est élevée, les pulsations devenant plus rapides et conservant encore une forte amplitude.

Pendant la recherche de l'excitabilité du déresseur, le cœur avait encore son amplitude très augmentée.

Quinze minutes après le début de l'expérience une deuxième injection intra-veineuse de 0,1 gr. de sulfate d'hordénine par kil. n'a donné lieu qu'à une augmentation très passagère de l'amplitude des pulsations avec ralentissement cardiaque et chute de la pression, puis après 30 secondes la pression s'est relevée, le cœur a repris son accélération sans augmentation dans l'amplitude de ses contractions et en même temps on constatait la disparition de l'excitabilité du déresseur.

Pour plus de renseignements on consultera le tableau suivant.

Temps.	Injection par kil.	Nombre des pulsations par minute.	Amplitude des pulsations en millimètres.	Pression sanguine et cent. de Hg.
0'		215	2,2	11,9
2' 30''	Excitation du dépresseur dr. B. C., distance des bobines 6 cent. La pression devient			8,6
7'		Sulfate 0,01 gr.		15,2
9'		160	8	14
11'		160	7,5	
11' 4''	Excitation du dépresseur dr. B. C., distance des bobines 6 cent. La pression devient			11
11' 46''		"	"	"
12' 30''	"	"	"	
13' 20''	"	"	"	
14' 30''		225	2,5	
14' 45''	Sulfate 0,10 gr.	Ralentissement cardiaque, chute passagère de la pression, puis élévation de la pression, les pulsations ont été un instant très ample, elles deviennent ensuite très petites.		
16' 30''		246	2	14,2
21'				14,8
23	Trois excitations successives du dépresseur B. C. faites avec les bobines distantes de 6 cent., 0 cent., et 0 cent., ne sont suivies d'aucune modification de la pression.			

En résumé, l'excitabilité du dépresseur se modifie comme celle du nerf pneumogastrique périphérique, de faibles doses de sulfate d'hordénine la respectent et de fortes doses la suppriment. Les graphiques d'autre part montrent les mêmes modifications du cœur et de la pression sanguine que celles déjà constatés chez le chien; avec de faibles doses de sulfate, le cœur augmente d'amplitude en même temps que la pression s'élève; avec de fortes doses, le cœur a des contractions moins amples et plus rapides, mais la pression s'élève encore.

#### Expérience XIV.

Lapin gris et blanc ♂, 2,380 kil. Le dépresseur droit est sectionné et son bout central est disposé pour en étudier l'excitabilité. La pression sanguine est prise dans le bout central de l'artère carotide du même côté. Avant de faire l'injection de sulfate d'hodénine on s'assure de l'excitabilité du nerf; on obtient deux dépressions très nettes pour deux excitations faites avec les bobines distantes l'une de l'autre de 6 cent. et de 4 centimètres. L'injection de sulfate d'hordénine est faite dans la veine marginale de l'oreille droite en deux minutes, on injecte 0,10 gr. par kil., soit 0,24 gr. en tout dans 5 c.c. d'eau distillée: au cours de l'injection on a obtenu du ralentissement cardiaque avec augmen-



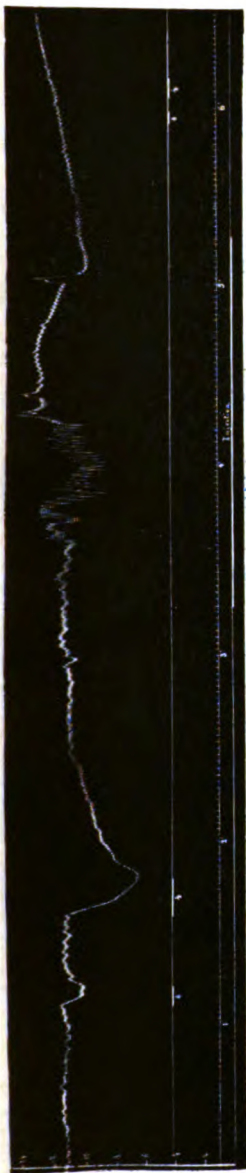


Fig. 35. Expérience XIV. — Modification de l'excitabilité du nerf dépresseur après une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine. — Lapin gris et blanc  $\sigma$  2,380 k. En 6 et en 4 on fait deux excitations du B. C. du nerf dépresseur, ces deux réactions étant très nettes, on injecte 0,100 gr. de sulfate d'hordénine par kil. et on constate que le dépresseur ne répond plus aux excitations faites aux distances 6 cent et 4 cent.



Fig. 36. Expérience XIV. — Modifications de l'excitabilité du nerf dépresseur après une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine. — Mêmes indications générales que pour la fig. précédente. On constate que le dépresseur est encore inexcitable à la distance 0 cent. des bobines. Deux excitations du pneumogastrique droit aux distances 6 cent. et 4 cent. ne donnent aucun résultat; l'excitation à la distance 0 cent. donne une chute de la pression. Enfin deux nouvelles excitations du dépresseur à la distance 0 cent. donnent une très légère réaction.



Fig. 37. Expérience XIV. — Modifications de l'excitabilité du nerf dépressur après une injection intra-veineuse de sulfate d'hydroténine. — Mêmes indications générales que pour la fig. précédente. On constate que le dépressur réagit maintenant à la distance 4 cent. des bobines. Un choc C. donne également une modification dans le tracé de la pression. Le nerf pneumogastrique redevient excitable à la distance 6 cent. Deux pincements p et p, donnent lieu également à une chute passagère de la pression sanguine.



Fig. 38. Expérience XIV. — Modifications de l'excitabilité du nerf dépressur après une injection intra-veineuse de sulfate d'hydroténine. — Mêmes indications générales que pour la fig. précédente. On constate que le nerf dépressur est maintenant excitable avec les bobines distantes de 0 cent., 4 cent. et 6 cent.

tation d'amplitude des pulsations et chute légère de la pression, mais déjà vers la fin de l'injection, le cœur a repris son amplitude normale et la pression s'élève régulièrement et progressivement. Pendant le cours de cette élévation de la pression, deux excitations du dépresseur avec les bobines distantes de 6 cent. et de 4 cent., se montrent inefficaces.

Deux minutes plus tard, la courbe de la pression est à son maximum et deux nouvelles excitations du dépresseur avec les bobines d'abord distantes de 4 cent. ensuite complètement recouvertes ne donnent lieu à aucun changement dans le tracé. Le pneumogastrique droit excité dans la continuité, ne répond ni pour les bobines distantes de 6 cent., ni pour les bobines distantes de 4 cent.; quand les bobines sont recouvertes, l'excitation donne une chute de la pression sans arrêt du cœur.

Une minute après le dépresseur commence à redevenir excitable, il réagit d'abord faiblement quand les bobines sont recouvertes.

Deux minutes plus tard pour la même excitation la réponse est plus marquée, puis il répond bientôt à l'excitation des bobines éloignées de 4 cent. et plus tard, quand les bobines sont distantes de 6 centimètres. En même temps l'excitabilité du nerf pneumogastrique augmente, on peut observer encore une chute passagère de la pression à la suite d'un choc ou d'un pincement.

En résumé, cette expérience complète la précédente, elle montre que l'excitabilité du dépresseur quand elle est supprimée par une forte dose de sulfate d'hordénine elle ne l'est que pour un certain temps. L'effet du sulfate d'hordénine est passager pour le pneumogastrique central comme pour le pneumogastrique périphérique. Cette expérience montre en outre que le pneumogastrique du lapin réagit au sulfate d'hordénine comme le pneumogastrique du chien.

Voici avec plus de détails sous forme de tableau les données principales de l'expérience :

Temps.	Injections par kil.	Nombre des pulsations par minute.	Amplitude des pulsations en millim.	Pression sanguine en cent. de Hg.
0		220	2,5	11,3
1' 6"				
1' 35"				10,2
de 3' 15" à 5' 16"				6,6
5' 54"				
6' 2"				
8' 48"				
9' 20"				
10'		225	3	12,7
10' 32"				
10' 45"				
10' 54"				
12'		216	3	11,2
12' 28"				
14'				
14' 24"				
19' 30"				
21' 2"				
22'				
22' 14"				
22' 50"				
23' 30"		202	3	8,4
23' 40"				
24' 30"				
24' 45"				
25' 30"				
29'		230	2,5	9,8
29' 46"				
30' 30"				
30' 52"				
32' 18"				
33' 30"				
34		228	2,5	9,4

### Action sur le nerf grand splanchnique.

J'ai recherché si le nerf grand splanchnique qui, comme nous venons de le voir, cesse de répondre aux excitations réflexes, quand l'animal a reçu une forte dose de sulfate est encore à ce moment sensible aux excitations directes.

Je rapporterai ici seulement une expérience.

#### Expérience XV.

Chien ♀, 3820 gr., genre griffon, chloralosé par injection intra-veineuse. Le grand splanchnique du côté gauche, après avoir été sectionné, a été placé sur un excitateur a demeure bien isolé. On laisse l'animal au repas pendant quelques instants puis on prend la pression dans le bout central de l'artère fémorale droite. On constate que deux excitations du bout périphérique du nerf déterminent deux élévations de la pression, les bobines étant distantes de 6 centimètres. On injecte alors 0,10 gr. de sulfate d'hordénine par kil., soit en tout 0,38 gr. dissout dans 10 c.c. d'eau salée à 9 p. ‰, l'injection est poussée en 4 minutes dans la veine saphène gauche ; au cours de l'injection, le cœur se ralentit d'abord, la pression s'abaisse passagèrement puis se relève bientôt, tandis que l'amplitude des pulsations cardiaques diminue. La pression sanguine s'élève à 25 cent. une excitation du grand splanchnique faite avec les bobines distantes de 6 cent. ne donne aucun résultat ; deux autres excitations faites, les bobines étant complètement recouvertes, donnent une très légère élévation de la pression. On voit dans la suite le nerf devenir plus excitable, il répond d'abord mieux pour les bobines recouvertes puis il réagit quand les bobines sont distantes de 4 cent. et enfin il répond de mieux en mieux aux excitations faites avec les bobines écartées de 6 cent.

En résumé : L'action du sulfate d'hordénine sur l'excitabilité du nerf grand splanchnique est assez passagère ; le nerf n'est inexcitable que pendant un temps très court ; la pression est encore très élevée, alors que reparait l'excitabilité. — Le tableau suivant fera connaître les détails de l'expérience :

Temps.	Injection par kil.	Nombre des pulsations par minute.	Amplitude des pulsations en millimètres.	Pression sanguine en cent. de Hg.	Nombre de respirations par minute.
0	Chlora. 0,10 gr.				
46'		106	4	9,7	13
46'42"	Excitation du Gr. Spl. g. B. P., distance des bobines 6 cent., durée 6".			11,6	
47'35"	Excitation du Gr. Spl. g. B. P., distance des bobines 6 cent., durée 8".			12,8	
49'18"	Sulfate 0,10 gr.				
53'					
55'		230	2	25	7
55'52"	Excit. du Gr. Spl. g. B. P., distance des bobines 6 centimètres, durée 9".			pas d'effet.	
56'10"	Excit. du Gr. Spl. g. P. B., distance des bobines 0 cent., durée 9".			25,2	
57'15"			2	24,6	8
57'18"	Excit. du Gr. Spl. g. B. P., distance des bobines 0 cent., durée 15".			25,2	
59'30"		196	2	24	12
1 n	Excit. du Gr. Spl. g. B. P., distance des bobines 0 cent., durée 13".			24,5	
1 n 9'		112	7	17,6	30
1 n 9'50"	Excit. du Gr. Spl. g. B. P., distance des bobines 0 cent., durée 13".			19,5	
1 n 11'				17,9	
1 n 11'25"	Excit. du Gr. Spl. g. B. P., distance des bobines 4 cent., durée 16".			19	
1 n 13'		106	9	17,3	26
1 n 13'15"	Excit. du Gr. Spl. g. B. P., distance des bobines 6 cent., durée 20".			17,8	
1 n 15'				16,3	
1 n 16'30"		96	9	14,9	26
1 n 19'		78	10	12,9	23
1 n 19'26"	Excit. du Gr. Spl. g. B. P., distance des bobines 6 cent., durée 24".			14,4	
1 n 30'		72	10	11,7	18
1 n 30'36"	Excit. du Gr. Spl. g. B. P., distance des bobines 6 cent., durée 22".				
1 n 48'		110	5	10,4	16
1 n 48'50"	Excit. du Gr. Spl. g. B. P., distance des bobines 6 cent.			11,5	
1 n 50'		92	7	10,8	15
1 n 50'10"	Excit. du Gr. Spl. g. B. P., distance des bobines 6 cent., durée 19".			12,6	

### Action sur la circulation du sulfate d'hordénine ingéré.

J'ai complété l'étude des injections de sulfate d'hordénine dans la torrent circulatoire par quelques expériences d'ingestion. Dans ces cas je me suis proposé spécialement de déterminer l'effet de l'absorption intestinale et pour cette raison le sulfate d'hordénine a été donné sous forme de pilules kératinisées; on sait que le revêtement de kératine protège les substances médicamenteuses contre l'action du suc gastrique et ne s'oppose pas à leur absorption dans l'intestin. Chaque pilule renfermait soit 0,01 gr., soit 0,05 gr. de sulfate d'hordénine. La pression sanguine enregistrée avant l'administration de la substance a été prise ensuite d'heure en heure pendant 7 à 8 heures. Voici les expériences réalisées sur le chien.

#### Expérience XVI.

Chien roquet, âgé de 3 ans ♂, du poids de 5,880 kil. à jeun depuis 16 heures, on prend la pression dans l'artère fémorale droite sans l'anesthésier.

Cinq minutes après on le détache et on lui fait avaler deux pilules kératinisées qui renferment chacune 0,01 gr. de sulfate. on le remet ensuite dans sa cage. De la même façon et toujours sans anesthésie, on a pris quatre fois la pression dans la même artère et on a donné à deux reprises deux pilules. Pour la répartition de ces opérations par rapport au temps et pour les effets observés on consultera le tableau suivant. Le tracé de la pression sanguine présentait de grandes oscillations respiratoires et pour cette raison l'amplitude des oscillations cardiaques ne put être évalué par un seul chiffre car il subit des variations importantes.

Temps.	Injection.	Nombre de pulsations par minute.	Amplitude des pulsations en millimètres.	Pression sanguine en cent. de Hg.	Nombre de respirations par min.
0'		108	de 4 à 9	16	11
5'	2 pil. de 0,01 gr.				
2 h. 30'		140	de 10 à 14	15	12
2 h. 35'	2 pil. de 0,01 gr.				
4 h.		113	de 8 à 15	14	17
4 h 5'	2 pil. de 0,01 gr.				
6 h.		118	de 4 à 10	13,5	19
8 h.		128	de 4 à 8	15	16

Donné en ingestion à la dose de 0,01 gr. par kil. d'animal sous forme de pilules kératinisées et trois fois de suite à des intervalles assez grands, le sulfate d'hordénine n'a pas sur l'appareil circulatoire l'action qu'il produit lorsqu'il est



Fig. 39. Expérience XVI. — Effet de l'ingestion de sulfate d'hordénine sur la circulation sanguine. — Chien roquet ♂, 5,886 k., âgé de 3 ans, à jeun depuis 16 heures. La première partie de la figure est le tracé de la pression normale de l'artère fémorale droite. La partie moyenne a été recueillie 2 h. 30' plus tard, l'animal ayant absorbé deux pilules de sulfate d'hordénine de 0,01 gr. chaque. La dernière partie du tracé a été prise à la 4<sup>me</sup> heure, l'animal ayant encore absorbé deux nouvelles pilules. — Consulter le tableau récapitulatif de l'expérience.



Fig. 40. Expérience XVII. — Effet de l'ingestion de sulfate d'hordénine sur la circulation sanguine. — Mêmes indications que pour la fig. précédente. La première partie du tracé correspond à la sixième heure de l'expérience et la deuxième partie à la huitième heure. — Consulter le tableau récapitulatif de l'expérience.



injecté dans les veines. La pression sanguine ne se modifie pas sensiblement, le rythme des pulsations cardiaques varié peu et l'amplitude des contractions augmente peut-être légèrement.

### Expérience XVII.

Chien genre fox batard, 3,560 kil. ♂. âgé de 18 mois, a fait son dernier repas 15 heures avant l'expérience. On lui prend la pression dans l'artère fémorale droite et immédiatement après, on lui fait absorber 8 pilules kératinisées de 0,05 gr., soit en tout 0,40 gr. de sulfate d'hordénine. La pression a ensuite été prise de 2 heures en 2 heures, les résultats sont les suivants :

Temps	Ingestion par kil.	Nombre de pulsations par minute.	Amplitude des pulsations en millimètres.	Pression sanguine en cent. de Hg.	Nombre de respirations par minute.
0		160	5	16	23
5'	Sulfate 0,112 gr.				
1 h. 25'		170	7	16,6	24
2 h. 30'		186	7	17,4	26
4 h.		166	7	16,6	32
5 h.		186	6	16	24
6 h.		180	6	15	20
7 h.		190	6	15,6	24

L'ingestion de 0,112 gr. par kil. de sulfate d'hordénine sous forme de pilules kératinisées ne détermine pas de modifications très marquées de la pression sanguine et des pulsations cardiaques chez l'animal normal. Il ne faut pas oublier que l'animal n'étant pas anesthésié et que la crainte de se voir attaché pouvait provoquer chez lui les modifications que traduisent les chiffres ci-dessus.

Ni dans cette expérience, ni dans la précédente, je n'ai pu constater de symptômes de l'intoxication par l'hordénine.

J'ai encore pris quelques tracés de la pression sanguine après avoir fait ingérer à des chiens des doses plus considérables de sulfate d'hordénine, mais comme je n'avais pas à ma disposition suffisamment de pilules, j'ai eu recours à des solutions aqueuses que j'ai introduites dans l'estomac avec une sonde.

### Expérience XVIII.

Chien roquet ♂, 5,400 kil. âgé de 3 ans, à jeun depuis 48 heures; on prend le tracé de la pression sanguine dans l'artère fémorale droite puis on lui fait ingérer avec la sonde 5,40 gr. de sulfate d'hordénine en solution dans 50 c.c. d'eau, soit 1 gr. par kil. Maintenu verticalement il est pris de tremblement et de



Fig. 41. Expérience XVII. — Effet de l'ingestion de sulfate d'hordénine sur la circulation sanguine. — Chien genre fox  $\sigma^7$ , 3,560 kil., âgé de 18 mois, à jeun depuis 15 heures. La première partie de la figure est le tracé de la pression dans l'artère fémorale droite avant l'ingestion, immédiatement après on a fait ingérer à l'animal 0,112 gr. de sulfate d'hordénine par kil. Les tracés suivants ont été pris 1 h. 25' ; 2 h. 30' ; 4 h. ; 5 heures après le début de l'expérience.

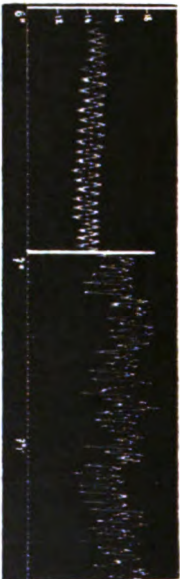


Fig. 42. Expérience XVII. — Effet de l'ingestion de sulfate d'hordénine sur la circulation sanguine. — Mêmes indications générales que pour la fig. précédente. La première partie de ce tracé a été recueillie 6 heures après le début de l'expérience et la deuxième partie après 7 heures. On consultera le tableau récapitulatif relatif à cette expérience.

nausées après 4 à 5 minutes, on lui prodigue des caresses et l'on cherche à retenir son attention.

Onze minutes après l'ingestion il tire la langue, se lèche les lèvres et sa pupille s'élargit, on lui comprime l'œsophage.

Deux minutes plus tard un effort de vomissement se produit mais la compression de l'œsophage empêche la régurgitation : les efforts de vomissement se produisent après deux minutes, ils sont encore arrêtés par la compression, il y a un peu de salivation et de larmolement.

Une heure après l'ingestion il n'a plus de nausées, on reprend le tracé de la pression et de même à chaque heure suivante.

Six heures quinze minutes après le début de l'expérience on cesse l'observation, l'animal ayant bu à ce moment rend peu après une petite quantité d'eau ; un peu plus tard, il s'est mis à manger et n'a plus rien présenté d'anormal.

Le tableau ci-dessous résume les principaux résultats fournis par les tracés.

Temps.	Ingestion par kil.	Nombre de pulsations par minute.	Amplitude des pulsations en millimètres.	Pression sanguine.
0		164	6	12,6
5'	Sulf. d'hordén. 1 gr.			
1 h.		170	4	13
2 h. 5'		212	2	14
2 h. 50'		214	2	16
4 h.		206	5	13
6 h. 15'		178	6	12

#### Expérience XIX.

Chien roquet noir ♂, 4,150 kil., âgé de 2 ans à jeun depuis 48 heures. On lui fait ingérer 3 gr. de sulfate d'hordénine par kil., soit en tout 12,50 gr. dans 100 c.c. d'eau ; préalablement on a pris un premier tracé de la pression sanguine dans l'artère fémorale gauche. Aussitôt après l'introduction du liquide on ligature l'œsophage un peu au dessous du larynx, une deuxième ligature est placée à quelques centimètres au dessous de la première. Les efforts de vomissement apparaissent cinq minutes après l'introduction du liquide dans l'estomac, l'animal tremble.

Trente minutes plus tard, on constate de nouveaux efforts de vomissement. On prend le tracé de la pression sanguine une heure et deux heures après l'ingestion. Aussitôt détaché après le dernier tracé, l'animal est pris d'attaques convulsives épileptiformes puis de paralysie des quatre membres, la sensibilité est conservée.

Cinq minutes après l'attaque, il est encore incapable de se tenir debout.

Deux minutes plus tard, il se tient quelques instants sur les pattes mais retombe bientôt, les extenseurs semblent surtout paralysés.

Dix huit minutes plus tard il se tient un court instant sur les pattes puis retombe.

Enfin 3 heures après l'ingestion au moment où on allait reprendre le tracé de la pression sanguine, l'artère fémorale se rompt et l'animal subit une forte hémorragie.

Sept minutes après il a une nouvelle attaque convulsive avec opistotonos, on prend à ce moment le tracé de la pression, la tension dans l'artère est très faible, la respiration cesse, puis le cœur s'arrête en dernier lieu.

Les résultats principaux fournis par le tracé sont réunis dans le tableau suivant :

Temps.	Ingestion par kil.	Nombre de pulsations par minute.	Amplitude des pulsations.	Pression sanguine.
0		139	5—8	14—15,2
10'	Sulf. d'hordén. 3 gr.			
1 h.		175	5	17,6—16
2 h.		210	4	19,2

CONCLUSION. — Le sulfate d'hordénine injecté dans le torrent sanguin détermine des modifications de la circulation qui se traduisent par une élévation de la pression sanguine avec changement dans le rythme et l'amplitude des pulsations. Si la quantité de substance injectée est faible 0,001 gr. par kil., l'élévation de la pression sanguine s'accompagne de ralentissement avec augmentation d'amplitude des pulsations; si la quantité de substance injectée est forte, soit au moins 0,010 gr. par kil., l'élévation de la pression sanguine s'accompagne d'accélération et de diminution d'amplitude des pulsations.

Le mécanisme du phénomène comporte l'intervention du système nerveux cardiaque; le bulbe commande le ralentissement et l'augmentation d'amplitude des pulsations, par l'intermédiaire du nerf pneumogastrique. Ces modifications du fonctionnement cardiaque compensent en partie l'effet vasoconstricteur qui suit l'injection d'hordénine. Quand le bulbe est supprimé, l'on obtient à la suite de l'injection d'hordénine, l'élévation de la pression sanguine, l'accélération des pulsations cardiaques et la diminution de leur amplitude. Les fortes doses qui donnent l'accélération cardiaque diminuent passagèrement l'excitabilité nerveuse et peuvent même supprimer l'action du pneumogastrique sur le cœur.

C'est pour cette raison que les doses supérieures à 0,01 gr. de sulfate d'hordénine par kil., produisent surtout l'élévation de la pression avec accélération cardiaque et diminution d'amplitude des pulsations.

L'ingestion du sulfate d'hordénine n'a pas une influence aussi notable sur la circulation sanguine; on observe dans ce cas surtout de l'accélération du rythme cardiaque avec élévation de la pression. Les doses de 0,01 gr.

à 0,11 gr. par kil., ingérées sous forme de pilules kératinisées ne donnent pas lieu à de très fortes réactions.

### ACTION SUR LE CŒUR ISOLÉ.

Après avoir étudié l'action du sulfate d'hordénine sur l'ensemble de l'appareil circulatoire, j'ai recherché si cette substance agissait sur le cœur complètement séparé de ses connexions nerveuses et vasculaires. J'ai exécuté trois séries d'expériences relatives à cette question, l'une sur le cœur enlevé de la poitrine et placé dans des solutions de sulfate d'hordénine; la deuxième sur le cœur isolé et disposé pour une circulation artificielle, enfin la troisième sur le cœur *in situ* chez des animaux privés de leur système nerveux.

#### I. — Expériences sur le cœur placé dans des solutions de sulfate d'hordénine.

C'est sur le cœur de la grenouille que cette recherche a été faite; la grenouille était préalablement décapitée, sa moelle détruite et la peau largement écartée de la région du cœur, puis le cœur mis à nu était enlevé avec des ciseaux bien propres, pendant qu'il était soulevé sans être comprimé avec des doigts bien lavés. Aussitôt détaché, le cœur était placé dans le liquide sulfaté; l'ensemble des opérations a toujours été réalisé en une ou deux minutes.

##### Expérience I.

Grenouille verte, 35 gr., ♀ décapitée, moelle épinière détruite, le cœur est enlevé et placé dans une solution à 5 p. 100 de sulfate d'hordénine. Le cœur ne donne que quelques pulsations et s'arrête aussitôt, un peu plus tard le muscle excité mécaniquement répondait par une contraction.

##### Expérience II.

Grenouille verte, 24 gr., ♂ décapitée, la moelle est détruite et le cœur est enlevé et placé dans une solution à 5 p. 100 de sulfate d'hordénine. Le cœur s'arrête après avoir donné deux ou trois battements. Les oreillettes restent excitables pendant quelques minutes ainsi que le ventricule.

##### Expérience III.

Grenouille verte, 36 gr., ♀ décapitée, moelle épinière détruite, le cœur est placé à la deuxième minute dans une solution à 4 p. 100 de sulfate d'hordénine. A la quatorzième minute le cœur s'arrête mais reste excitable pendant 5 à 6 minutes.

Temps.	Nature des opérations.	Nombre des pulsations par minute $t^{\circ} = 20^{\circ}$
0'	Décapit. et destr. du système nerveux.	
2'	Cœur mis dans la solution à 4 ‰.	
2'30''		42
4'		56
5'30''		54
8'		34
9'		28
11'		18
13'		14
14'		Arrêt du cœur.
17'		Répond à peine aux excitations mécaniques.
27'		Oreillettes inexcitables, le ventricule faiblement.

#### Expérience IV.

Grenouille verte, 24 gr., ♂ décapitée et moelle épinière détruite, le cœur est enlevé et placé dans une solution de sulfate d'hordénine à 2 p. 100. Le cœur cesse ses contractions rythmiques après 14 minutes, les oreillettes deviennent inexcitables, mais le ventricule reste encore faiblement excitable pendant vingt minutes.

Temps.	Nature des opérations.	Nombre des pulsations par minute $t^{\circ} = 20^{\circ}$ .
0'	Décapit. et destruct. du syst. nerveux.	
2'	Cœur placé dans la solution à 2 ‰.	
3'		36
6'		34
8'		30
9'		26
11'		24
13'		23
14'		0

#### Expérience V.

Grenouille verte, 25 gr., ♀ décapitée, moelle épinière détruite, le cœur est enlevé et placé dans une solution de sulfate d'hordénine à 2 p. 100. Le cœur

cesse ses contractions rythmiques après 18 minutes, mais reste encore excitable pendant quelques minutes aux chocs mécaniques.

Temps.	Nature des opérations.	Nombre des pulsations par minute $t^{\circ} = 20^{\circ}$ .
0'	Décapit. et destr. du syst. nerveux.	
2'	Cœur placé dans la solution à 2 ‰.	
3'		60
4'		52
6'		41
8'		36
10'		31
12'		30
14'		28
16'		20
18'		0

#### Expérience VI.

Grenouille verte, 18 gr. ♀, décapitée et moelle épinière détruite, le cœur est enlevé et placé en 1'30" dans une solution de sulfate d'hordénine à 2 p. 100, le cœur est inhibé et ne reprend pas ses battements rythmiques, à une excitation de l'oreillette ou du ventricule il répond par une seule contraction.

#### Expérience VII.

Grenouille verte, 22 gr. ♀, décapitée et moelle épinière détruite, le cœur est enlevé et placé dans une solution de sulfate d'hordénine à 2 p. 100. le cœur cesse ses contractions à la quinzième minute.

Temps.	Nature des opérations.	Nombre de pulsations par minute $t^{\circ} = 22^{\circ}$ .
0	Décapit. et destruct. du syst. nerveux.	
1'15"	Cœur mis dans le liquide à 2 ‰.	
2'		58
4'		50
6'		40
8'		32
10'		26
12'		24
14'		21
15'		0

**Expérience VIII.**

Grenouille verte, 26 gr. ♀, décapitée et moelle épinière détruite, le cœur est enlevé et placé dans une solution de sulfate d'hordénine à 1 p. 100; l'observation n'a pu être suivie que pendant 25 minutes.

Temps.	Nature des opérations.	Nombre de pulsations par minute t° = 22°
0	Décapit. et destruct. du syst. nerveux.	
2'	Cœur mis dans le liquide à 1 ‰.	
3'		30
4'30''		54
5'30''		62
11'		60
13'		56
19'		48
22'		32
25'		22

**Expérience IX.**

Grenouille verte, 26 gr. ♀, décapitée et moelle épinière détruite, le cœur est enlevé et placé dans une solution de sulfate d'hordénine à 0,5 p. 100; l'observation a dû être abandonnée après 48 minutes.

Temps.	Nature des opérations.	Nombre de pulsations par minute t° = 20°.
0	Destruction du système nerveux.	
1'	Cœur placé dans une solution à 0,5 ‰.	
2'		46
3'		48
8'		44
10'		42
13'		42
18'		34
23'		30
28'		26
33'		16
48'		10



**Expérience X.**

Grenouille verte, 22 gr. ♀, décapitée et moelle détruite ; le cœur enlevé est placé dans une solution de sulfate d'hordénine à 1 p. 1000.

Temps.	Nature des opérations.	Nombre de pulsations par minute $t^{\circ} = 20^{\circ}$ .
0	Destruction du système nerveux.	
2'	Cœur placé dans une solution à 1 ‰.	
4'		48
5'		58
8'		72
11'		70
13'		66
15'		64
17'		48
22'		30
24'		30
27'		28
32'		24
45'		24
54'		16

**Expérience XI.**

Grenouille verte, 26 gr. ♀, décapitée et moelle détruite, le cœur enlevé est placé dans une solution de sulfate d'hordénine à 0,5 p. 1000. Le ventricule cesse de battre après une heure, mais il se contracte quand on l'excite mécaniquement ; les oreillettes conservent leurs mouvements rythmiques.

Temps.	Nature des opérations.	Nombre de pulsations par minute $t^{\circ} = 20^{\circ}$ .	
		Ventricule	Oreillettes
0	Décapit. et destruct. du syst. nerveux.		
2'	Cœur placé dans la solution à 0,5 %.		
3'		62	
4'		62	
5'		60	
8'		54	
10'		46	
13'		44	
18'		32	
25'		28	
32'		22	
38'		16	
43'		14	
48'		12	
58'		10	
1 h. 6'		0	24
1 h. 6'30''		0	20
1 h. 7'		0	20

A la suite de ces expériences je rapporterai deux expériences faites avec de l'eau salée à 7 p. 1000 et dans des conditions de température, analogues aux précédentes. Ces expériences serviront de terme de comparaison.

#### Expérience XII.

Grenouille verte, 23 gr., ♀, décapitée, moelle épinière détruite: le cœur est placé dans l'eau salée, d'abord inhibé, il reprend peu à peu son rythme et quand il a atteint son maximum, le nombre de ses pulsations va ensuite en diminuant.

Temps.	Nature des opérations.	Nombre de pulsations par minute t° = 20°.
0	Décapit. et destruct. du syst. nerveux.	
1'15"	Cœur placé dans l'eau salée à 7 ‰.	
1'30"		19
3'30"		34
5'		42
7'		44
9'		43
11'		29
13'		22
15'		22
17'		23
19'		23
21'		24
23'		24
27'		25
32'		24
37'		15
39'		14
42'		12
48'		12
55'		11
57'		10

**Expérience VIII.**

Grenouille verte, 27 gr., ♀. décapitée, moelle épinière détruite, le cœur est placé dans l'eau salée à 7 p. 1000. Les pulsations dont le nombre a diminué après la section, reprennent bientôt leur rythme.

Temps.	Nature des opérations.	Nombre de pulsations par minute $t_0 = 24^{\circ}$ .	
		Ventricule	Oreillettes
0	Décapit. et destruct. du syst. nerveux.		
2' 30"	Cœur placé dans l'eau salée à 7 p. ‰.		
3'		71	
5'		78	
7'		75	
9'		72	
11'		70	
13'		69	
15'		67	
17'		65	
19'		50 irrégulier	
21'		38	
23'		21	
25'		7	44
28'		0	40
30'		0	40
32'		0	40
34'		0	40
41'		0	38
49'		0	40
1 h.		0	36
1 h. 26'		20	
1 h. 30'		24	
1 h. 58'		13	
2 h. 28'		19	

En résumé, de ces expériences il résulte que le sulfate d'hordénine agit sur le muscle cardiaque isolé; en solution suffisamment concentrée, il raccourcit la durée de la survie du cœur séparé de l'organisme. Les solutions à 4 ou 5 p. ‰ suppriment assez rapidement les contractions spontanées, par contre des solutions plus faibles 0,5 ou 1 p. ‰ ne modifient pas sensiblement la survie du cœur.

## II. — Expériences sur le cœur isolé, disposé pour une circulation artificielle.

C'est encore avec le cœur de la grenouille que cette étude a été faite. La grenouille était décapitée, son système nerveux détruit et des canules disposées comme il est nécessaire pour réaliser une circulation avec l'appareil que j'ai antérieurement décrit (1). Après avoir obtenu un fonctionnement régulier du cœur isolé et une inscription normale de ses changements de volume et de son débit, j'ajoutais au liquide de circulation une certaine quantité de sulfate d'hordénine.

### Expérience XIV.

Grenouille, 61 gr., ♂, système nerveux détruit, le cœur est isolé et disposé sur l'appareil à circulation artificielle. Le liquide de circulation est le liquide de Locke dilué avec 30 p. 100 d'eau distillée. La hauteur d'écoulement du liquide au-dessus de l'orifice veineux est de 2,5 c.c. et de 9 centimètres au-dessus de l'orifice de la canule aortique.

---

(1) C. R. *Soc. de Biol.*, t. LVII, p. 86; 9 juillet 1904.

Temps.	Liquide instillé.	Nombre de pulsations par minute.	Amplitude des pulsations.	Débit en gouttes par minute.	
0	De sulf. d'hordénine dans le mélange.	34	4	34	
1'					
1'-2'		33	4	34	
2'-3'		32	3,5	27	
3'-4'		32	2,5	14	
5'		34	2	9	
6'		36	1,7	7	
7'		35	»	5	
8'		34	»	4	
9'		34	»	3	
10'			»	3	
11'		34	»	4	
12'		34	»	4	
13'		34	»	3	
14'		33	»	6	
15'		31	»	5	
16'		32	»	4	
17'		32	»	3	
18'		32	»	2	
19'		33	»	2	
20'				1,5	1
21'		33		1,5	1
22'		33		1,5	0
23'		32		1,8	1
24'		33		2	2
25'				2	4
26'		32		2,25	6
27'		32		2,5	9
28'		31		2,5	8
29'	31		2,5	7	

Le nombre de pulsations qui est donné par l'inscription des changements de volume n'indique pas une modification très sensible après l'action du sulfate

d'hordénine, cela tient à ce que l'on enregistre à la fois les changements de volume des oreillettes et du ventricule. L'amplitude des pulsations diminue rapidement sous l'influence de la substance et le débit devient très restreint. En même temps que ces phénomènes s'enregistrent, on peut constater que le ventricule est plus distendu et que ses systoles sont très incomplètes.

#### Expérience XV.

Grenouille verte, 25 gr., ♀. Système nerveux détruit, le cœur est préparé et fixé à l'appareil de circulation artificielle. La circulation se fait régulièrement et dure depuis plus de trois heures, quand on ajoute au liquide de circulation une solution concentrée de sulfate d'hordénine qui fait dans le mélange une proportion de 1 p. 100.

Le nombre de pulsations était très régulièrement de 42 par minutes, l'amplitude de 2 et le débit de 21 à 22 gouttes par minute. Aussitôt que le liquide sulfaté est arrivé au contact du muscle, on voit celui-ci diminuer l'énergie de ses pulsations, il se laisse distendre et n'exécute plus que 18 pulsations inefficaces qui ne font plus circuler de liquide. On voit nettement sur le tracé ces phénomènes s'indiquer; le niveau général de la courbe des changements de volume s'élève, l'amplitude des ondulations diminue, et sur la ligne de l'écoulement plus aucune goutte ne vient s'inscrire.

Il serait utile de suivre plus complètement l'action du sulfate d'hordénine sur le cœur disposé pour une circulation artificielle, mais dès maintenant nous pouvons retenir ce résultat : Le sulfate d'hordénine diminue la tonicité de la fibre musculaire, le ventricule soumis à l'action du sulfate d'hordénine se laisse facilement distendre par la pression du liquide de circulation, il y a tendance à l'arrêt diastolique et la circulation se trouve fortement diminuée.

### III. -- Expériences sur le cœur " in situ " d'animaux privés de leur système nerveux.

Cette troisième série d'expériences a été réalisée sur la grenouille. La moelle épinière, le bulbe et le cerveau étaient détruits, puis le cœur était disposé pour prendre le graphique de ses contractions avec la pince cardiaque. La veine médiane était isolée et dans sa lumière était introduite l'aiguille d'une seringue convenablement placée pour faire au moment désiré l'injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine. Autant qu'il était possible la peau de la grenouille était protégée contre la dessiccation par de la ouate humide.

#### Expérience XVI.

Grenouille verte. 27 gr., ♀. la moelle épinière, le bulbe et le cerveau sont détruits; cette grenouille était depuis 15 heures dans la pièce à 19 degrés, l'expérience a été faite à cette température; on a d'abord faite une injection intra-veineuse de 0,25 c.c. d'eau salée pour s'assurer que la quantité de liquide injecté ne modifiait pas le rythme du cœur.

Temps.	Injection par kil.	Nombre de pulsations par minute.	Amplitude des pulsations.
0	Destruct. du syst. nerveux.		
43'-44'		46	11
45'	Inject. de 0,25 c.c. eau salée.		
45'-46'		47	11
48'		47	12
48'-49'	Injection de 0,125 c.c., soit 0,185 gr. par kil.		
49'-50'		37	13,12
51'-52'		35	11,5
1 h. 1'-1 h. 2'		40	10
1 h. 2'	Injection de 0,25 c., soit 0,37 gr. par kil.		
1 h. 2'10''		arrêt du cœur	
1 h. 26'-1 h. 27'		oreillette seule	18
1 h. 31'-1 h. 32'		ventricule	19
1 h. 32'-1 h. 33'			21
1 h. 33'-1 h. 34'			29
1 h. 45'-1 h. 46'			33
1 h. 56'-1 h. 57'			34
2 h. 8'-2 h. 9'			33

Le volume du liquide injecté n'influence pas le rythme cardiaque, mais une injection de 0,185 gr. par kil. de sulfate d'hordénine ralentit notablement le rythme des pulsations. Une dose de 0,37 gr. par kil. détermine rapidement l'arrêt du ventricule et des oreillettes; le cœur est en état diastolique, l'oreillette reprend ensuite la première son fonctionnement, ses pulsations d'abord très faibles et peu fréquentes augmentent progressivement d'intensité et de rapidité, puis le ventricule se remet à battre faiblement et lentement au début et ensuite avec de plus en plus d'intensité et de fréquence jusqu'au rétablissement de l'état primitif. — Dans cette expérience, 24 minutes après la dernière injection, les oreillettes étaient seules revenues et ne donnaient que 18 pulsations par minute. A mesure que le ventricule se restaure on voit l'oreillette diminuer son fonctionnement qui dépasse souvent l'activité normale.

#### Expérience XVII.

Grenouille verte, 35 gr., ♀; on lui détruit le système nerveux et on dispose son cœur pour obtenir le tracé cardiographique; une aiguille est fixée dans la veine médiane pour faire les injections.



Temps.	Injection par kil.	Nombre de pulsations par minute.	Amplitude des pulsations.
0	Destruct. du syst. nerveux.		
46' 47'		23	8,5
48'	Inj. de 0,33 c.c. eau salée.		
48'-49'		23	
53'-54'		27	
55'	Injection de 0,34 gr. per kil., soit 0,33 c.c.		
55'10'		Arrêt en diastole.	
1 h 42'		Quelques rares pulsat.	
1 h. 50'-1 h. 55'		1 pulsat. pr <sup>e</sup> 2de l'oreill.	(1)
1 h. 50'		3	4
2 h.		1 puls. du ventr. pour 2 de l'oreillette.	
2 h. 5'		10	13
2 h. 10'		12	15
2 h. 14'		26	15
2 h. 16'		27	14-16
2 h. 25'		29	14-16
1 h. 45'		30	9
2 h 47'		29	
2 h. 50'		28	9
2 h. 53'		28	9
3 h. 4'		28	9

L'injection de sulfate d'hordénine a donné lieu au même phénomène que celui déjà noté dans l'expérience précédente. Il s'est produit un arrêt diastolique prolongé; les oreillettes ont repris les premières leur fonction et ce n'est que plus tard, environ 1 heure après l'injection, que le ventricule a recommencé à battre. Les pulsations d'abord très faibles, ont repris peu à peu leur intensité normale avec le rythme qui existait avant l'injection.

#### Expérience XVIII.

Grenouille verte, 23 gr., ♀; destruction de la moelle épinière du bulbe et du cerveau, la préparation de l'expérience est faite comme ci-dessus.

(1) De 1 h. 50 à 2 h. 47 la position des cuillerons ayant été modifiée, les chiffres de l'amplitude ne sont plus comparable à ceux du début et à ceux de la fin de l'expérience.

Temps.	Injection par kil.	Nombre de pulsations par minute.	Amplitude des pulsations.
0	Destr. du système nerveux.		
37'-38'		42	9
39'-40'	Injection de 0,5 gr. par kil., soit 0,25 c. c.		
40'-41'		Arrêt diastolique.	
42'-43'		24	16
45'-46'		24	15
52'-53'		30	10
1 h.-1 h. 1'		36	9
1 h. 10'		40	8
1 h. 40'		41	8

Dans cette dernière expérience le cœur a été quelque peu excité pendant son arrêt diastolique, aussi est-ce probablement à cette cause qu'il faut attribuer la moindre durée de l'arrêt du ventricule.

Ainsi après la destruction du système nerveux central, le sulfate d'hordénine a une action encore très marquée sur l'appareil circulatoire; nous voyons le cœur se ralentir sous l'influence de faibles doses, et suspendre complètement son fonctionnement sous l'influence de fortes doses. L'oreillette se montre la partie la plus résistante du cœur. C'est elle qui la première reprend son fonctionnement et qui invite le ventricule à repartir. Elle est l'*ultimatum moriens* dans l'intoxication croissante comme elle est le *primum movens* quand se produit la désintoxication.

CONCLUSIONS. — Ces trois séries d'expériences mettent également en évidence l'action du sulfate d'hordénine sur le cœur, et la faible toxicité de ce corps pour le cœur.

Les expériences sur le cœur en circulation artificielle et celles sur le cœur *in situ* après destruction du système nerveux aboutissent au même résultat : Quand le cœur est impressionné par le sulfate d'hordénine, il perd de sa résistance, il se laisse distancer par la pression du liquide de circulation, son état diastolique s'accroît et quand l'intoxication devient marquée, c'est l'arrêt diastolique qui se produit. L'arrêt diastolique peut ne pas être définitif et quand l'appareil vasculaire est conservé, le retour *ad integrum* du cœur est possible.

Les expériences sur le cœur plongé dans la solution de sulfate montrent également l'influence du sulfate d'hordénine; mais ici l'organe

qui s'affaiblit, se rétracte, n'ayant pas à lutter contre la résistance d'une pression intérieure. La différence apparente tient uniquement à l'état de vacuité de l'organe.

## VI. ACTION SUR LA RESPIRATION.

Je ne m'arrêterai pas longtemps à cette étude qui se trouve en partie déjà faite, grâce aux tracés de la pression sanguine qui permettent d'apprécier les modifications respiratoires consécutives aux injections de sulfate d'hordénine. Toutefois je donnerai encore quelques tracés de la respiration recueillis en employant une méthode préconisée par TISSOT. Cette méthode, comme l'on sait, consiste à introduire dans la trachée une petite aiguille creuse que l'on met en relation avec un tambour inscripteur de Marey. Chez le chien ce procédé est facile à appliquer et donne de bons résultats, mais chez le lapin son emploi demande plus de soins. Il faut tout particulièrement éviter le contact de la paroi avec la pointe de l'aiguille et cela n'est pas toujours simple, car l'organe est de petite dimension et aussitôt que la pointe de l'aiguille arrive au contact, l'humidité de la muqueuse obstrue la lumière de l'aiguille et l'inscription ne se fait plus.

Les troubles respiratoires sont parmi les premiers symptômes que provoque l'injection de sulfate d'hordénine et ils sont aussi habituellement la cause de la mort rapide. A l'ouverture du thorax d'un animal qui vient de succomber et qui ne présente plus aucun mouvement, on constate en effet que le cœur continue à battre. Chez les animaux anesthésiés comme chez les animaux normaux les troubles respiratoires sont constants après l'injection d'une certaine dose de sulfate d'hordénine. Les tracés de la pression sanguine comme ceux de la respiration, montrent qu'il se produit plusieurs modifications successives du rythme respiratoire.

Chez les animaux chloralosés qui ont servi à ces recherches on observe d'abord une courte phase d'accélération respiratoire suivie bientôt d'une phase assez longue d'apnée pendant laquelle le cœur exécute des mouvements d'une amplitude souvent considérable. (Voir les figures de l'expérience III, chapitre de la circulation.)

La section des deux nerfs pneumogastriques ne supprime pas les troubles respiratoires consécutifs à l'injection de sulfate d'hordénine. Nous voyons, par exemple, sur les tracés de l'expérience V la respiration s'accélérer au moment de l'injection et se ralentir un peu après, alors que les contractions cardiaques augmentent beaucoup d'amplitude. Les troubles respiratoires sont encore particulièrement marqués quand le sulfate d'hordénine est introduit dans le liquide céphalo-rachidien au niveau du bulbe, comme dans l'expérience que j'ai rapportée.

## Expérience I.

Lapin albinos ♂, 2,100 kil. non anesthésié, fixé sur la table à expérience; on prend le tracé de la respiration à l'aide d'une courte aiguille introduite dans la trachée. On injecte à quatre reprises 0,01 gr. de sulfate d'hordénine par kil. dans la veine marginale de l'oreille. A la fin de l'expérience, une injection de 0,025 gr. par kil. a été encore pratiquée.

Temps.	Injection par kil.	Nombre de respirations par minute.	Amplitude des respirations.	
0		145	20	
0'-34''	Sulfate 0,010 gr.	Phase d'agitation.		
de 34'' à 2'				
de 2' à 3'			42	25
de 3' à 4'			55	de 20 à 23
de 4' à 5'		53	"	
de 8' à 9'		78	On change le réglage.	
9'-20''	Sulfate 0,010 gr.		7	
de 9' à 10'				
de 10' à 11'		72	8	
de 12' à 13'		90	6	
de 15' à 16'		118	de 4,5 à 5,5	
16'-10''	Sulfate 0,010 gr.			
de 16'-30'' à 17'		38	8,5	
de 18' à 19'		118	5	
de 19' à 20'		125	"	
de 46' à 47'		144	4,2	
48'	Sulfate 0,010 gr.			
de 49' à 50'		88	11 à 12	
de 58' à 59'		134	3	
59'-8''		Sulfate 0,025 gr.		
de 59'-30'' à 60'	40		12	
de 1 h. 2' à 1 h. 3'	122		5	

Ce tableau donne rassemblés les résultats de l'expérience et montre bien la phase de ralentissement du rythme respiratoire consécutive à chaque injection.



Fig 43 et 44. Expérience II. — Effet d'une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine sur la respiration. — Chien roquet  $\varnothing$ , 4,970 kil., âgé de 2 ans, à jeûn depuis 24 heures; anesthésié une demi-heure avant l'expérience. Le rythme respiratoire est assez rapide ce qui s'observe chez certains chiens chloralisés. En In. on injecte 0,010 gr. de sulfate par kil., après une très courte pose la respiration s'accélère et devient plus profonde, elle se ralentit ensuite d'une façon marquée et devient plus superficielle. Sur la seconde ligne de ce tracé on voit les mouvements respiratoires reprendre peu à peu le rythme et l'amplitude qu'ils avaient avant l'injection d'hordénine



Fig. 45. Expérience II. — Effet d'une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine sur la respiration. — Mêmes indications générales que pour la fig. précédente. En In. on a injecté 0,100 gr. de sulfate par kil. Après une courte phase d'arrêt respiratoire on voit le rythme devenir très accéléré, puis la respiration se ralentit A la fin de ce tracé se produisent de grandes oscillations qui tiennent à des efforts de vomissements; un peu plus tard la respiration a repris son rythme primitif. On consultera le tableau récapitulatif de cette expérience.

**Expérience II.**

Chien roquet ♀, 4,970 kil., âgé de 2 ans, à jeun depuis 24 heures, reçoit en injection intra-veineuse 0,10 gr. de chloralose par kil. une demi-heure avant le début de l'expérience. Le tracé de la respiration est obtenu en se servant d'une grosse aiguille de seringue de Pravaz piquée dans la trachée. La solution de sulfate d'hordénine est faite au dixième avec de l'eau distillée et les injections sont poussées dans la veine saphène gauche. Une première injection de 0,010 gr. par kil. donne de l'accélération respiratoire puis du ralentissement, peu à peu la respiration reprend son rythme normal. Une deuxième injection de 0,100 gr. par kil. poussée lentement, donne lieu à la même série de phénomènes mais bientôt à la suite d'efforts de vomissements la lumière de l'aiguille s'obstrue et le tracé est interrompu ; on note alors la production d'une salivation marquée et d'un larmolement avec écoulement des larmes au dehors. Le tableau suivant permet d'apprécier l'ensemble des phénomènes.

Temps.	Injection par kil.	Nombre de respirations par minute.	Amplitude des respirations
de 0' à 30''	Sulfate 0,010 gr.	32	6
46''			
de 50'' à 1' 20''		74	19 à 10
de 1' 30'' à 2' 30''		9	5 à 6
de 2' 30'' à 3' 30''		10	
de 3' 30'' à 4' 30''		27	
de 4' 30'' à 5' 30''		37	2 à 2,5
de 8' à 9'		38	4
de 10' à 11'		40	5
de 12' à 13'		40	5
de 14' à 14' 30''	Sulfate 0,100 gr.	38	6
de 14' 30'' à 15'			
de 14' 46'' à 15' 16''		78	10 à 7
de 15' 30'' à 16'		6	14 à 17
de 16' à 17'		13	20
de 17' à 18'		Efforts de vonnissem <sup>ts</sup> .	Très grande amplitude.
de 27' à 28'		35	

**Expérience III.**

Chien roquet ♀, 5,070 kil., âgé de 18 mois, chloralosé une demi-heure avant le début de l'expérience. On prend le tracé de la respiration avec une grosse aiguille de Pravaz piquée dans la trachée et reliée par un tube de caoutchouc à



Fig. 46. Expérience III — Effet d'une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine sur la respiration. — Chien roquet  $\varphi$ , 5,070 kil. âgé de 18 mois, chloralose une demi-heure avant le début de l'expérience. La respiration a le type périodique, ce qui s'observe assez souvent chez les chiens chloraloses. En In. on injecte 0,010 gr. de sulfate par kil.; la respiration s'accélère, puis se ralentit ensuite, l'amplitude des mouvements devient plus faible. Le tracé des mouvements accélérés est inexact parce que à la descente, le levier inscripteur s'est trouvé limité dans sa course.



Fig. 47. Expérience III. — Modifications du rythme respiratoire après une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine. — Mêmes indications générales que pour la fig. précédente. Sur ces deux lignes de tracé on voit les mouvements reprendre de l'amplitude et devenir plus fréquents.



Fig. 48. Expérience III. — Effet d'une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine sur la respiration. — Mêmes indications générales que pour la fig. précédente. En In. une nouvelle injection de 0,010 gr. de sulfate par kil. donne lieu aux mêmes modifications respiratoires que celles déjà observées après la première injection.



Fig. 49. Expérience III. — Modification du rythme respiratoire après une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine. — Mêmes indications générales que pour la fig. précédente. Sur ce tracé on voit les mouvements respiratoires reprendre peu à peu le rythme et l'amplitude qu'ils avaient avant l'injection d'hordénine. — On consultera le tableau récapitulatif de cette expérience.



un tambour inscripteur de Marey. La solution de sulfate d'hordénine est faite avec de l'eau distillée et est injectée dans la veine saphène. A deux reprises une injection de 0,010 gr. de sulfate par kil. détermine une accélération respiratoire suivie d'une phase de ralentissement. Le tableau récapitulatif suivant, de même que les tracés, met bien en évidence la suite des réactions provoquées par le sulfate d'hordénine.

Temps.	Injection par kil.	Nombre de respirations par minute.	Amplitude des respirations.
de 0 à 1'	Sulfate 0,010 gr.	6	de 17 à 25
1' 18"			
de 1' 34" à 2' 4"		40	
de 3' à 4'		4	de 9 à 12
de 6' à 7'		4	de 13 à 14
de 9' à 10'		6	de 17 à 18
de 11' à 12'		6	19
de 15' à 16'		7	de 12 à 20
de 17' à 18'		6	de 17 à 22
18' 22"		Sulfate 0,010 gr.	
de 18' 42" à 19' 12"		46	9
de 20' à 21'		2	12
de 25' à 26'		6	de 17 à 20
de 28' à 29'		6	de 17 à 22

### Influence de la respiration artificielle au cours de l'intoxication.

Les accidents respiratoires provoqués par le sulfate d'hordénine et la persistance des contractions cardiaques après la cessation de la respiration, m'ont conduit à rechercher l'influence de la respiration artificielle chez les animaux qui ont reçu une dose mortelle de sulfate d'hordénine. J'ai fait quelques expériences sur le lapin et le résultat est de la plus grande netteté.

#### Expérience IV.

Lapin gris, 2,250 kil., ♂, on lui fait préalablement la trachéotomie, puis on lui injecte dans une veine marginale de l'oreille 0,30 gr. par kil. de sulfate d'hordénine, soit 0,67 gr. dans 8 c.c. d'eau distillée. L'animal s'agite au cours de l'injection, qui est cependant poussée assez rapidement; aussitôt détaché il est pris d'une attaque convulsive, ses membres antérieurs sont paralysés.

Une minute après l'injection se produit une nouvelle attaque clonique et tonique, on fait alors la respiration artificielle.

Après trois minutes on cesse la respiration artificielle, l'animal respire seul. Une minute après il se redresse sur les pattes, il est cependant très chancelant et ses pattes antérieures s'écartent encore latéralement.

Dix minutes plus tard les pattes antérieures s'écartent encore, mais dix-huit minutes encore plus tard il se met à marcher régulièrement, on lui enlève alors la canule et on lui suture la trachée.

Deux heures après l'expérience ce lapin s'est remis à manger et n'a plus rien présenté d'anormal les jours suivants.

#### Expérience V.

Lapin gris blanc, 1730 gr. ♂, après avoir subi la trachéotomie, on lui injecte dans une veine de l'oreille 0,35 gr. par kil. de sulfate d'hordénine; déjà l'agitation et les convulsions se produisent au cours de l'injection.

Deux minutes après il se produit une attaque convulsive clonique et tonique avec opistotonos, on fait la respiration artificielle. On cesse la respiration dix minutes après l'injection. Deux minutes plus tard il se produit une nouvelle attaque convulsive clonique et tonique avec opistotonos; on reprend aussitôt la respiration artificielle que l'on prolonge pendant trois minutes. La canule est ensuite enlevée, la trachée suturée et l'animal qui a encore de la parésie des membres antérieurs se remet peu à peu.

Il se met à manger deux heures après l'expérience et ne présente plus rien de spécial dans la suite.

#### Expérience VI.

Un lapin gris de 1930 gr. ♂, qui n'avait pas subi la trachéotomie et qui a reçu la même dose de sulfate d'hordénine, soit 0,35 gr. par kil., est mort environ trois minutes après l'injection.

Si l'on se reporte au tableau de la toxicité du sulfate d'hordénine en injection intra-veineuse pour le lapin on voit que les doses que nous avons injectées à ces trois derniers lapins sont des doses mortelles. Il est donc bien certain que les deux animaux qui ont survécu doivent leur survie à la respiration artificielle.

CONCLUSIONS. — Le sulfate d'hordénine injecté dans le sang provoque très rapidement des troubles respiratoires qui sont d'origine centrale. Après une courte phase d'accélération du rythme respiratoire, c'est une phase de ralentissement plus ou moins prolongée qui se produit et ce n'est que lentement et progressivement que le rythme normal se rétablit. Quand on a injecté une dose mortelle de sulfate d'hordénine, soit dans les veines, soit sous la peau, aux troubles respiratoires indiqués succèdent à brève échéance une phase de respirations agoniques et la mort arrive par arrêt de la respiration.

Si l'on pratique la respiration artificielle aux animaux fortement intoxiqués, on peut prolonger leur existence et même leur permettre de se rétablir complètement. Le cœur continue à battre rythmiquement chez les animaux intoxiqués qui ont cessé de respirer.

L'introduction du sulfate d'hordénine dans le liquide céphalo-rachidien détermine des troubles respiratoires très marqués.

## VII. ACTION SUR LES SÉCRÉTIONS.

L'action du sulfate d'hordénine doit être étudiée sur les sécrétions continues et sur les sécrétions intermittentes. Sur les sécrétions continues, j'ai recherché si elle pouvait être mise en évidence par une augmentation ou une diminution de leur valeur et sur les sécrétions intermittentes si elle pouvait être indiquée par l'apparition de l'écoulement ou par une modification de l'excitabilité des nerfs sécréteurs.

J'ai étudié l'action de l'hordénine d'une part, sur la sécrétion biliaire et sur la sécrétion urinaire et d'autre part, sur la sécrétion salivaire et pancréatique. Dans tous les cas, j'ai enregistré les sécrétions à l'aide du rhéographe, ce qui m'a permis de suivre plus exactement toutes les modifications produites au cours des expériences. Pour ne pas surcharger de figures ce mémoire, je ne reproduirai pas ici les graphiques et je me bornerai à résumer à l'aide de quelques chiffres les résultats principaux.

Comme dans les expériences rapportées jusqu'ici, les animaux ont été anesthésiés avec le chloralose injecté dans les veines.

## I. Action sur la sécrétion biliaire

## Expérience I.

Chien roquet, 6 kil. ♂ jeune à jeun depuis 24 heures, anesthésié par une injection intra-veineuse de 0,10 gr. de chloralose par kil. au moment de pratiquer le fistule du canal cholédoque on lui fait respirer quelques bouffées de chloroforme. La canule est placée dans le cholédoque et l'on ne lie pas le canal cystique. On enregistre l'écoulement de la bile qui est assez abondant au début, soit une vingtaine de gouttes par minute. Peu à peu l'écoulement diminue et l'on constate ensuite que des injections successives de 0,005 gr., de 0,010 gr., de 0,05 gr. et de 0,100 gr. de sulfate d'hordénine par kil. ne suppriment pas l'écoulement de la bile. Des efforts de vomissements se produisent après l'injection de 0,05 gr. de sulfate et sous cette influence la bile s'écoule un peu plus activement pendant quelques instants. Au cours de cette expérience on a constaté également une légère salivation. — A la fin de l'expérience on remarque que l'intestin ne se contracte pas après avoir été étalé au dehors, l'excitation électrique des nerfs mésentériques n'est suivie d'aucun effet. L'excitation mécanique donne lieu à une constriction annulaire qui se produit lentement et qui persiste un certain temps. Une injection de 0,008 gr. de pilocarpine fait pâlir l'intestin qui était rouge; le cœur se ralentit beaucoup et l'intestin reste immobile sauf en un point localisé. Cinq minutes après, la respiration reprend, le cœur bat un peu plus énergiquement, l'intestin se recoloré mais reste toujours immobile. La salivation est alors abondante et la bile coule assez activement. — On pique le bulbe, ce qui ne fait point contracter l'intestin, sauf en un point et très légèrement.

## Expérience II.

Chien caniche noir ♂, 13,200 kil. vieux. a mangé 12 heures avant l'expérience on lui fait une injection intra-veineuse de 0,10 gr. par kil. de chloralose.

Vingt-trois minutes après, on lui ouvre l'abdomen et en 12 minutes on dispose une canule dans le canal de Wirsung après avoir lié le canal accessoire.

Dix minutes après, on essaye pendant vingt minutes avec six injections de sécrétine (la première de 1/4 de cent. cube et les autres de 1/2 cent. cube) de provoquer l'écoulement pancréatique. N'ayant obtenu que quelques gouttes de suc on déplace la canule et n'obtenant pas meilleur résultat on renonce à l'écoulement pancréatique et on fait une fistule du cholédoque.

Après avoir obtenu un effet de sécrétion avec une injection de 1,5 c.c. de sécrétine, on enregistre l'écoulement provoqué par 2 c.c. de sécrétine; on injecte ensuite 0,01 gr. par kil., soit en tout 0,13 gr. de sulfate d'hordénine dans 5 c.c. d'eau. L'injection est suivie de polypnée, d'augmentation de l'amplitude des mouvements respiratoires et un écoulement abondant et passager de bile a lieu. Cette augmentation d'écoulement tient vraisemblablement, à une action sur la vésicule biliaire dont le canal n'a pas été lié; l'effet de la sécrétine se manifeste encore après cette injection de sulfate. On fait une deuxième injection de sulfate qui est suivie d'une diminution d'action de la sécrétine.

On consultera le tableau suivant pour plus de renseignements.

Temps.	Indications des opérations et des injections.	Quantité de bile écoulee.
0	Injection de 0,10 gr., de chloralose par kil.	
de 23' à 35'	Fistule pancréatique.	
de 45' à 1 h. 10'	Injections de sécrétine.	
1 h. 35'	Fistule du cholédoque.	
1 h. 39'	Injection de 1,5 c.c. de sécrétine.	
1 h. 46'		32 gouttes en 5' 30"
1 h. 51' 30"	Injection de 2 c.c. de sécrétine.	
1 h. 51' 30"		34 " " 5' 30"
1 h. 57'	Injection de 0,01 gr. de sulfate d'hordénine p. kil.	
1 h. 57'		38 " " 40"
1 h. 57' 40"		16 " " 4'
2 h. 1' 40"	Injection de 2 c.c. de sécrétine.	
2 h. 1' 40"		23 " " 5' 30"
2 h. 7'	Injection de 4 c.c. de sécrétine.	
2 h. 7'		51 " " 4' 30"
2 h. 12' 30"	Injection de 0,01 gr. de sulfate d'hordénine p. kil.	
2 h. 12' 30"		20 " " 15"
2 h. 12' 50"		20 " " 4' 40'
2 h. 18'	Injection de 4 c.c. de sécrétine.	
2 h. 18'		11 " " 5' 30"
2 h. 23' 30"	Injection de 4 c.c. de sécrétine.	
2 h. 23' 30"		35 " " 5' 30"

En résumé, dans cette expérience le sulfate d'hordénine a provoqué un écoulement rapide et passager de la bile en même temps que se produisaient des troubles respiratoires importants. Il semble que la sécrétion ait été moins active pendant un certain temps après l'injection de sulfate d'hordénine.

## II. Action sur la sécrétion rénale.

### Expérience III.

Chien roquet, 4,120 kil. ♂, âgé de 18 mois, on lui fait un injection intraveineuse de 0,60 gr. de chloralose dans 50 c.c. d'eau salée, puis on lui fait la laparotomie et on lui introduit une sonde dans chaque urètre. L'écoulement urinaire tardant à se produire, on fait trois injections d'eau salée dans la veine saphène. Aussitôt que l'urine se met à couler on enregistre cet écoulement. D'après l'inscription de l'écoulement on a dressé le tableau suivant qui donne l'ensemble des résultats. Il n'y a que le rein droit qui ait fonctionné pendant l'expérience; de la canule placée dans l'urètre gauche, on n'a pu recueillir aucune sécrétion. L'expérience s'étant prolongée deux heures environ on a évité le refroidissement de l'animal en l'entourant de bouteilles d'eau chaude et de couvertures. Les injections de sulfate d'hordénine ont été faites dans la veine saphène.

Temps.	Nature et quantité des injections.	Nombre de gouttes par minute.
0	Chloralose 0,145 gr. par kil.	
21'	Eau salée 9 p. ‰ 50 c.c.	
36'	Eau salée 9 p. ‰ 100 c.c.	
58'	Eau salée 9 p. ‰ 100 c.c.	
1 h. 3'-1 h. 4'		9
1 h. 4'-1 h. 5'		9
1 h. 5'-1 h. 6'		8
1 h. 5'-1 h. 7'		7
1 h. 8'-1 h. 9'		8
1 h. 8' 10''	Sulfate d'hordénine 0,001 gr. par kil.	
1 h. 9'-1 h. 10'		7
1 h. 10'-1 h. 11'		9
1 h. 13'-1 h. 14'		9
1 h. 14'-1 h. 15'		8
1 h. 15'-1 h. 16'		8
1 h. 16'-1 h. 17'		7
1 h. 17'-1 h. 18'		8

Temps.	Nature et quantité des injections.	Nombre de gouttes par minute.
1 h. 18'	Sulfate d'hordénine 0,01 gr. par kil.	
1 h. 18'-1 h. 19'		1
1 h. 19'-1 h. 20'		1
1 h. 20'-1 h. 21'		0
1 h. 21'-1 h. 22'		0
1 h. 22'-1 h. 23'		0
1 h. 23'-1 h. 24'		1
1 h. 24'-1 h. 25'		6
1 h. 25'-1 h. 26'		10
1 h. 26'-1 h. 27'		10
1 h. 27'-1 h. 28'		10
1 h. 28'	Sulfate d'hordénine 0,01 gr. par kil.	
1 h. 28'-1 h. 29'		3
1 h. 29'-1 h. 30'		0
1 h. 30'-1 h. 31'		0
1 h. 31'-1 h. 32'		0
1 h. 33'-1 h. 34'		4
1 h. 34'-1 h. 35'		7
1 h. 35'-1 h. 36'		7
1 h. 36'-1 h. 37'		7
1 h. 38'-1 h. 39'		7
1 h. 39'-1 h. 40'		7
1 h. 40'-1 h. 41'		7
1 h. 41'-1 h. 42'		8
1 h. 43'	Sulfate d'hordénine 0,005 gr. par kil.	
1 h. 43'-1 h. 44'		1
1 h. 44'-1 h. 45'		0
1 h. 45'-1 h. 46'		0
1 h. 46'-1 h. 47'		1
1 h. 48'-1 h. 49'		8
1 h. 49'-1 h. 50'		9
1 h. 50'-1 h. 51'		8
1 h. 51'-1 h. 52'		8

Ainsi la première injection de 0,001 gr. de sulfate d'hordénine ne semble pas avoir modifié d'une façon sensible la sécrétion rénale, par contre, les injections de 0,01 gr. et de 0,005 gr. par kil. ont très nettement diminué l'intensité de la sécrétion.

#### Expérience IV.

Chien à longs poils, 11 kil. ♂, âgé de 3 ans, on l'anesthésie avec du chloralose et un peu de chloroforme, très rapidement les deux canules ont été placées dans les urétéres après la laparotomie. Le ventre étant refermé, on fait à l'animal une injection intra-veineuse d'eau salée physiologique et on l'entoure de bouteilles d'eau chaude et de couvertures. Comme dans l'expérience précédente, on met l'extrémité de chaque canule en rapport avec un rhéographe qui donne l'enregistrement de l'écoulement des gouttes d'urine. Les injections de sulfate d'hordénine ont été faites dans la veine saphène.

Temps.	Nature et quantité des injections.	Nombre de gouttes par minute.	
		Rein droit	Rein gauche
0	Injection de chloralose 0,118 gr. par kil.		
32'	» d'eau salée 9 ‰ 200 <sup>cc</sup> .		
52'-53'		5	4
53'-54'		5	2
54'-55'		5	2
55'-56'		5	5
56'-1 5'	Sulfate d'hordénine 0,001 gr. par kil.		
57'-58'		7	5
58'-59'		11	12
59'-60'		11	7
1 h.-1 h. 1'		10	9
1 h. 1'-1 h. 2'		10	7
1 h. 2'-1 h. 3'		10	8
1 h. 3'-1 h. 4'		10	7
1 h. 4'-1 h. 5'		11	7
1 h. 6'-1 h. 7'		10	5
1 h. 7'-1 h. 8'		10	7
1 h. 8'-1 h. 9'		10	1
1 h. 9'-1 h. 10'		10	8
1 h. 11'-1 5'	Sulfate d'hordénine 0,002 gr. par kil.		
1 h. 11'-1 h. 12'		7	2

Temps.	Nature et quantité des injections.	Nombre de gouttes par minute.	
		Rein droit	Rein gauche
1 h. 12'-1 h. 13'		11	7
1 h. 13'-1 h. 14'		23	16
1 h. 14'-1 h. 15'		19	17
1 h. 17'-1 h. 18'		17	15
1 h. 18'-1 h. 19' (1)		16	
1 h. 19'-1 h. 20'		14	
1 h. 20'-1 h. 21'		15	
1 h. 22'-1 h. 23'		14	13
1 h. 23'-1 h. 24'		13	11
1 h. 24'-1 h. 25'		13	10
1 h. 25'-1 h. 26'		11	11
1 h. 27'-1 h. 28'		11	10
1 h. 28'-1 h. 29'		11	10
1 h. 29'-1 h. 30'		10	10
1 h. 30'-1 h. 31'		10	9
1 h. 33'-1 h. 34'		12	10
1 h. 34'-1 h. 35'		11	9
1 h. 35'-1 h. 36'		10	8
1 h. 36'-1 h. 37'		10	10
1 h. 37'15''	Sulfate d'hordénine 0,002 par kil.		
1 h. 38'-1 h. 39'		2	2
1 h. 39'-1 h. 40'		5	6
1 h. 40'-1 h. 41'		15	11
1 h. 41'-1 h. 42'		9	11
1 h. 43'-1 h. 44'		17	19
1 h. 44'-1 h. 45'		19	15
1 h. 45'-1 h. 46'		16	14
1 h. 46'-1 h. 47'		13	15

(1) L'interruption de l'écoulement pour le rein gauche de 1 h. 19' à 1 h. 23' tient à ce que le caoutchouc étant percé a dû être remplacé.



Temps.	Nature et quantité des injections.	Nombre de gouttes par minute.	
		Rein droit	Rein gauche
1 h. 47'-1 h. 48'		14	12
1 h. 48'-1 h. 49'		14	13
1 h. 49'-1 h. 50'		10	9
1 h. 50'-1 h. 51'		13	13
1 h. 51'-1 h. 52'		12	10
1 h. 53'-1 h. 54'		10	10
1 h. 54'-1 h. 55'		9	9
1 h. 55'-1 h. 56'		9	9
1 h. 56'-1 h. 57'		7	8
1 h. 57'15"	Sulfate d'hordénine 0,01 gr. par kil.		
1 h. 58'-1 h. 59'		0	1
1 h. 59'-1 h. 60'		0	1
2 h. 00-2 h. 1'		1	2
2 h. 1'-2 h. 2'		0	2
2 h. 3'-2 h. 4'		1	0
2 h. 4'-2 h. 5'		0	0
2 h. 5'-2 h. 6'		0	0
2 h. 6'-2 h. 7'		1	0
2 h. 8'-2 h. 9'		2	3
2 h. 9'-2 h. 10'		3	1
2 h. 10'-2 h. 11'		4	2
2 h. 11'-2 h. 12'		5	2
2 h. 13'-2 h. 14'		6	6
2 h. 14'-2 h. 15'		4	4
2 h. 15'-2 h. 16'		4	3
2 h. 16'-2 h. 17'		5	4
2 h. 17'-2 h. 18'		5	5
2 h. 19'-2 h. 20'		5	4
2 h. 20'-2 h. 21'		5	5
2 h. 21'-2 h. 22'		5	6
2 h. 22'-2 h. 23'		5	5

Temps.	Nature et quantité des injections.	Nombre de gouttes par minute.	
		Rein droit	Rein gauche
2 h. 24'-2 h. 25'		4	5
2 h. 25'-2 h. 26'		5	4
2 h. 26'-2 h. 27'		5	4
2 h. 27'-2 h. 28'		4	5
2 h. 29'-2 h. 30'		5	4
2 h. 30'-2 h. 31'		5	4
2 h. 31'-2 h. 32'		5	4
2 h. 32'-2 h. 33'		5	4
2 h. 33'-2 h. 34'		5	4
2 h. 35'-2 h. 36'		5	3
2 h. 36'-2 h. 37'		5	5
2 h. 37'-2 h. 38'		4	4
2 h. 38'-2 h. 39'		5	4

Cette expérience met nettement en évidence l'effet sécréteur du sulfate d'hordénine injecté à petite dose. ou voit ici encore que l'effet sécrétoire est précédé d'une courte phase de ralentissement de la sécrétion normale ; les fortes doses de sulfate suspendent la sécrétion normale qui se rétablit ensuite.

On a noté encore dans cette expérience l'effet du sulfate d'hordénine sur le frisson. L'animal qui, bien qu'endormi et couvert, commençait à frissonner un peu avant l'injection de 0,01 gr. par kil. de sulfate d'hordénine, a cessé de frissonner après l'injection et l'effet a persisté pendant seize minutes.

En résumé, le sulfate d'hordénine agit sur la sécrétion rénale, à faible dose il l'accélère, à forte dose il la diminue ou la suspend. Les doses qui activent la sécrétion la diminuent très passagèrement immédiatement après l'injection.

En se reportant au chapitre de la toxicité générale on trouvera quelques expériences ou une polyurie marquée a suivi l'injection de sulfate d'hordénine. Nous avons également indiqué dans plusieurs autres endroits, l'élimination par le rein du sulfate d'hordénine.

### III. Action sur la sécrétion salivaire.

#### Expérience V.

Chien griffon batardé ♂, 7 kil., âgé de 2 ans, a été anesthésié par une injection intra-veineuse de chloralose. On introduit une canule salivaire dans

le canal de Warthon droit et la corde du tympan du même côté est placée après section dans un excitateur tubulaire. L'excitation du nerf est efficace quand les bobines sont à la distance de 5 centimètres on obtient 6 gouttes de salive par une excitation de 1' 25". Une injection de 0,01 gr. de sulfate d'hordénine par kil. provoque un léger écoulement de salive et rend le nerf inexcitable aux courants 5 et 3; les bobines recouvertes complètement donnent cependant encore quelques gouttes de salive. Une nouvelle injection de sulfate fait disparaître cette excitabilité. On constate ensuite que la pilocarpine est toujours capable de faire sécréter les glandes et qu'une dose de 0,05 gr. de sulfate d'hordénine par kil. ne neutralise pas l'effet de 0,0005 gr. de chlorhydrate de pilocarpine par kil. Voici le résumé des résultats :

Temps.	Indication des opérations et des injections.	Distance des bobines.	Durée de l'excitation.	Sécrétion salivaire.
0	Injection de 0,10 gr. de chloralose par kil.			
1 h. 18'	Excitation de la corde du tympan.	5 cent.	1' 25"	6 gouttes.
1 h. 20' 54"	Injection de 0,01 gr. de sulfate d'hordénine par kil.			5 "
1 h. 24'	Excitation de la corde du tympan.	5 "	1' 20"	0 "
1 h. 26'-36"	" " "	3 "	50"	0 "
1 h. 28'	" " "	0 "	1'	2 "
1 h. 31'-30"	Injection de 0,025 gr. de sulfate d'hordénine par kil.			0 "
1 h. 33'	Excitation de la corde du tympan.	0 "	1'-26"	0 "
1 h. 40'	Injection de 0,0005 gr. de chlorhyd. de pilocarpine par kil.			30 "
1 h. 40' 34"	Début de la sécrétion en 34 seconds.			
1 h. 42' 15"	Injection de 0,05 gr. de sulfate d'hordénine par kil.; aucun effet sur la sécrétion; fin de la sécrétion.			
1 h. 46' 30"				

#### Expérience VI.

Chien à poil ras ♂, 7,400 kil., a reçu préalablement 0,8 gr. de chloralose en injection intra-veineuse; on lui a isolé la corde du tympan du côté droit et on l'a placée après section dans un excitateur tubulaire; on a introduit d'autre part, une canule salivaire dans le canal de Warthon du même côté. L'expérience n'a pu être mise en train que 1 h. 45 plus tard. A ce moment l'excitation avec les bobines distantes de 7 centimètres donne un écoulement salivaire net, on obtient un meilleur résultat pour la distance 6 cent.

A 1 h. 50', 36 secondes d'excitation donnent 14 gouttes de salive.

Une minute après, une injection de 0,10 gr. de sulfate d'hordénine, soit 0,014 gr. par kil. provoque un écoulement salivaire de 11 gouttes. Les excitations électriques pour la distance 6 cent. et même pour la distance 4 sont inefficaces pendant 6 minutes.

A la septième minute l'excitation à la distance 4 cent. pendant 56" donne sept gouttes de salive seulement.

Une nouvelle injection de sulfate a donné lieu à un résultat semblable au premier.

Voici résumés les points principaux de l'expérience :

Temps.	Substances injectées dans les veines.	Distance des bobines.	Durée de l'excitation.	Gouttes de salive.
0	Injection de 0,10 gr. de chloralose par kil.			
1 h. 50'		6 cent.	30''	14
1 h. 52'	Injection de 0,014 gr. de sulfate d'hordénine par kil.			11
1 h. 54'		6 »	26''	0
1 h. 55'		4 »	24''	0
1 h. 57' 10''		6 »	38''	0
1 h. 59' 18''		4 »	56''	7
2 h. 0' 42''		6 »	48''	9
2 h. 11' 10''	Injection de 0,014 gr. de sulfate d'hordénine par kil.			14
2 h. 13' 26''		6 »	24''	1
2 h. 14' 45''		6 »	20''	0
2 h. 15' 30''		4 »	25''	2
2 h. 17' 28''		4 »	40''	7
2 h. 18' 36''		6 »	60''	7
2 h. 21' 28''		6 »	40''	9

En résumé, une légère sécrétion salivaire peut se produire sous l'influence d'une injection de sulfate d'hordénine et consécutivement à cette injection la corde du tympan perd passagèrement son excitabilité aux courants électriques.

#### IV. Action sur la sécrétion pancréatique.

##### Expérience VII.

Chien de chasse batarde 3 à 4 ans, 16 kil., ♂. a mangé 24 heures avant l'expérience. On l'anesthésie avec le chloralose, on place une canule dans le canal de Wirsung et on lie le canal accessoire. On constate l'existence de chilifères, l'opération très facile a été terminée en l'espace de quelques minutes. Avant de prendre le tracé de l'écoulement on laisse l'animal au repos et on lui fait une première injection de 1/4 c.c. de sécrétine, l'écoulement du suc pancréatique se produit immédiatement après l'injection et présente l'allure normale. Toutes les réactions présentées ensuite par la sécrétion ont été inscrites à l'aide du rhéographe.

Le tableau suivant donne le relevé des indications fournies par le graphique.

Temps.	Nature et quantité des injections.	Nombre de gouttes par minute.
0	Chloralose 0,112 gr. par kil.	
32'	Sécrétine 1/4 c.c. en tout.	
37' 15"	Sécrétine 1/4 c.c. en tout.	
37'-38'		1
38'-39'		11
39'-40'		8
40'-41'		8
41'-42'		4
42'-43'		2
43'-44'		2
44'-45'		2
45'-46'		1
46' 11"	Sulfate d'hordénine 0,002 gr. par kil.	
46'-47'		0
47'-48'		1
48'-49'		1
49'-50'		1
50'-51'		0
51' 8"	Sécrétine 0,25 c.c. en tout.	
51'-52'		1
52'-53'		10
53'-54'		7
54'-55'		4
55'-56'		3
56' 4"	Sécrétine 0,25 c.c. en tout.	
56' 22"	Sulfate d'hordénine 0,002 gr. par kil.	
56'-57'		3
57'-58'		7
58'-59'		4
59'-60'		3
1 h.-1 h. 1'		1
1 h. 1' 45"	Sécrétine 0,25 c.c. en tout.	

Temps.	Nombre et quantité des injections	Nombre de gouttes par minute.
1 h. 1'-1 h. 2'		1
1 h. 2' 15"	Sulfate d'hordénine 0,01 gr. par kil.	
1 h. 2'-1 h. 3'		3
1 h. 3'-1 h. 4'		2
1 h. 4'-1 h. 5'		1
1 h. 5'-1 h. 6'		2
1 h. 9'	Sécrétine 0,50 c.c. en tout.	
1 h. 9' 20"	Sulfate d'hordénine 0,01 gr. par kil.	
1 h. 9'-1 h. 10'		1
1 h. 10'-1 h. 11'		2
1 h. 11'-1 h. 12'		1
1 h. 12'-1 h. 13'		1
1 h. 16' 10"	Sécrétine 0,50 c.c. en tout.	
1 h. 16'-1 h. 17'		0
1 h. 17'-1 h. 18'		2
1 h. 18'-1 h. 19'		2
1 h. 19'-1 h. 20'		1
1 h. 20'-1 h. 21'		1
1 h. 29' 38"	Sécrétine 0,50 c.c. en tout.	
1 h. 30'-1 h. 31'		0
1 h. 31'-1 h. 32'		7
1 h. 32'-1 h. 33'		6
1 h. 33'-1 h. 34'		4
1 h. 34'-1 h. 35'		2
1 h. 35'	Sécrétine 0,50 c.c. en tout.	
1 h. 35'-1 h. 36'		3
1 h. 36'-1 h. 37'		10
1 h. 37'-1 h. 38'		7
1 h. 38'-1 h. 39'		3
1 h. 39'-1 h. 40'		1
1 h. 40' 20"	Sulfate d'hordénine 0,01 gr. par kil.	
1 h. 40' 35"	Sécrétine 0,50 c.c. en tout.	

Temps.	Nature et quantité des injections.	Nombre de gouttes par minute.
1 h. 40'-1 h. 41'		1
1 h. 41'-1 h. 42'		1
1 h. 42'-1 h. 43'		1
1 h. 43'-1 h. 44'		1
1 h. 44'-1 h. 45'		1
1 h. 45'-1 h. 46'		0
1 h. 46'-1 h. 47'		1
1 h. 47'-1 h. 48'		0
1 h. 48'-1 h. 49'		0
1 h. 49'-1 h. 50'		1
2 h. 10' 24''	Sécrétine 0,50 c.c. en tout.	
2 h. 10'-2 h. 11'		0
2 h. 11'-2 h. 12'		2
2 h. 12'-2 h. 13'		3
2 h. 13'-2 h. 14'		2
2 h. 14'-2 h. 15'		1
2 h. 16' 25''	Sécrétine 0,50 c.c. en tout.	
2 h. 16'-2 h. 17'		0
2 h. 17'-2 h. 18'		8
2 h. 18'-2 h. 19'		7
2 h. 19'-2 h. 20'		4
2 h. 20'-2 h. 21'		2

Une injection de 0,002 gr. par kil. de sulfate d'hordénine ne fait pas sécréter le pancréas mais en diminue légèrement l'excitabilité.

Après 5 minutes, l'excitabilité normale de la glande est à peu près revenue. Si on injecte après la sécrétine, à un court intervalle, une dose convenable de sulfate d'hordénine, on peut diminuer et même faire disparaître l'effet de la sécrétine. Dans cette expérience une dose de 0,01 gr. de sulfate d'hordénine par kil. diminue considérablement l'effet de 0,25 c.c. et de 0,50 c.c. d'une sécrétine très active; l'efficacité de la sécrétine ne revient qu'après un certain temps.

En résumé le pancréas est influencé par le sulfate d'hordénine sensiblement de la même façon que la glande sous maxillaire.

CONCLUSIONS. — Sur les sécrétions continues comme sur les sécrétions intermittentes, le sulfate d'hordénine a une action manifeste.

Il peut faire apparaître les sécrétions qui sont suspendues, comme la sécrétion salivaire, la sécrétion pancréatique et la sécrétion lacrymale. Il peut aussi accroître passagèrement les sécrétions qui existent avant l'injection, comme la sécrétion biliaire et la sécrétion rénale.

Enfin des doses en général fortes, diminuent les sécrétions qui existent antérieurement à l'injection et l'on peut alors constater une diminution passagère de l'excitabilité des nerfs sécréteurs. D'une façon générale, l'action de l'hordénine sur les sécrétions est assez faible et d'une durée peu considérable.

L'animal auquel on a fait ingérer une solution de sulfate d'hordénine présente souvent une sécrétion salivaire considérable et du larmoiement; la sécrétion stomacale se produit également, car dans certaines expériences l'œsophage ayant été lié et l'animal étant mort, j'ai retiré de l'estomac un liquide acide en quantité supérieure à celle introduite.

### VIII. ACTION SUR L'APPAREIL DIGESTIF.

Au cours de mes premières recherches sur la toxicité du sulfate d'hordénine, mon attention s'est trouvée attirée par certaines modifications des fonctions digestives de quelques animaux. Plusieurs lapins, consécutivement à l'injection d'hordénine, cessèrent de faire des crottes pendant un temps assez long; mais en multipliant les recherches, je pus me convaincre que ce phénomène était accidentel et qu'il ne pouvait pas être reproduit à volonté. Dans une étude spéciale sur le tube digestif, j'ai néanmoins reconnu que le sulfate d'hordénine à dose assez élevée et dans certaines conditions peut paralyser l'intestin.

#### Expérience I.

Ainsi un jeune chien de 6 kil. chloralose après avoir reçu :

23'	après l'injection de chloralose,	0,005 gr.	de sulfate d'hordénine	par kil.
53'	»	»	0,010 gr.	»
1 h. 23'	»	»	0,100 gr.	»

eut l'abdomen ouvert 1 h. 39' après l'injection de chloralose et l'on put constater que non seulement l'intestin ne se contractait pas à l'air mais que l'excitation électrique des nerfs mésentériques était inefficace, seules les excitations mécaniques donnaient des contractions locales. L'injection intra-veineuse de 0,006 gr. de chlorhydrate de pilocarpine ne fit pas contracter l'intestin sauf peut être en un point où s'observait un très léger mouvement; cependant la salive et la bile coulèrent abondamment. Enfin la piqure du bulbe ne fit pas bouger non plus l'intestin sauf en un point où persistait un léger mouvement.

#### Expérience II.

Sur un autre chien, chien roquet de 9,200 kil., âgé de 3 ans, qui avait eu le bulbe coupé et qui avait reçu à peu près les mêmes doses de sulfate d'hordénine.



13' 30''	après la section du bulbe	0,001 gr.	de sulfate d'hordénine par kil.
20'	»	0,002 gr.	»
31' 30''	»	0,002 gr.	»
1 h. 14' 30''	»	0,010 gr.	»
1 h. 36' 30''	»	0,100 gr.	»

le résultat fut moins net, à l'ouverture de l'abdomen la paralysie de l'intestin n'était pas complète.

### Expérience III.

Dans une troisième expérience sur un chien ♀ roquet de 5,500 kil. qui avait reçu :

15'	après la section du bulbe	0,001 gr.	de sulfate d'hordénine par kil.
34'	»	0,002 gr.	»
1 h. 14'	»	0,010 gr.	»
1 h. 36'	»	0,100 gr.	»

l'intestin fut trouvé entièrement paralysé 1 h. 58' après la section du bulbe.

### Expérience IV.

Un autre chien ♀, 3,820 kil., chloralosé qui reçut 1 h. 8' après l'injection de chloralose une injection intra-veineuse de 0,100 gr. de sulfate d'hordénine par kil., n'eut 1 h. 4' plus tard que de légers mouvements de l'intestin à l'ouverture de l'abdomen.

Chez un grand nombre d'autres animaux des doses même plus considérables de sulfate d'hordénine n'ont eu aucun effet appréciable sur l'intestin. Dans la série des expériences de toxicité, on peut ainsi relever les observations suivantes :

### Expérience V.

Rat blanc ♂, 50 gr., reçoit en injection sous-cutanée 1,75 gr. de sulfate d'hordénine par kil. la mort arrive en 28 minutes, l'abdomen étant aussitôt ouvert, on constate que l'intestin se contracte au contact de l'air.

### Expérience VI.

Rat blanc ♀, 57 gr., reçoit en injection sous-cutanée 1 gr. par kil. de sulfate d'hordénine, au moment de la mort qui arrive en 33 minutes, l'intestin se contracte encore à l'air.

### Expérience VII.

Rat blanc ♂, 76 gr. reçoit en injection sous-cutanée 1,25 gr. par kil. de sulfate d'hordénine, la mort arrive en 27 minutes et l'on constate que l'intestin réagit au contact de l'air.

### Expérience VIII.

Rat blanc ♀, 72 gr., reçoit en injection sous-cutanée 2 gr. par kil. de sulfate d'hordénine, l'on constate au moment de la mort qui arrive 24 minutes après l'injection, que l'intestin se contracte au contact de l'air.

**Expérience IX.**

Cobaye ♀, 237 gr., reçoit en injection sous-cutanée 2 gr. par kil. de sulfate d'hordénine, la mort arrive en 23 minutes, à l'ouverture de l'abdomen immédiatement après la mort on constate la contraction de l'intestin à l'air.

**Expérience X.**

Cobaye ♂, 374 gr., reçoit en injection sous-cutanée 2 gr. par kil. de sulfate d'hordénine, la mort arrive en 16 minutes et l'on constate à ce moment que l'action de l'air et l'excitation électrique des nerfs mésentériques font contracter l'intestin.

**Expérience XI.**

Cobaye ♂, 375 gr., reçoit en injection sous-cutanée 2 gr. par kil. de sulfate d'hordénine, la mort arrive en 26 minutes, à ce moment l'excitation des nerfs mésentériques donne des contractions énergiques de l'intestin.

**Expérience XII.**

Cobaye ♂, 368 gr., reçoit en injection intra-veineuse 0,4 gr. par kil. de sulfate d'hordénine, deux minutes après l'injection la mort arrive et l'on constate l'excitabilité de l'intestin par l'air.

**Expérience XIII.**

Cobaye ♂, 368 gr., reçoit en injection intra-veineuse 0,35 gr. par kil. de sulfate d'hordénine, la mort arrive en deux minutes et l'intestin se montre excitable par l'air.

**Expérience XIV.**

Cobaye ♂, 400 gr., reçoit en injection intra-veineuse 0,30 gr. par kil. de sulfate d'hordénine, la mort se produit en 3 minutes et l'intestin est à ce moment excitable par l'air.

**Expérience XV.**

Cobaye ♂, 360 gr., reçoit dans le péritoine 0,20 gr. de sulfate d'hordénine par kil., on le sacrifie 31 minutes après par décapitation, on constate que l'intestin immobile pendant quelques instants se contracte ensuite énergiquement.

Un cobaye normal semblablement décapité a des réactions intestinales entièrement analogues.

**Expérience XVI.**

Lapin gris ♀, 2010 gr., reçoit en injection intra-veineuse 0,25 gr. de sulfate d'hordénine par kil., la mort arrive en 3 minutes et l'on constate que l'intestin se contracte encore à l'air.

**Expérience XVII.**

Deux lapins gris pesant l'un 690 gr., ♂, l'autre 820 gr., ♂, sont mis en expérience en même temps. A celui de 690 gr. on injecte dans une veine

marginale 0,07 gr. de sulfate d'hordénine soit 0,1 par kil., il est aussitôt pris de tremblement, il oscille et sa respiration se modifie pendant deux minutes.

Une heure et deux heures après cette injection, on fait au même animal une injection semblable à la première qui est suivie des mêmes réactions.

Un quart d'heure après la dernière injection, l'animal est sacrifié par décapitation et on sacrifie en même temps l'animal témoin.

Aussitôt on ouvre l'abdomen des deux animaux : l'intestin d'abord également immobile chez les deux sujets se met à se contracter, mais les contractions sont notablement moins énergiques chez l'animal qui a reçu le sulfate d'hordénine.

#### Expérience XVIII.

Chien fox, âgé 2 ans, ♂, 6,800 kil., reçoit en injection intra-veineuse 0,30 gr. par kil. de sulfate d'hordénine, la mort arrive en 8 minutes, l'intestin est à ce moment excitable par l'air.

Ces résultats différents de ceux que j'ai d'abord rapportés s'expliquent très bien par les conditions différentes d'intoxication; d'une part, en effet, la voie d'introduction de la substance a été différente pour un certain nombre d'animaux, et d'autre part, d'une façon générale, la mort est survenue rapidement.

Il était indiqué de rechercher sur l'intestin isolé l'action de doses variables de sulfate d'hordénine; à cet effet des fragments d'intestin ont été placés dans du liquide de Locke, additionné de sulfate d'hordénine et j'ai suivi les modifications de leur excitabilité.

#### Expérience XIX.

Un cobaye ♂, de 410 gr., rapidement sacrifié, a fourni l'intestin; on a prélevé deux morceaux d'intestin grêle de 8 centimètres de long et une électrode a été fixée à chaque bout. L'un des morceaux a été placé dans du liquide de Locke, l'autre, dans du liquide de Locke renfermant 1 p. ‰ de sulfate d'hordénine. Les liquides étaient à la température de 38 degrés et les vases furent mis dans une étuve réglée à 38 degrés.

Après un quart d'heure de contact on constatait que le fragment d'intestin mis dans la solution sulfatée était devenu complètement inexcitable électriquement, tandis que le fragment placé dans le liquide de Locke était très excitable. A partir de ce moment, les deux vases retirés de l'étuve furent conservés à la température de 18 degrés et l'on constatait deux heures plus tard que le morceau d'intestin témoin était toujours excitable et que celui qui était en contact avec le sulfate d'hordénine était toujours paralysé.

Avec l'intestin du même cobaye, deux autres préparations furent faites et placées, l'une dans du liquide de Locke, l'autre dans ce même liquide additionné de 2 p. ‰ de sulfate d'hordénine. Les deux préparations mises à l'étuve, furent examinées après un quart d'heure, une demi-heure et une heure et l'excitabilité dans tous les cas fut également persistante pour les deux morceaux d'intestin.

Pour suivre de plus près l'action du sulfate d'hordénine sur l'intestin, j'ai employé dans une autre recherche des proportions différentes de cette substance.

## Expérience XX.

Un cobaye ♂. de 390 gr., est rapidement sacrifié et l'on prélève cinq morceaux d'intestin de 8 centimètres de long environ; une électrode est fixée à chaque extrémité et les différents morceaux sont placés dans des tubes étroits, contenant 4 cent. cubes de liquide.

Les différents liquides ont la composition suivante :

N° 1 Liquide de Locke renfermant 1 p. % de sulfate d'hordénine.

» 2	»	»	0,5 p. %	»	»
» 3	»	»	2 p. %	»	»
» 4	»	»	1 p. %	»	»
» 5	»	»	0 p. %	»	» (Tube témoin).

Le tableau suivant fera connaître les variations de l'excitabilité des différents morceaux d'intestins :

Durée du contact.	PROPORTION DE SULFATE D'HORDÉNINE DANS LE LIQUIDE.				
	1 %	0,5 %	2 ‰	1 ‰	0
Après 10' de contact	légers mouv. spont., peu excit.	légers mouv. spont., peu excit.	mouv. spont. excitable.	mouv. spont. excitable.	mouv. spont. excitable.
» 25' »	n'est plus excit.	très peu excitable	peu excitable	excitable.	très excitable.
» 35' »		n'est plus excit.	n'est plus excit	»	»
» 40' »				»	»
» 55' »				»	»
» 1h.10' »				»	»
» 1h.40' »				»	»
» 3h.10' »				faiblement excit.	excitable.
» 3h.25' »				n'est plus excit.	-
» 5h. »					encore excitable

Les nos 3 et 4 après 5 heures de contact sont encore faiblement excitables mécaniquement. Les tubes n'ont séjourné que 10 minutes à l'étuve, ils ont été maintenus ensuite à 20 degrés.

Cette action du sulfate d'hordénine sur l'intestin, bien mise en évidence par les injections intravasculaires chez le chien et par l'action *in vitro* de solutions à concentration variable, devait être encore recherchée dans le cas où la substance était ingérée. C'est ce que j'ai fait en opérant d'abord sur le lapin, ensuite sur le chien.

Deux lapins adultes ont été mis en observation et soumis à un

régime de son et de choux. Chaque matin, à la même heure, les urines ont été mesurées, les crottes comptées, pesées humides, puis sèches, après avoir séjourné vingt-quatre heures à l'étuve à 100 degrés.

**Expérience XXI.**

Lapin gris ♀, 2 kil., 420 gr.

Poids.	Cent. cube d'urine.	Nombre des crottes.	Poids des crottes (humides).	Poids des crottes (sèches).	Observations.
2420	156	493	126	56	
2370	195	453	120	52	
2560	115	542			
2600	160	494	91		
2610	120	443	92		
2700	120	383	117	46	{ 1 pilule le matin. 1 » le soir.
2610	150	525	208	115	{ 1 » le matin. 1 » le soir.
2680	150	290	115	50	{ 1 » le matin. 1 » le soir.
2710	155	361	117	46	{ 1 » le matin. 1 » le soir.
2700	200	441	115	48.5	
2730	190	375	113	43	
2720	190	351	85	38	
2730	154	392	79	59.5	
2740	200	355	114	44	
2750	198	375	113	48	
2830	160	368	104	41	
2870	258	312	93	35.5	
2870	190	405	136	52	

Les pilules employées dans l'expérience suivante sont des pilules kéranisées renfermant chacune 0,01 gr. de sulfate d'hordénine.

**Expérience XXII.**

Lapin gris ♂, 2 kil. 350 gr.

Poids.	Cent. cube d'urine.	Nombre de crottes.	Poids des crottes (humides).	Poids des crottes (sèches)	Observations.
2350	135	525	102	64.5	
2360	158	463	125	50	
2410	91	430			
2360	135	479	114		
2420	115	489	89		
2370	120	288	78	31	
2430	80	465	101	50	
2480	195	410	101	44	..... 1 pilule.
2480	185	340	72	33	..... { 1 pilule le matin. 1 » le soir.
2490	190	380	83	37.5	..... { 1 pilule le matin. 1 » le soir.
2460	162	333	70	31	..... 1 pilule.
2480	130	393	82	35.5	..... { 1 pilule le matin. 1 » le soir.
2430	182	343	65	31	
2430	200	333	67.5	33	
2490	185	375	65	33.5	
2550	178	329	77	36	
2500	310	237	48	23	
2540	195	418	99	41	

Les animaux de ces deux expériences ont réagi de la même façon et l'action de la substance ne se laisse apercevoir ni sur la courbe du poids de l'animal, ni sur celle des excréta. Les oscillations qui se révèlent sur la courbe des urines ou sur celle des fécès sont de l'ordre des oscillations normales et tout ce que l'on peut dire c'est qu'à cette dose le sulfate d'hordénine, donné par voie buccale, ne détermine aucun trouble important des fonctions digestives.

Il était donc indiqué de s'adresser à des doses plus élevées, mais comme d'un autre côté dans des recherches relatives à l'action de la pepsine sur les pilules kératinisées, je reconnaissais que ces pilules n'ont qu'une résistance très relative à l'action de ce ferment, je pensai que le lapin dont les aliments séjournent longtemps dans l'estomac n'était pas l'animal de choix pour ce genre d'expériences et je résolus de prendre le chien comme sujet de recherches.

Un premier groupe de deux chiens fut d'abord mis en observation. Un régime de viande crue et d'os fut donné à ces deux animaux et on

attendit quelques jours que les courbes des ingesta et des excréta se fussent un peu régularisées.

Les urines et les fécès étaient mesurées et pesées chaque matin, l'animal lui-même était pesé après son repas. Les pilules renfermaient 0,01 gr. de sulfate d'hordénine; elles furent données à la dose de une par kil. d'animal et à la fin de la digestion gastrique pour que leur séjour dans l'estomac fut de courte durée.

### Expérience XXIII.

Chien loulou ♂, 4,970 kil., adulte, robe blanche, tachetée noire :

Poids de l'animal.	Poids des aliments		Urines en cent. cubes	Poids des fécès		Observations.
	Viande.	Os.		Humides.	Sèches.	
4970	225		80	16	7	
5250	225		90	0	0	
5330	260	60	110	22.2	9.5	
5390	220	60	100	48	24.5	
5330	250	60	125	46	24.5	
5530	188	24	126	36.5	15.5	} 2 pilules à 3 heures. } 2 " à 6 h. 30. } 3 " à midi. } 3 " à 6 h. 30. } 3 " à midi. } 3 " à 8 h. du soir.
5600	195	60	140	19	9	
5580	183	8	115	53	23.6	
5680	198	60	150	26	14	
5900	131	51	90	22.5	11.7	
5930	205	60	130	26	10.5	

Une expérience semblable sur un autre chien fut faite simultanément.

### Expérience XXIV.

Chien roquet ♂ à poil ras adulte.

Poids de l'animal.	Poids des aliments.		Urines en cent.cubes.	Poids des fécès.		Observations.
	Viande.	Os.		Humides.	Sèches.	
5870	225		150	23	10	
6000	225		120			
6100	260	60	110	29	12,2	
6270	220	60	165	39,5	10	
6230	250	60	157	37,5	15,5	
6580	250	30	132	41	19,5	} 2 pilules à 3 h. } 2 » à 6 h. 30' } 3 » à midi. } 3 » à 6 h. 30' } 3 » à midi. } 3 » à 8 h. soir.
6520	155	60	145	44	18	
6480	250	20	140	49,5	22	
6530	250	60	190	35	14	
6880	250	60	125	22,5	9,5	
7060	250	50	190	19,5	9,5	

Ce régime ne fut pas un régime d'équilibre, les deux animaux engraisserent régulièrement comme en témoigne la courbe de leurs poids et il ne semble pas que l'administration des pilules ait en rien modifié leur nutrition.

Les deux chiens ont reçu après chaque repas de l'eau à discrétion, la quantité n'a pas été notée mais on voit que la courbe des urines est restée très régulière, les oscillations que l'on constate sur cette courbe ne permettent aucune conclusion relativement à l'influence des pilules. La courbe des fécès établie soit avec le poids sec, soit avec le poids humide, ne présente aucune modification que l'on puisse attribuer à l'administration du sulfate d'hordénine.

Nous devons donc conclure de ces deux expériences que le sulfate d'hordénine, donné en ingestion à la dose de 0,01 gr. par kil., ne détermine chez le chien aucune modification apparente du poids et du volume des ingesta et des excréta. On peut ajouter encore que chez ces animaux rien de spécial ne fut noté dans leur façon de se comporter. Ni leur caractère, ni leur attitude ne furent modifiés par l'administration des pilules. Il était donc indiqué de poursuivre cette étude avec des doses plus fortes et je résolus de porter la dose à 0,10 gr. par kil. et par 24 heures.

Un nouveau chien fut mis en observation et cette fois l'état d'équilibre fut obtenu avec le régime de viande et d'os.

#### Expérience XXV.

Petit chien jaune, genre fox ♂, âgé de 18 mois, est mis au régime viande crue et os. La nourriture est donnée chaque soir vers six heures, la viande et les os sont broyés, les os sont donnés d'abord, la viande ensuite : l'eau offerte à discrétion après le repas est mesurée.

Les urines et les fécès sont recueillies le matin à 9 heures, les fécès sont pesées humides et sèches après séjour de 24 heures à l'étuve à 100 degrés.



L'animal est pesé le matin. Le dosage des pilules a été modifié, chacune renferme 0,05 gr. de sulfate d'hordénine.

Poids de l'animal.	Poids des aliments.			Urines en cent.cubes	Poids de fèces.		Observations.
	Viande.	Os.	Eau.		Humides.	Sèches.	
3320	60	60	52	65	7,75	7	
3330	60	60	60	60	26,5	16,5	
3320	60	60	40	67	20	12,5	
3270	60	60	25	40	20	12	
3280	60	60	45	58	18	10,5	
3270	60	60	61	80	17	11	
3280	60	60	44	56	30	18	3 pilules à 9 h. 30'
3320	60	60	70	50	10,5	5,5	4 » à 3 h. 15'
3310	60	60	45	36	12	8	4 » à 2 h. 30'
3290	60	60	50	55	28	15	4 » à 1 h.
3340	60	60	65	61	5	4	4 » à 9 h.
3350	60	60	62	60	15,6	11	4 » à 3 h.
	60	60	65	68	16		
3350	60	60	24	48	17		

Les chiffres de ce tableau ont servi à construire les courbes de la figure suivante :

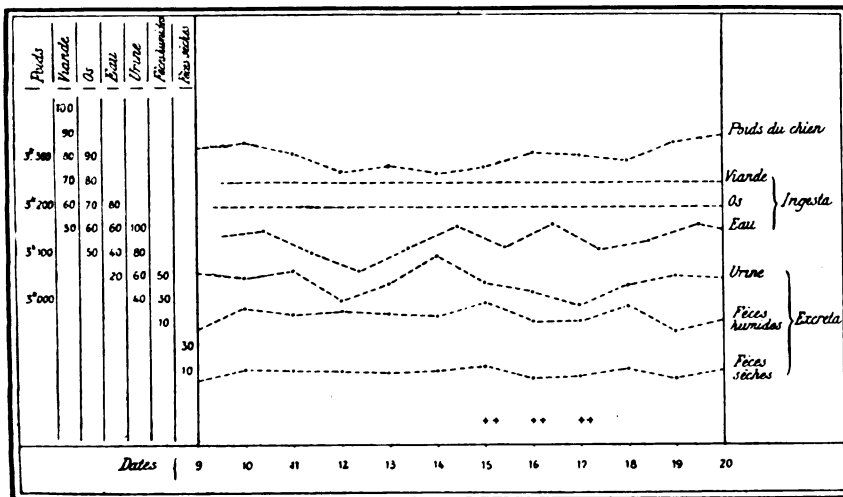


Fig. 50. — Influence de l'ingestion de sulfate d'hordénine sur la courbe du poids du chien et sur les courbes des ingesta et des excréta. — En + on a fait ingérer 0,10 gr. de sulfate d'hordénine par kil. sous forme de pilules kératinisées.

Comme chez les animaux précédents, on ne constate pas d'après ces données de troubles importants à la suite de l'administration de 0,10 gr. de sulfate d'hordénine par kil. Le poids de l'animal est resté très sensiblement constant, l'appétit ne s'est pas modifié et les excréta ont conservé à peu près leur valeur moyenne ; à peine pourrait-on admettre une légère baisse dans le chiffre des fécès. Les urines qui n'ont pas été analysées, ont été examinées au point de vue du passage et de l'élimination du sulfate d'hordénine par le rein.

Je rapporterai ici encore une expérience dans laquelle le sulfate d'hordénine en solution a été injecté directement dans l'intestin à la dose de 0,50 gr. par kil.

#### Expérience XXVI.

Chien roquet 7,800 kil. ♂, âgé de 1 an, à jeun, on lui fait la laparotomie en pratiquant l'anesthésie locale avec une solution d'alypine à 2 p. 100. l'animal n'a réagit qu'au moment de l'injection de sulfate d'hordénine qui a été faite dans le duodenum. La quantité de liquide injecté a été de 20 c.c. d'eau renfermant 4 gr. de sulfate d'hordénine.

Sept minutes après, l'injection se produisent 2 vomissements, pendant les 2 minutes suivantes encore 2 vomissements, la quantité de liquide recueilli a été seulement de 15 c.c., le liquide est incolore, chargé de mucus et franchement acide au tournesol, on ne constate pas dans ce liquide la présence de l'hordénine.

Quinze minutes après l'injection, l'animal commence à se montrer inquiet. il tourne la tête de différents côtés et semble un peu halluciné.

Pendant huit minutes, l'état d'hallucination laisse encore à l'animal une 1/2 conscience, il s'approche instinctivement d'une personne qu'il connaît.

Vingt-deux minutes après l'injection, il se met à trembler et s'applatit.

Vingt minutes plus tard il est très halluciné, il recule et porte la tête en arrière, placé sur une table il tombe en reculant.

Une heure après l'injection, la respiration s'accélère, puis une demi-heure plus tard il a de la polypnée, il est moins halluciné à ce moment, il vient se faire caresser.

Une heure trente-cinq minutes après l'injection sa polypnée disparaît. il a toujours un léger mouvement de recul et porte encore la tête en arrière.

Une heure quarante après l'injection il vient chercher du sucre et en ramasse un morceau.

Deux heures et quart après l'injection il est remis, il urine. — Plus rien d'anormal dans les jours suivants.

Un effet constant du sulfate d'hordénine sur l'appareil digestif est le vomissement ; il suit ordinairement d'assez près l'introduction de cette substance dans l'organisme. Pour que cette action se produise, il faut non seulement, expérimenter sur un animal qui soit capable de vomir comme le chat et le chien, mais il faut encore injecter la substance sous la peau ou la faire ingérer en solution, à l'aide d'une sonde.

Je ne donnerai pas ici de protocoles d'expériences sur cette question, un certain nombre sont rapportés au chapitre « Toxicité par ingestion » et d'autres au chapitre « Action sur la température ». En lisant les observations, on ne manquera pas de remarquer que les injections intra-veineuses chez le chien sont assez rarement suivies de vomissements, alors que les injections sous-cutanées chez le même animal sont toujours suivies de cet effet. Je rappellerai encore que les injections dans le liquide céphalorachézien sont suivies de vomissements nombreux.

CONCLUSIONS. — L'ensemble de ces expériences montre que le sulfate d'hordénine a une action manifeste sur l'appareil digestif, mais que pour mettre en évidence cette action, il est nécessaire d'employer des doses assez élevées.

Il convient de rappeler encore ici que le sulfate d'hordénine introduit en solution dans l'estomac ou dans l'intestin, détermine en l'espace de quelques minutes des nausées qui, chez le chien, aboutissent rapidement aux vomissements. Les injections sous-cutanées chez le chat et chez le chien, sont également suivies de nausées et de vomissements.

## IX. ACTION SUR L'IRIS.

Cette étude a fait l'objet de deux séries d'expériences, l'une *in vitro*, l'autre *in vivo*. Dans la première série l'iris complètement isolé a été mis directement en contact avec la solution d'hordénine et dans la deuxième, la solution a été instillée dans l'œil. Les expériences *in vitro* ont été faites sur l'iris d'anguille et celles *in vivo* sur l'iris du lapin et du chat.

### Expérience I.

Les yeux d'une anguille de 1,100 kil. saignée à blanc sont enlevés et l'iris fixé sur des lièges que l'on enfonce dans des tubes de 5 c.c. Dans l'un des tubes on met du liquide de Locke et dans l'autre du liquide de Locke renfermant 1 p. 100 de sulfate d'hordénine.

Après 1 heure de contact, la réaction à la lumière est toujours très nette et rapide pour chaque œil.

Après 12 heures de contact, la réaction à la lumière est toujours très nette et rapide pour chaque œil.

Après 48 heures de contact, la réaction à la lumière est toujours très nette mais plus lente pour chaque œil.

Après 62 heures de contact, la réaction à la lumière est douteuse.

Après 48 heures, le liquide où il n'y a pas de sulfate d'hordénine a cultivé, il est trouble et quand on regarde l'iris en se plaçant perpendiculairement à la surface du liquide, on ne voit pas nettement sa surface. Le liquide qui renferme l'hordénine n'a pas cultivé, il est limpide.

Deux jours plus tard le tube à l'hordénine a cultivé, mais le liquide est encore relativement clair; le tube qui ne renferme que du Locke est très trouble.

### Expérience II.

Une anguille de 550 gr. a été saignée à blanc, on lui enlève les deux yeux et on isole les iris que l'on pique sur des plaques de liège. Les plaques de liège sont enfoncées au fond de tubes de 5 c.c. Dans l'un des tubes on met du liquide de Locke. dans l'autre du liquide de Locke renfermant 1 p. 100 de sulfate d'hordénine.

Temps.	Réactions de l'iris dans le tube témoin.	Réactions de l'iris dans le tube renfermant 1 p. ‰ de sulfate d'hordénine.
après 1 heure.	nette et rapide.	nette et rapide.
" 4 "	"	"
" 16 "	nette.	nette.
" 40 "	"	réagit.
" 64 "	moins nette.	peu nette.

Ces deux expériences montrent donc que l'iris d'anguille ne perd pas sa propriété de réagir à la lumière quand on le met en contact avec une solution de sulfate d'hordénine à 1 p. 100.

### Expérience III.

Anguille de 280 gr., on la sacrifie par décapitation, on enlève les deux yeux et l'on isole les iris que l'on pique sur des lièges. L'un des lièges est placé dans une solution salée à 9 p. 1000. L'autre dans la même solution additionnée de 5 p. 100 de sulfate d'hordénine. Les deux vases sont mis à l'obscurité et observées de temps en temps à la lumière.

Voici le résumé des observations.

Temps.	Réactions de l'iris dans le tube témoin	Réactions de l'iris dans le tube renfermant 5 p. ‰ de sulfate d'hordénine.
après 1 heure.	nette et rapide.	nette et rapide.
" 2 "	"	"
" 5 "	"	"
" 6 "	"	"
" 24 "	moins nette.	moins nette.

La solution à 5 p. 100 de sulfate d'hordénine ne modifie donc pas rapidement et d'une façon très appréciable l'excitabilité de l'iris à la lumière.

**Expérience IV.**

On instille dans l'œil gauche d'un lapin gris quelques gouttes d'une solution de sulfate d'hordénine, on ne remarque rien dans la suite, sauf un peu d'irritation locale. On fait plus tard pénétrer du sulfate d'hordénine en poudre entre les paupières, la muqueuse sèche, mais 3/4 d'heures après, la pupille n'est pas encore modifiée.

Douze heures plus tard, on ne note aucune différence entre les deux yeux.

**Expérience V.**

Chat ♂, 2,930 kil., on lui introduit dans l'œil gauche environ 0,10 gr. de sulfate d'hordénine en poudre, la substance est solubilisée rapidement par la sécrétion lacrymale, on maintient la tête redressée, de manière que les larmes ne s'écoulent pas au dehors.

Après cinq minutes de contact, il se produit un écoulement salivaire abondant, la pupille ne se modifie pas, elle réagit à la lumière comme celle de l'œil droit.

Dix minutes après l'introduction de la substance, même état de la pupille, les sécrétions lacrymale et salivaire sont toujours abondantes.

Quatorze minutes après l'introduction du sulfate d'hordénine, il y a, de la diminution de la sensibilité, de la cornée mais pas d'anesthésie complète.

Quinze minutes après l'introduction de la poudre, on lâche la tête de l'animal, la pupille est toujours identique à celle du côté normal et elle réagit à la lumière dans les mêmes conditions. — Dans la suite, rien d'anormal ne s'est produit.

A l'occasion de ces expériences, je rappellerai encore qu'au cours de l'intoxication générale par le sulfate d'hordénine, on observe souvent des modifications pupillaires. Parmi les modifications de la pupille on voit le plus souvent une dilatation d'origine centrale qui se produit surtout pendant la phase des vomissements, c'est-à-dire quand le bulbe réagit le plus énergiquement.

On trouvera dans les chapitres précédents de nombreux exemples dans les cas d'intoxication par ingestion ou par injection sous-cutanée.

En résumé, le sulfate d'hordénine agit indirectement sur la pupille par l'intermédiaire du système nerveux.

**X. ACTION SUR LA TEMPÉRATURE.**

J'ai étudié cette action sur le lapin, le cobaye, le chat et le chien. Les injections ont été pratiquées sous le peau. L'animal était laissé en liberté et immobilisé seulement pendant le temps strictement nécessaire à la détermination de la température. La température a été prise dans le rectum à l'aide d'un thermomètre coudé à angle droit.

**Expérience I.**

Lapin gris ♂, 2,540 kil., on injecte sous la peau 0,50 gr. de sulfate d'hordénine par kil., soit en tout 1,27 gr. dans 10 c.c. d'eau, l'injection n'a

pas été suivie de réactions violentes; la marche de la température a été la suivante :

Temps.	Température.
avant l'injection.	39° 80
1 h. après l'injection.	39° 75
2 h. 15' " "	39° 85
3 h. 30' " "	39° 80
4 h. 30' " "	39° 75
5 h. 30' " "	39° 80
7 h. 30' " "	39° 75

#### Expérience II.

Lapin gris ♂, 1,740 kil., on injecte sous la peau 1 gr. de sulfate d'hordénine par kil., soit en tout 1,74 gr. dans 10 c.c. d'eau. Une légère phase d'agitation a suivi l'injection. L'animal n'a pas mangé pendant la durée de l'observation. La température a présenté les variations suivantes :

Temps.	Température
avant l'injection	39° 10
1 h. après l'injection.	38° 50
2 h. " "	38° 05
3 h. " "	38° 90
4 h. " "	39° 30
5 h. " "	39° 70

#### Expérience III.

Cobaye jaune et blanc ♀, 425 gr., on injecte sous la peau du dos 2 gr. par kil. de sulfate d'hordénine, soit en tout 0,850 gr. dans 5 c.c. d'eau. Un peu après l'injection, l'animal s'agite, il est très excitable et présente quelques troubles de la motilité, à la fin de la deuxième heure il ne semble plus malade, cependant il ne mange pas; les variations de la température ont été les suivantes :

Temps	Température
avant l'injection.	39° 20
1 h. après l'injection.	37° 60
2 h. " "	36° 15
3 h. " "	35° 65
4 h. " "	35° 50
5 h. " "	35° 90
6 h. " "	36° 05
7 h. " "	37° 30
8 h. " "	37° 65
23 h. " "	39° 15

#### Expérience IV.

Cobaye tête noir, ♀, 540 gr., on injecte sous la peau 2 gr. par kil. de sulfate d'hordénine, soit 1,08 gr. dans 5 c.c. d'eau. L'animal a eu consécutivement une vive agitation ; il sautait dans la cage, puis a présenté ensuite de la paralysie et un grand ralentissement de la respiration.

Avant l'injection, la température était de 39°15 ; trente-cinq minutes après l'injection, c'est-à-dire 4 minutes avant la mort, la température était de 37°.

#### Expérience V.

Chat gris et blanc ♂, 4,700 kil., on injecte sous la peau 0,50 gr. de sulfate d'hordénine par kil., soit en tout 2,35 gr. dans 20 c.c.

Trois minutes après l'injection l'animal est pris de polypnée, il ouvre la gueule et salive abondamment ; il se couche, redresse la tête qu'il porte en arrière, les pupilles sont largement dilatées, on note aussi de la défécation.

Onze minutes après l'injection même état, cris, vomissement alimentaire.

Quatorze minutes après l'injection même état, un nouveau vomissement.

Vingt et une minutes après l'injection se produit encore un vomissement alimentaire.

Trente et une minutes après l'injection effort de vomissement.

Quarante-cinq minutes après l'injection nouveaux efforts de vomissement, la tête est toujours un peu redressée, les pupilles dilatées et le regard vague.

Trois heures après l'injection l'état est le même ; l'animal pousse quelques cris plaintifs.

Trois heures quarante-cinq minutes après l'injection il recule, tombe de sa chaise et a une attaque convulsive épileptiforme

Quatre heures trente après l'injection encore des efforts de vomissement.

Sept heures trente après l'injection l'animal défèque.

Enfin, huit heures après l'injection la polypnée cesse, l'animal ferme la gueule.

Le tableau suivant donne la marche de la température :

Temps.	Température.
avant l'injection.	39° 5
1 h. après l'injection.	38°
2 h. " "	37° 5
3 h. " "	36° 7
4 h. " "	37° 2
5 h. " "	36° 6
6 h. " "	36° 8
7 h. " "	36°
8 h. " "	36° 2
8 h. 30' " "	36° 5
22 h. " "	39° 7

#### Expérience VI.

Chat angora ♂, 2,850 kil., on lui injecte sous la peau 0,285 gr. de sulfate d'hordénine dans 5 c.c. d'eau, soit 0,10 gr. par kil.

Cinq minutes après l'injection, il tire la langue.

Douze minutes après l'injection il vomit un peu de bile, il pousse des miaulements, la pupille se dilate, mais elle se contracte à la lumière.

Seize minutes après l'injection vomissement bilieux, miaulements; la respiration devient polypnéique et l'animal déglutit souvent.

Dix-neuf minutes après l'injection, troisième vomissement, la polypnée persiste, l'animal a la gueule ouverte.

Vingt-deux minutes après l'injection, quatrième vomissement, toujours de la polypnée.

Vingt-quatre minutes après l'injection, cinquième vomissement.

Vingt-neuf minutes après l'injection encore deux vomissements.

Une heure après l'injection, la salive coule abondamment.

Une heure trente minutes après l'injection, la polypnée diminue, l'animal est tranquille. Dans la suite rien à noter, il ne s'est produit ni hallucination, ni crise épileptiforme.

La température qui était de 38°8 avant l'injection, était de 38°5 une heure après l'injection et de 38°7 une heure et demie après l'injection.

#### Expérience VII.

Chat ♂, 2,980 kil., on lui injecte 0,10 gr. de sulfate d'hordénine par kil., soit en tout 0,30 gr. dans 5 c.c. d'eau. Après l'injection, l'animal est pris de polypnée, il tire la langue et pousse des miaulements.

Neuf minutes après l'injection, il vomit du mucus et de la bile.



Douze minutes après l'injection, il vomit encore.

Deux nouveaux vomissements une demi-heure après l'injection. Comme dans l'expérience précédente la salivation a été abondante.

Une heure après l'injection, la respiration est normale.

Une heure 15 minutes après l'injection, l'animal semble remis.

La marche de la température a été la suivante :

Temps.	Température.
avant l'injection.	39° 1
1/2 h. après l'injection.	38° 7
1 h. " "	37° 6
2 h. " "	38° 3
3 h. " "	38° 9
4 h. " "	39°

J'ai tenu à donner avec quelques détails les expériences sur le chat parce que je n'ai pas étudié d'une façon spéciale la toxicité du sulfate d'hordénine sur cet animal.

#### Expérience VIII.

Chien roquet ♀, 5,650 kil., âgé de 2 ans, à jeun, on lui injecte sous le peau 0,1 gr. par kil. de sulfate d'hordénine, soit en tout 0,57 gr. dans 5 c.c. d'eau distillée.

Neuf minutes après l'injection se produit un premier vomissement bilieux.

Sept minutes plus tard nouveau vomissement.

Dix-sept minutes après l'injection nouveau vomissement qui se renouvelle encore après deux minutes.

Trente-quatre minutes après l'injection vomissement bilieux et muqueux.

Trente-sept et quarante-deux minutes après l'injection se produisent les deux derniers vomissements. A ce moment l'animal salive abondamment.

La température qui était de 38°6 avant l'injection, était de 38°7 une demi heure après ; de 38°5 une heure après et de 38°8 deux heures après.

Après deux heures, l'animal ne salive plus et semble complètement remis.

#### Expérience IX.

Chien fox ♀, 5,220 kil., âgé de 2 ans, à jeun depuis 20 heures, on lui injecte sous la peau 0,5 gr. par kil. de sulfate d'hordénine, soit 2,6 gr. dans 25 c.c. d'eau distillée.

Deux minutes après l'injection, la polypnée commence et six minutes après l'injection apparait le premier vomissement muqueux.

Pendant les quatre minutes suivantes, quatre vomissements se produisent encore.

Une demi heure après l'injection, l'animal est assez calme, il se couche, sa salive ne coule pas au dehors.

Une heure et quart après l'injection se produit un dernier vomissement muqueux, depuis quelques instants l'animal semble plus inquiet, il a quelques mouvements brusques.

Une heure vingt minutes après l'injection pendant qu'on le faisait déplacer se produit une attaque convulsive, clonique et tonique avec secousses des mâchoires.

Trois minutes de suite ces attaques épileptiformes se renouvellent, puis se produit un impotence passagère, l'animal est halluciné et aboie sans motif, les yeux sont fortement injectés. Dans les heures qui ont suivi il ne s'est plus rien produit d'anormal, il est resté couché et tranquille. Sa température a présenté les oscillations suivantes :

Temps.	Température.
avant l'injection.	38° 35
1/2 h. après l'injection.	38°
1 h. " "	39° 3
2 h. " "	39° 5
3 h. " "	39°
4 h. " "	38° 15

En résumé, de ces expériences il résulte que le sulfate d'hordénine agit sur la température; quand la dose injectée est un peu considérable, il la fait baisser d'une façon assez notable.

## XI. ACTION SUR LE SYSTÈME NERVEUX.

Relativement à l'action du sulfate d'hordénine sur le système nerveux central, je n'apporterai pas ici de nouvelles expériences, je rappellerai simplement les observations faites antérieurement à propos de l'action toxique générale.

Tous les animaux qui ont présenté des symptômes d'intoxication ont eu une série de réaction nerveuses d'origine centrale très caractéristiques; de l'agitation, des hallucinations, des mouvements impulsifs, des troubles respiratoires, du tremblement, des attaques convulsives cloniques et toniques, puis des troubles de la mobilité pouvant aller jusqu'à la paralysie.

Sur le bulbe, le sulfate d'hordénine a une action très marquée, il suffit de rappeler avec quelle facilité se produisent les troubles respiratoires, les vomissements, le ralentissement cardiaque, l'élévation de la pression sanguine, tous phénomènes qui sont principalement d'origine bulbaire.

J'ai d'autre part indiqué en plusieurs endroits l'action du sulfate d'hor-

dénine sur le système nerveux périphérique. En faisant l'étude de cette substance sur la circulation, j'ai noté son action sur le nerf pneumogastrique qu'il paralyse à une certaine dose; j'ai trouvé une action analogue sur le nerf grand splanchnique puis à propos de l'action sur les sécrétions, une influence de même nature sur les nerfs sécréteurs. Les nerfs des muscles lisses de l'intestin et ceux des muscles striés de la vie de relation sont aussi paralysés par une dose convenable de sulfate d'hordénine.

Sur les nerfs de sensibilité le sulfate d'hordénine n'agit qu'en des doses élevées. Nous avons vu que le dépresseur a son activité diminuée quand l'animal a été fortement intoxiqué.

Nous avons noté, d'autre part, que la sensibilité générale persiste encore chez les animaux qui ont reçu de très fortes doses de sulfate d'hordénine, ce n'est que dans la phase ultime de l'intoxication qu'elle disparaît.

Quand on instille dans l'œil, des solutions très concentrées de sulfate d'hordénine 10 o/o, on peut observer un peu de diminution de la sensibilité de la cornée, mais cet effet n'a rien de comparable à celui d'un anesthésique local.

L'injection dans le derme provoque un peu de diminution de la sensibilité, mais il n'y a là rien que de très banal et de peu différent de ce que produit, par action mécanique, l'injection d'une solution indifférente.

## XII. ACTION SUR LES FERMENTS SOLUBLES.

### a/ Action sur la pepsine.

L'action du sulfate d'hordénine sur la pepsine a été étudié en se servant de solution de pepsine dans l'eau acidulée avec acide chlorhydrique. La pepsine dont j'ai fait usage est la pepsine de Chassaing en paillettes qui est titrée 100. J'ai fait des solutions au millième, dans de l'eau acidulée avec 9 c.c. d'acide chlorhydrique de commerce par litre. Les solutions ont été filtrées et éprouvées à 38 degrés avec de l'albumine d'œuf.

#### Expérience I.

On met dans une série de tubes. des solutions de pepsine renfermant des proportions variables de sulfate d'hordénine et l'on place des cubes d'albumine de volumes sensiblement égaux, en les enfilant sur de fines baguettes de verre.

N° du tube.	Titre de la solution en pepsine.	Titre de la solution en sulfate.
1	1 p. 1000	1 p. 1000
2	1 p. 1000	0,5 p. 1000
3	1 p. 1000	0,25 p. 1000
4	1 p. 1000	0,20 p. 1000
5	1 p. 1000	0,15 p. 1000
6	1 p. 1000	0,10 p. 1000
7	1 p. 1000	0,05 p. 1000
8	1 p. 1000	0 p. 1000

Après 8 heures, dans tous ces tubes qui ont été conservés à 38 degrés il y a une attaque légère de l'albumine, le lendemain après 22 heures d'étuve l'albumine a disparu dans tous les tubes.

#### Expérience II.

Cette expérience a été faite dans les mêmes conditions que la précédente, mais les temps d'observation plus rapprochés ont permis de suivre les modifications dans la digestion de l'albumine; on a de plus employé des doses dix fois plus fortes de sulfate d'hordénine.

N° du tube.	Titre de la solution en pepsine.	Titre de la solution en sulfate.
1	1 p. 1000	1 p. 100
2	1 p. 1000	0,5 p. 100
3	1 p. 1000	0,25 p. 100
4	1 p. 1000	0,10 p. 100
5	1 p. 1000	0,05 p. 100
6	1 p. 1000	0 p. 100

N° des tubes.	État du cube d'albumine après 8 heures.	État du cube d'albumine après 12 heures.
1	Cube fortement attaqué réduit de moitié.	Cube réduit des $\frac{2}{3}$ .
2	" "	" $\frac{3}{4}$ .
3	" " des $\frac{2}{3}$ .	" $\frac{7}{8}$ .
4	" " des $\frac{3}{4}$ .	" $\frac{9}{10}$ .
5	Cube fortement attaqué réduit un peu plus que le précédent.	Cube presque disparu.
6	Cube fortem. attaqué réd. comme le précéd.	" "

Une autre expérience faite dans les mêmes conditions a donné les mêmes résultats.

### Expérience III.

Dans une série de tubes contenant une solution de pepsine avec des proportions variables de sulfate d'hordénine, on place des cubes d'albumine traversés par une fine baguette de verre, de manière que le cube séjourne au milieu de la solution.

N° des tubes.	Titre de la solution en pepsine.	Titre de la solution en sulfate.
1	1 p. 1000	10 p. 100
2	1 p. 1000	5 p. 100
3	1 p. 1000	2,5 p. 100
4	1 p. 1000	2 p. 100
5	1 p. 1000	1 p. 100
6	1 p. 1000	0,5 p. 100
7	1 p. 1000	0 p. 100

Les tubes ont été mis à l'étuve à 38 degrés, et les modifications suivantes ont été observées :

État du cube après 2 heures.	État du cube après 16 heures.	État du cube après 20 heures.	État du cube après 40 heures.	État du cube après 64 heures.	État du cube après 88 heures.
rien de net.	intact.	intact.	à peu près intact.	un peu transparent aux angles.	un peu transparent aux angles.
"	angles un peu transparents.	angles un peu transparents.	à demi transparent.	transparent.	transparent.
"	angles transparents	angles transparents et un peu les arêtes	à peu près complètement transparent.	"	"
"	angles transparents et arêtes transpar.	angles et arêtes transparents.	complètement transparent.	"	"
"	angles et arêtes transp. au centre petit cube opaque.	arêtes disparues, reste un petit cube transparent.	disparu.	"	"
"	cube réduit au 8 <sup>me</sup> du volume primitif.	ne reste plus qu'un tout petit cube.	disparu.	"	"
"	complètement digéré.				

On devait se demander si une proportion de 10 p. 100 de sulfate d'hordénine dans le mélange neutraliserait encore l'action de quantités de pepsines supérieures à 1 p. 1000. L'expérience suivante a été faite pour répondre à cette question.

**Expérience IV.**

On place dans les tubes suivants renfermant de la pepsine et du sulfate d'hordénine un cube d'albumine d'œuf monté sur baguette de verre.

N° des tubes.	Titre de la solution en pepsine.	Titre de la solution en sulfate.	Rapport du sulfate à la pepsine.
1	10 p. 1000	10 p. 100	10
2	5 p. 1006	10 p. 100	20
3	2.5 p. 1000	10 p. 100	40
4	1,25 p. 1000	10 p. 100	80
5	1 p. 1000	10 p. 100	100

Une autre série de tubes semblables (série II) mais sans sulfate, sert de point de comparaison pour suivre les modifications de la digestion. Les deux séries sont mises ensemble à l'étuve à 39°. Les constatations suivantes ont ensuite été faites.

Temps de l'observation.	N° des tubes.	État du cube d'albumine. (Série avec sulfate).	État du cube d'albumine. (Série sans sulfate).
Après 2 h. 30'.	1	pas modifié.	début de digestion.
	2	»	trace de digestion.
	3	»	pas modifié.
	4	»	»
	5	»	»
Après 4 h. 30'.	1	pas modifié.	reste un 1/4 du volume primitif.
	2	»	reste un 1/2 »
	3	»	» 4/5 »
	4	»	» 9/10 »
	5	»	trace de digestion.
Après 7 h.	1	trace de digestion.	complètement digéré.
	2	pas modifié.	reste 1/10 du cube primitif
	3	»	» 1/4 »
	4	»	» 2/3 »
	5	»	» 2/3 »

Tous les tubes ont été retirés le soir de l'étuve et conservés à la température du laboratoire soit à 20 degrés environ. Quinze heures plus

tard on a remis les deux séries à l'étuve à 39 degrés et on a continué les observations.

Suite de l'Expérience IV.

Temps de l'observation.	N° des tubes.	État du cube d'albumine. (Série avec sulfate).	État du cube d'albumine (Série sans sulfate).
0 h., soit 7 h.	1	trace de digestion.	complètement digéré.
	2	pas modifié.	complètement digéré.
	3	»	reste un cube comme une tête d'épingle.
	4	»	reste 1/5 du cube.
	5	»	reste 1/5 du cube.
3 h. 45', soit 10 h. 45'	1	angles légèrement transparents.	complètement digéré.
	2	pas modifié.	»
	3	»	»
	4	»	»
	5	»	»
5 h. 15', soit 12 h. 15'	1	angles transparents, cube un peu diminué.	
	2	angles un peu transparents	
	3	pas modifié.	
	4	»	
	5	»	
24 h., soit 31 h.	1	cube transparent, opalescent, dim. de 1/2 du vol.	
	2	arêtes transp.. cube légèrement diminué de vol.	
	3	angles légèrement transp.	
	4	pas modifié.	
	5	pas modifié.	

Ainsi en augmentant la proportion de pepsine, la digestion de l'albumine se poursuit davantage. Mais de ce qu'une quantité plus grande de pepsine en présence de la même quantité de sulfate d'hordénine a un effet plus marqué sur la digestion de l'albumine, en doit-on conclure que le sulfate neutralise le ferment? Évidemment non, puisque sans addition de sulfate des quantités variables de pepsine digèrent plus ou moins rapidement l'albumine.

Il se peut donc que le sulfate neutralise l'effet de la pepsine, en agissant sur la pepsine, mais il se peut aussi, que le sulfate agisse sur l'albumine, dont il rend la digestion plus difficile ou impossible.

### b/ Action sur la trypsine.

J'ai recherché l'action du sulfate d'hordénine sur la digestion tryptique en me servant de suc pancréatique kinasé.

#### Expérience.

Le suc pancréatique a été recueilli sur un chien ♂ de 19 kil. en digestion. Deux injections de 2 c.c. de sécrétine fraîchement préparée ont été faites à l'animal. Tout le suc a été mélangé dans un tube et ensuite kinasé avec une macération fraîche d'intestin. Sans addition d'eau, le sulfate a été ajouté au suc en des proportions variables. Dans tous les tubes on a mis un cube d'albumine d'œuf monté sur baguettes de verre et l'ensemble a été mis à 38 degrés pendant 4 heures.

On a noté les modifications suivantes :

N <sup>o</sup> du tube.	Proportion de sulfate dans la solution.	État du cube d'albumine après 4 heures d'étuve.	État du cube d'albumine après 24 heures à 24 degrés.	État du cube d'albumine après 30 heures à 24 degrés.
1	10 p. 100	intact.	intact.	intact.
2	5 p. 100	à peu près intact.	transparent avec noyau central opaque.	transparent.
3	2,5 p. 100	angles et arêtes un peu transparents.	presque complètement transparent.	transparent et très réduit de volume.
4	2 p. 100	»	complètement transparent.	réduit à un point.
5	1 p. 100	»	transparent avec petit noyau opaque.	très réduit.
6	0,5 p. 100	»	»	un peu moins réduit que le précédent.
7	0 p. 100	»	»	»

RÉSUMÉ. — Le sulfate d'hordénine s'oppose à la digestion tryptique dans les mêmes conditions où il s'oppose à la digestion peptique.

### c/ Action sur la présure.

J'ai fait usage, pour cette étude, de la présure sèche de HANSEN, que j'ai mise en solution dans l'eau salée; suivant les expériences la concentration de la solution a été un peu variable, ce qui m'a permis de modifier le temps de coagulation. Le lait dont je me suis servi, plus ou moins riche en crème, est du lait vendu dans les crémeries de Paris, il a été employé à la température de 40 degrés et les réactions ont été suivies à cette même température.

#### Expérience I.

Dans cette expérience je me suis proposé de déterminer l'influence d'une quantité variable de sulfate d'hordénine sur la présure. Dans quatre tubes



identiques renfermant une goutte de présure j'ai ajouté 1 goutte, 2 gouttes, 3 gouttes et 4 gouttes d'une solution de sulfate d'hordénine à 2 p. 100, un cinquième tube, tube témoin, ne renfermait qu'une goutte de présure. Après quelques instants de contact on a introduit dans chacun de ces tubes 2 c.c. de lait à 40 degrés.

Voici le résultat de l'expérience sous forme de tableau, avec indication de la proportion de sulfate mise en contact avec la présure, et indication de la proportion de sulfate dans le mélange final.

Proportion de sulfate mise en contact avec la présure.	Proportion de sulfate dans le mélange final.	Temps de coagulation.
1 p. 100	0,047 p. 100	10'
1,33 p. 100	0,093 p. 100	10'
1,50 p. 100	0,136 p. 100	10'
1,60 p. 100	0,178 p. 100	10'
0 p. 100	0 p. 100	10'

Ainsi le contenu de tous ces tubes a coagulé en même temps et nous pouvons conclure que cette proportion de sulfate d'hordénine a été inactive sur la présure.

#### Expérience II.

Cette expérience a été faite dans les mêmes conditions que la précédente, toutefois les doses de sulfate employées ont été dix fois plus fortes que dans la première expérience.

Voici les résultats :

Proportion de sulfate mise en contact avec la présure.	Proportion de sulfate dans le mélange final.	Temps de coagulation.
10 p. 100	0,47 p. 100	10'
13,3 p. 100	0,93 p. 100	10'
15 p. 100	1,36 p. 100	10'
16 p. 100	1,78 p. 100	16'
0 p. 100	0 p. 100	10'

Très nettement la réaction dans la quatrième tube a été différente de celle des autres.

**Expérience III.**

Cette expérience a été une expérience de contrôle.

Proportion de sulfate mise en contact avec la présure.	Proportion de sulfate dans le mélange final.	Temps de coagulation.
13,3 p. 100	0,93 p. 100	10'
16 p. 100	1,78 p. 100	15' 30''

Il semble donc qu'il faille arriver à une proportion de 16 p. 100 de sulfate d'hordénine en contact avec la présure ou bien à une proportion de 1,78 p. 100 de sulfate dans le mélange final pour qu'on puisse observer un retard dans la coagulation.

Le sulfate d'hordénine à une certaine dose retarde la coagulation, mais peut-il l'empêcher?

Pour préciser davantage les limites de l'action du sulfate d'hordénine sur la coagulation du lait, j'ai ajouté au lait des quantités croissantes de sulfate.

**Expérience IV.**

On a fait agir sur le contenu des tubes une égale quantité de présure.

Proportion de sulfate ajoutée au lait.	Temps de coagulation.
1 p. 100	3'
1,25 p. 100	5'
2,50 p. 100	7'
5 p. 100	non coagulé après 24 heures.
10 p. 100	non coagulé après 24 heures.

Cette expérience a été faite avec une solution très active de présure; c'est à peine si l'on peut deviner, dans ces conditions, l'influence de petites doses de sulfate d'hordénine sur la coagulation, mais on constate très nettement que le lait qui renferme 5 p. 100 de sulfate d'hordénine est incoagulable par la présure.

Dans le but de déterminer le mécanisme d'action du sulfate d'hordénine, j'ai tout d'abord recherché si la durée du contact du sulfate avec le lait avait une influence.

**Expérience V.**

Deux préparations identiques, quant aux doses, ont été faites, mais dans un cas le sulfate a été laissé en contact avec la présure et dans l'autre, la présure a été ajoutée au lait renfermant le sulfate.

Nature de l'opération.	Proportion de sulfate dans le mélange final.	Temps de coagulation.
La présure est mise en contact avec 16 p. 100 de sulfate	1,78 p. 100	24' 30''
La présure est ajoutée au lait sulfaté.	1,78 p. 100	24'

Le contenu de deux tubes témoins sans sulfate a coagulé en 8 et 12 minutes.

La durée du contact du sulfate d'hordénine et de la présure n'influence donc pas l'activité de la présure.

La durée de contact du sulfate d'hordénine et du lait a-t-elle de l'importance?

#### Expérience VI.

L'expérience a été faite avec une présure peu active.

Substances en contact.	Durée du contact.	Proportion de sulfate dans le mélange final.	Temps de coagulation.
Lait + sulfate d'hordénine.	20'	1,74 p. 100	22 minutes.
Lait + sulfate d'hordénine.	0	1,74 p. 000	21 minutes.
Lait + présure.		0 p. 100	8 minutes.

Le retard pour le deuxième tube est presque égal au retard du premier; on peut se demander si cette faible différence ne tient pas à ce que la présure étant peu active le sulfate a le temps, dans le deuxième tube, de s'opposer à son action avant que la coagulation ne se soit produite.

L'expérience a été refaite avec un ferment plus actif; dans un tube le lait et le sulfate sont restés 10 minutes au contact avant l'addition de présure, dans l'autre tube les trois substances ont été ajoutées aussi vite que possible. Le lait du premier tube a coagulé en six minutes et celui du second en cinq.

Ainsi la durée du contact du sulfate d'hordénine et du lait ne modifie pas sensiblement le temps de la coagulation.

Voyons maintenant, s'il y a antagonisme de la sulfate d'hordénine et de la presure, en d'autres termes, un lait rendu incoagulable par la présure reste-t-il incoagulable par une quantité quelconque de ferment ou par un ferment plus actif? J'ai fait trois séries d'expériences, dans lesquelles j'ai employé du lait sulfaté à 3 p. 100, 4 p. 100 et 5 p. 100. Sur ces laits j'ai fait agir des solutions de présure renfermant 0,30 gr., 0,60 gr. et 1,20 gr. p. 100 de présure sèche de Hansen.

#### Expérience VII.

Les réactions ont été faites à 40 degrés, sur du lait porté à cette température, mais jusqu'au moment du mélange avec le ferment, celui-ci était conservé à zéro degré.

Lait sulfaté à 3 p. 100.	Nature du ferment.	Temps de coagulation.
2 c.c.	0,1 c.c. de ferment à 0,3 p. 100	50 minutes.
2 c.c.	0,1 c.c. de ferment à 0,6 p. 100	13 minutes.
2 c.c.	0,1 c.c. de ferment à 1,2 p. 100	5' 30''

2 c.c. du lait normal emprésuré avec 0,1 c.c. de ferment à 0,3 p. 100. coagule en 7 minutes.

#### Expérience VIII.

Cette expérience a été faite dans les mêmes conditions, mais avec du lait sulfaté à 4 p. 100.

Lait sulfaté à 4 p. 100.	Nature du ferment.	Temps de coagulation.
2 c.c.	0,1 c.c. de ferment à 0,3 p. 100	∞
2 c.c.	0,1 c.c. de ferment à 0,6 p. 100	en voie de coaguler après 3 h 30', incomplètement coagulé après 9 heures
2 c.c.	0,1 c.c. de ferment à 1,2 p. 100	15'

#### Expérience IX.

Lait sulfaté à 5 p. c.	Nature du ferment.	Temps de coagulation.
2 c.c.	0,1 c.c. de ferment à 0,3 p. 100	∞
2 c.c.	0,1 c.c. de ferment à 0,6 p. 100	∞
2 c.c.	0,1 c.c. de ferment à 1,2 p. 100	∞

Ainsi il y a bien antagonisme; un ferment à 0,3 p. 100 est incapable de faire coaguler du lait sulfaté à 4 p. 100, mais fait coaguler du lait sulfaté à 3 p. 100. Ce même ferment à 0,6 gr. p. 100 fait coaguler du lait à 5 p. 100. Enfin ce même ferment à 1,2 p. 100 fait coaguler du lait sulfaté à 4 p. 100, mais ne fait pas coaguler du lait sulfaté à 5 p. 100. Pour la durée de la coagulation il y a aussi des différences qui pour une même concentration de ferment varient avec la proportion de sulfate contenue dans le lait.

L'incoagulabilité du lait sulfaté à 5 p. 100 n'a-t-elle rien d'absolu. si on prend une plus grande quantité de présure on peut la provoquer. Par exemple en employant 0,5 c.c. de présure à 0,6 p. 100 au lieu de

0,1 c.c. on voit la coagulation se faire en 10 minutes; si on prend 1 c.c. de cette même solution de présure la coagulation se fait en 4 minutes. Ce n'est pas la dilution du sulfate, résultant d'un plus grand volume de présure, qui détermine la coagulation, car si au lait sulfaté on ajoute de la présure en poudre, on voit la coagulation se faire très rapidement.

Il y a donc bien antagonisme du sulfate d'hordénine et du ferment et nous devons maintenant déterminer la nature de cet antagonisme. Le ferment et le sulfate d'hordénine se neutralisent-ils réciproquement en agissant l'un sur l'autre, ou bien l'un et l'autre ont-ils une affinité spéciale pour la matière coagulable qu'ils modifient ?

J'ai réalisé la neutralisation de l'effet du ferment en ajoutant une quantité convenable de sulfate d'hordénine à une solution de ferment et j'ai cherché ce que devenait le ferment.

Si par exemple à 2 c.c. de lait sulfaté à 5 p. 100 on ajoute 0,1 c.c. de ferment à 1,2 p. 100, on ne voit à aucun moment la coagulation se produire, mais si après 1/2 heure de contact à 40° on prend 1 c.c. de ce mélange et qu'on l'ajoute à 1 c.c. de lait normal porté à 40°, on obtient la coagulation de ce nouveau mélange en 1 h. 38'. L'autre centimètre cube du premier mélange conservé à 40° reste de son côté indéfiniment incoagulable.

Donc le ferment qui n'agit pas en présence d'une certaine proportion de sulfate d'hordénine, n'est pas détruit, il reste simplement à l'état latent.

Les températures optima d'action du sulfate d'hordénine et du ferment ne coïncident pas et l'on peut très aisément constater que du lait convenablement sulfaté et incoagulable à 40 degrés, se coagule si on abaisse la température à 30 degrés.

#### Expérience X.

A 2 c.c. de lait sulfaté à 5 p. 100 on ajoute 0,1 c.c. de présure, à 0,6 p. 100 on porte le mélange à 40 degrés pendant une demi heure, puis après une demi heure on partage le liquide en 2 portions; une moitié est laissée à 40 degrés, elle reste indéfiniment liquide, l'autre moitié est mise à 30 degrés et elle se coagule en 4 h. 30 minutes.

J'ai recherché encore si une forte proportion de sulfate d'hordénine était indifférente pour le ferment.

#### Expérience XI.

J'ai fait dissoudre 0,40 gr. de sulfate d'hordénine dans 2 cent. cubes d'une solution de ferment à 1,2 p. 100. Dans ces conditions 0,012 gr. de présure se trouvent en présence de 0,20 gr. de sulfate d'hordénine, or 0,1 c.c. de ce mélange détermine la coagulation de 2 c.c. de lait à 40° en 2' 30". Après avoir été soumis à la température de 40 degrés pendant 22 minutes, ce même mélange n'a rien perdu de son activité.

**Expérience XII.**

J'ai fait dissoudre 0,40 gr. de sulfate d'hordénine dans 2 c.c. d'eau salée physiologique et j'ai ajouté à ce liquide 0,1 c.c. d'une solution de présure à 1,2 p. 100, le mélange a été porté pendant 11 minutes à 40 degrés puis versé dans 20 c.c. de lait à 40 degrés. La coagulation du lait a eu lieu en 32 minutes.

Une quantité semblable de ferment ajoutée à une égale quantité de lait, mais en l'absence de sulfate, a déterminé la coagulation en 23 minutes.

Si l'on fait le calcul du rapport des poids de ferment et de sulfate d'hordénine, on reconnaîtra que la présure a été mise en présence de plus de 300 fois son poids de sulfate et l'on voit que dans cette condition elle n'est point détruite.

J'indiquerai enfin qu'en employant de très faibles doses de sulfate, on pourrait croire, à tort, à la destruction du ferment par le sulfate.

**Expérience XIII.**

A 0,2 c.c. d'une solution de sulfate à 20 p. 100 faite avec de l'eau salée physiologique, on ajoute 0,1 c.c. d'une solution de présure, on laisse en contact 10 minutes à 41 degrés puis on ajoute 2 c.c. de lait, la coagulation se fait en 1 h. 14 minutes. Il y a un retard énorme sur le temps de la coagulation normale mais la diminution d'activité ne tient pas à une action de sulfate sur la présure. En effet, si au lieu de la solution de sulfate, on met simplement de l'eau salée physiologique, on obtient une action plus marquée.

A 0,2 c.c. d'eau salée à 9 p. 1000 additionnée de 0,1 c.c. de présure et laissé 10' à 41 degrés, on ajoute 2 c.c. de lait, le mélange est encore liquide après 3 h. 40'. L'eau salée physiologique agit donc plus activement sur le ferment que le sulfate.

En réalité, ni la solution de sulfate, ni l'eau salée physiologique n'altèrent la présure, c'est la température de 41 degrés qui la détruit quand elle est ainsi diluée (1).

Reproduisons la même expérience, mais dans des conditions différentes de température, faisons le contact à 0° et essayons ensuite le ferment sur le lait maintenu à 41 degrés.

Substances mises en présence à 0°.	Durée du contact.	Temps de coagulation.
0,2 c.c. de sulfate à 20 p. 100 + 0,1 c.c. présure.	10'	6' 30''
0,2 c.c. eau salée à 9 p. 1000 + 0,1 c.c. présure.	10'	5' 30''

Nous voyons que le ferment ne perd plus rien de son activité.

Ainsi le sulfate d'hordénine n'altère pas le ferment, il ne le détruit pas mais il l'empêche d'agir sur la substance coagulable du lait.

(1) J'ai montré en effet en collaboration avec M. GLEY que la présure diluée peut être détruite par des températures relativement basses. *Arch. de Physiologie normale et pathologique*, Ve Série T. IX, 1897, p. 810-818.

Nous devons donc supposer maintenant que le lait se trouve modifié par le sulfate d'hordénine. Il en est certainement ainsi car de même que nous avons vu la coagulabilité par la chaleur, du plasma et du sérum sanguin, se modifier sous l'influence du sulfate d'hordénine, de même nous voyons la coagulabilité du lait se modifier. Le lait en présence du sulfate d'hordénine devient coagulable par la chaleur ; du lait renfermant 3 p. 100 de sulfate se coagule quand on le chauffe.

Même à la température ordinaire on peut constater la modification du lait sous l'influence du sulfate d'hordénine ; une proportion de 5 p. 100 de sulfate, donne après plusieurs heures un précipité très fin qui tombe au fond du récipient.

Une solution de présure additionnée de sulfate d'hordénine reste limpide et ne précipite pas à l'ébullition.

C'est donc, très vraisemblablement, la modification du lait par le sulfate d'hordénine qui est la cause directe de la diminution ou de la disparition de l'action coagulante de la présure.

En résumé, il y a antagonisme du ferment et du sulfate d'hordénine, mais cet antagonisme n'est pas direct ; ces deux substances ne réagissent pas l'une sur l'autre, c'est un antagonisme indirect qui existe, en ce sens, que la coagulation ou la non coagulation dépendent de la prédominance de l'action de l'une des deux substances sur la matière coagulable. Si le sulfate prédomine, il y a incoagulabilité ; si c'est le ferment, la coagulation apparaît.

#### **d/ Action sur la lipaseïdine.**

J'ai encore recherché l'action du sulfate d'hordénine sur la saponification des graisses ; les expériences ont été réalisées avec le concours de M. Nicloux sur la lipaseïdine isolée par lui de la graine de ricin.

##### **Expérience I.**

Cinquante grammes d'huile de coton sont mis à saponifier par 1,25 gr. de cytoplasme d'activité lipasique 5,1 en présence de 20 c.c. d'acide acétique à 6 p. 1000 et d'une quantité variable de sulfate d'hordénine.

Le tableau suivant donne les résultats de l'expérience et ceux d'une expérience témoin faite dans les mêmes conditions, mais en l'absence de sulfate d'hordénine.

Temps.	QUANTITÉ D'HUILE SAPONIFIÉE.			
	Pas de sulfate d'hordénine dans le mélange.	0,14 % de sulfate d'hordénine dans le mélange.	0,28 % de sulfate d'hordénine dans le mélange.	0,55 % de sulfate d'hordénine dans le mélange.
1 heure.	17 p. 100	18 p. 100	16,5 p. 100	16 p. 100
2 heures.		30 p. 100	28 p. 100	24 p. 100
6 heures.	49 p. 100			
7 heures.		54 p. 100	54 p. 100	46 p. 100
24 heures.	79 p. 100	79 p. 100	79 p. 100	70,5 p. 100

### Expérience II.

Vingt-cinq grammes d'huile de coton sont mis à saponifier par 1,25 gr. de cytoplasme d'activité lipasique 5,1 en présence de 10 c.c. d'eau distillée, de 1 c.c. d'acide acétique à 60 p. 1000 et de 2 gr. de sulfate d'hordénine. Une autre saponification est faite en même temps, dans les mêmes conditions, mais en l'absence de sulfate d'hordénine.

Le tableau ci-après donne l'ensemble des résultats :

Temps.	PROPORTION D'HUILE SAPONIFIÉE.	
	Pas de sulfate d'hordénine dans le mélange.	5 p. 100 de sulfate d'hordénine dans le mélange.
1 heure.	57,5 p. 100	30,5 p. 100
2 h. 26'	78 p. 100	49 p. 100
7 heures.	85 p. 100	67 p. 100
24 heures.	91,5 p. 100	89,5 p. 100

En résumé, le sulfate d'hordénine n'empêche pas la lipaseïdine d'agir sur l'huile, on constate seulement une diminution d'activité au début de la saponification. Après un temps suffisant, la saponification arrive à être complète même en présence d'une proportion de 5 p. 100 de sulfate d'hordénine.

### e/ Action sur la maltase.

Comme maltase, je me suis servi de sérum de chien préparé aseptiquement. Le maltose est en solution dans l'eau distillée à la dose de 1 p. 100 environ. une partie de la solution reçoit 5 p. 100 de sulfate d'hordénine. On remplit deux tubes avec la solution de maltose et deux autres tubes avec la solution de maltose sulfaté. Les quatre tubes sont stérilisés. Un tube de chaque série reçoit 0,3 c.c. de sérum de chien pour 40 c.c. de solution ; les deux autres tubes



sont gardés comme témoins et tous sont mis ensemble à l'étuve à 38 degrés pendant 14 heures.

Le dosage polarimétrique après 14 heures donne :

0,95 gr. p. 100 de maltose dans le tube témoin sans sulfate

aussi 0,95 gr. p. 100 de maltose dans le tube témoin qui renferme du sulfate.

Les deux autres tubes qui ont reçu le sérum ont exactement le même pouvoir rotatoire, ils renferment chacun 0,47 gr. de maltose et 0,506 gr. de glucose. Les 0,506 gr. de glucose correspondent 0,48 gr. de maltose transformé. Il y a donc eu environ 50 p. 100 de maltose transformé dans chacun des tubes.

Ainsi cette expérience montre que le sulfate d'hordénine n'a pas de pouvoir rotatoire et qu'il n'empêche pas l'action de la maltase, à la dose de 5 p. 100.

### f/ Action sur l'invertine.

J'ai fait avec l'invertine des expériences analogues aux précédentes. Les solutions de saccharose ont été employées au titre de 2 p. 100 environ et le sulfate d'hordénine à celui de 5 p. 100. La marche de la fermentation a été suivie au polarimètre; des tubes témoins ne contenant l'un qu'une solution de saccharose, l'autre de saccharose avec invertine sans sulfate, ont toujours été examinés en même temps que le tube principal qui contenait la solution du sucre, de sulfate et de ferment.

Voici le résumé de deux expériences.

#### Expérience I.

Substances mises en présence à 40°.	Proportion de sucre interverti apr. 2 h. 30'	Proportion de sucre interverti après 14 h.	Proportion de sucre interverti après 26 h.	Proportion de sucre interverti après 38 h.
Solution de saccharose à 1,86 p. 100 —	0	0	0	0
Solution de saccharose à 1,86 p. 100 + 0,0625 p. 100 d'invertine.	90 p. 100	100 p. 100	100 p. 100	100 p. 100
Solution de saccharose à 1,86 p. 100 + 0,0625 p. 100 d'invertine. + 5 p. 100 de sulfate d'hordénine.	31 p. 100	69 p. 100	85 p. 100	97 p. 100

**Expérience II.**

Substances mises en présence à 41°.	Proportion de sucre interverti après 6 h.	Proportion de sucre interverti après 24 h.	Proportion de sucre interverti après 32 h.	Proportion de sucre interverti après 50 h.
Solution de saccharose à 1,94 p. 100 —	0	0	0	0
Solution de saccharose à 1,94 p. 100 + plus 0,025 p. 100 d'invertine. }	39 p. 100	86 p. 100	93 p. 100	
Solution de saccharose à 1,94 p. 100 + 0,05 p. 100 d'invertine. }	56 p. 100	97 p. 100	100 p. 100	100 p. 100
Solution de saccharose à 1,94 p. 100 + 0,025 p. 100 d'invertine. + 5 p. 100 de sulfate d'hordénine. }	24 p. 100	51 p. 100	60 p. 100	69 p. 100
Solution de saccharose à 1,94 p. 100 + 0,50 p. 100 d'invertine. + 5 p. 100 de sulfate d'hordénine. }	29 p. 100	79 p. 100	86 p. 100	91 p. 100

En résumé l'invertine, de même que les ferments précédents n'est pas arrêtée, mais seulement retardée dans son action, par la présence du sulfate d'hordénine en forte proportion.

CONCLUSIONS. — Cette recherche sur les ferments solubles montre que le sulfate d'hordénine ne les détruit pas. Les fermentations se poursuivent même en présence de fortes doses de ce sel, mais elles sont plus ou moins retardées.

**XIII. ACTION SUR LES MICROBES.****Action sur le B. d'Eberth.**

On a préparé une série de solutions de sulfate d'hordénine dans du bouillon de culture et tous les tubes aussi identiques que possible comme volume et comme surface, après avoir été stérilisés, ont été ensemencés avec une gouttelette de culture d'Eberth. — Tous les tubes ont été mis en même temps à l'étuve à 38 degrés et les constatations suivantes ont été faites :

Proportion de sulfate dans le mélange.	État du tube après 6 heures à 38°.	État du tube après 8 heures à 38°.	État du tube après 24 heures à 38°.
0 p. 100	a cultivé, liquide louche	a cultivé, liquide louche	a cultivé, liquide louche
0,05 p. 100	»	» »	» »
0,1 p. 100	»	» »	» »
0,2 p. 100	»	» »	» »
0,5 p. 100	»	» »	» »
1 p. 100	»	» »	» »
2 p. 100	petit début de culture, liquide louche	» »	» »
5 p. 100	est resté limpide.	est resté limpide.	est resté limpide.
10 p. 100	»	»	»

Une série semblable de tubes sulfatés a étéensemencée par piqûre, et on a constaté douze heures après que les résultats étaient semblables à ceux de l'expérience précédente.

Résumé : Une proportion de 5 p. 100 de sulfate d'hordénine dans un bouillon de culture empêche le bacille d'Eberth de cultiver.

### Action sur le B. coli.

Une série de tubes renfermant la même quantité de bouillon sulfaté à des titres divers estensemencée avec du B. coli (collection Grimbert), après avoir été préalablement stérilisée.

Tous les tubes ont été mis à l'étuve à 39 degrés, les constatations suivantes ont ensuite été faites :

Proportion de sulfate dans le mélange.	État du tube après 4 heures à 39°.	État du tube après 7 heures à 39°.	État du tube après 24 heures à 39°.
0 p. 100	début de culture.	louche.	liquide trouble.
1 p. 100	»	»	»
2 p. 100	»	»	»
3 p. 100	»	»	»
4 p. 100	limpide.	limpide.	limpide.
5 p. 100	»	»	»
6 p. 100	»	»	»

Après 24 heures le tube témoin et les deux suivants avaient un voile à la surface et les microbes formaient des grumeaux, le voile était très léger à la surface du quatrième tube et les grumeaux étaient moins marqués. Quarante cinq heures après le début de l'expérience, les tubes renfermant 1, 2 et 3 p. 100 de sulfate, se sont clarifiés, il y a un très léger voile à leur surface. Le tube témoin, au contraire, a un voile marqué à sa surface et la culture est trouble.

Résumé. — Une proportion de 4 p. 100 de sulfate d'hordénine dans un bouillon de culture empêche le B. coli de se développer.

### Action sur le V. de Massaouha.

Une série de tubes renfermant du bouillon sulfaté dans les mêmes conditions que pour les expériences précédentes a étéensemencée avec du V. de Massaouha, de la collection Bezançon, étiqueté 27.6.05. — Les tubes ont été mis à 39 degrés et les constatations suivantes ont été faites :

Proportion de sulfate dans le mélange.	État des tubes après 3 heures à 39°.	État des tubes après 5 h. 30' à 39°.	État des tubes après 8 h. 30' à 39°.	État des tubes après 10 heures à 39°.
0 p. 100	a cultivé.	a cultivé.	a cultivé.	a cultivé fortement.
1 p. 100	rien.	trace de culture.	»	a cultivé.
2 p. 100	»	rien.	»	»
3 p. 100	»	»	début de culture	»
4 p. 100	»	»	rien.	rien.
5 p. 100	»	»	»	»
6 p. 100	»	»	»	»

Vingt quatre heures après, dans les trois premiers tubes le liquide est louche, et dans le quatrième il y a un léger dépôt au fond et le liquide est transparent.

Résumé. — Une proportion de 4 p. % de sulfate d'hordénine dans un bouillon de culture empêche le V. de Massaouha de se développer.

### Action sur le V. de Finkler et Prior.

Les tubes de culture qui ont servi dans cette expérience ont été préparés comme ceux de l'expérience précédente. L'ensemencement a été fait avec un tube de la collection Bezançon, étiqueté 27.6.05. — Voici le résumé des observations :

Proportion de sulfate dans le mélange.	État des tubes après 3 heures à 39°.	État des tubes après 5 h. 30' à 39°.	État des tubes après 8 h. 30' à 39°.	État des tubes après 10 heures à 39°.
0 p. 100	a cultivé.	la culture a progressé.	a cultivé.	a cultivé.
1 p. 100	»	»	»	»
2 p. 100	»	»	»	»
3 p. 100	»	»	»	»
4 p. 100	»	»	»	»
5 p. 100	rien.	rien.	rien.	rien
6 p. 100	»	»	»	»

Vingt-quatre heures après le début de l'expérience on constate que le tube témoin renferme un liquide trouble avec dépôt au fond.

Les tubes dont les liquides sont additionnés de 1, 2, 3 et 4 p. 100 de sulfate ont un dépôt au fond, mais le liquide est devenu transparent. Les liquides qui renferment 5 et 6 p. 100 de sulfate n'ont pas cultivé.

Ainsi le sulfate d'hordénine arrête le développement du B. Coli et du B. de Massouah à la dose de 4. p. 100; celui du B. d'Eberth et de Finkler et Prior à la dose de 5 p. 100.

Je me suis assuré par des expériences faites avec le chlorure de sodium que ce n'est pas la différence de tension osmotique du milieu qui empêche le développement des microbes. Est-ce à une action de l'alcaloïde sur les substances assimilables du bouillon ou sur le protoplasma cellulaire qu'est due l'action antiseptique ?

Quelques expériences sont encore à réaliser pour résoudre ces questions, mais on peut dès maintenant apprécier la valeur antiseptique du sulfate d'hordénine.

Il est clair, que la faible action antiseptique de l'hordénine ne permet pas de réaliser l'antiseptie absolue du tube digestif. Le degré de toxicité du sulfate d'hordénine en ingestion, bien que faible, s'oppose à l'ingestion d'une quantité de substance capable d'empêcher tout développement microbien. Mais entre aseptiser complètement ou ne rien faire, il y a place pour des effets encore très intéressants que donnent de petites doses de sulfate d'hordénine. Nous voyons, par exemple, que des doses de 1 p. 100 qui ne sont pas antiseptiques d'une façon absolue retardent cependant très notablement le développement microbien. Il faut donc bien se garder de considérer comme nul l'effet antiseptique d'une substance qui est incapable d'assurer une antiseptie absolue.

Aussi parmi d'autres propriétés physiologiques, le rôle antiseptique du sulfate d'hordénine doit-il être pris en considération.

## XIV. CONCLUSIONS.

Je ne résumerai pas ici, à nouveau, les différents résultats acquis au cours de cette étude, je l'ai fait à la fin de chacun des chapitres de ce mémoire et y revenir serait superflu. Mais pour répondre aux questions formulées au début de ce travail, je dirai que l'hordénine est un produit actif qui jouit de propriétés antiseptiques incontestables. Cet alcaloïde est de plus relativement peu toxique, mais il est évident, d'après mes expériences, qu'on ne peut cependant pas songer à faire agir *in vivo* les doses de sulfate d'hordénine qui empêchent complètement *in vitro* le développement des microbes. Les vomissements qui se produisent après l'ingestion de fortes doses de sulfate d'hordénine, l'absorption rapide de la substance par l'intestin et les réactions nerveuses qui sont la conséquence de cette absorption, s'opposent à l'emploi du sulfate d'hordénine, dans les conditions où il pourrait aseptiser complètement le tube digestif. Ce n'est pas à dire toutefois, que les propriétés antiseptiques du sulfate d'hordénine ne puissent pas jouer un rôle adjuvant dans le traitement des affections intestinales. Si les doses très élevées ne doivent pas être employées, il se peut que des doses plus faibles rendent encore d'excellents services dans les cas où les touraillons ont donné autrefois des résultats encourageants.

A côté de son action antiseptique, le sulfate d'hordénine possède encore d'autres propriétés physiologiques qui pourront retenir l'attention des thérapeutes; telles sont, par exemple, ses actions sur l'appareil cardiovasculaire, sur l'appareil digestif et sur les sécrétions, pour ne rappeler que les principales.

Enfin, en tenant compte des renseignements fournis par cette étude physiologique, on sera autorisé à essayer le sulfate d'hordénine dans toutes les affections où les touraillons ont donné des résultats thérapeutiques. Cristallisé et par conséquent toujours identique à lui-même, le sulfate d'hordénine ne saurait exposer à l'inconstance d'activité reprochée aux touraillons.

# Concerning the behaviour in the body of certain organic and inorganic phosphorus compounds <sup>(1)</sup>

BY

F. W. TUNNICLIFFE, M. D., LOND.

Assistant Physician to King's College Hospital London; formerly Professor of Materia Medica and Pharmacology in King's College.

Phosphorus was discovered in 1669 by Brandt of Hamburg amongst the products formed by the distillation of the residue obtained by the evaporation of urine. It was not, however, until a century later that Gahn showed that it was a constituent of bones. Shortly after this phosphorus and its compounds began to attract the attention of physicians and physiologists and to become of therapeutic interest. In the first instance, probably on account of its attractive physico-chemical properties, great virtues, in many cases as unwarranted as mystical, were attributed to it. In modern therapeutics, however, while the activity of the element itself and the physiological importance of certain of its combinations remain firmly established, yet nevertheless exact studies concerning the assimilation of different phosphorus compounds in the human body are few. Oddly enough, this seems especially true of the human child, a subject a priori most likely to give interesting results in this connection on account of the relationship of phosphorus to growth metabolism. The universal presence of phosphorus in the tissues and tissue elements of the organism and in its natural food, as also the difficulty of separating the phosphorus chemically from certain proteids without entirely destroying them, make it almost certain that phosphorus has an essential importance for the life of the cell and for the bio-chemical processes going on within it.

Phosphorus <sup>(1)</sup>, as we take it, exists in one or other of two forms which may be termed inorganic and organic. The inorganic phosphorus compounds, of which the official calcium phosphate  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  may serve

---

(1) A paper read at the International Congress of Medicine at Lisbon 1906.

(2) The term phosphorus throughout this paper refers to phosphorus in combination and not to the element.

as a type, contain their phosphorus directly attached to a metallic ion. The phosphoric acid in these compounds can be demonstrated chemically by means of molybdic acid. Substances of this class have long been given as medicinal agents and have earned upon clinical grounds a reputation of exerting a nervine tonic action and of acting as adjuvants to growth, especially of bone, which latter substance consists largely of calcium phosphate.

The other form in which we meet with phosphorus dietetically and therapeutically is in so-called organic combination. These organic compounds of phosphorus are, from a chemical standpoint, in many instances very complex and may be regarded as being built up on the type of phosphoric acid, by the replacement of its hydrogen atoms by complex organic radicles, which latter have also in certain instances their hydrogen atoms likewise replaced by other organic radicles. The most notable instance of such a substance is lecithin which may be regarded as derived from phosphoric acid and glycerine, first of all by the esterification of one of the hydroxyl groups of the latter and the subsequent replacement of the two remaining hydroxyls of the glycerine by two stearyl radicles, and the combination of the resulting di-stearo-glycero-phosphoric acid with the base cholin. This substance lecithin and its congeners cephaline and protagon form essential constituents of the nervous system and are so immediately concerned in its functional activity as to give rise to the dictum that without phosphorus there can be no thought.

To pass from the nervous system to the other tissue cells we find organic phosphorus compounds present as nucleins and nucleo-albumins, especially in such organs as the muscles, the thymus gland, the thyroid gland, the liver, the kidneys, and the spleen. The phosphoric acid rest as it exists in these organic combinations cannot be demonstrated by the molybdic acid reaction and must, moreover, be regarded as being directly attached not to a metallic ion but to an organic radicle. Our ordinary food contains phosphorus in both organic and inorganic form; recently, however, a number of substances which may be regarded as partly foods and partly medicines, consisting of more or less complicated organic phosphorus compounds, have found extensive therapeutic use and seem to be gradually replacing the older inorganic phosphates.

The history of this subject is of sufficient interest to justify us in entering into it somewhat in detail. As early as 1875 BRÜCKE (1) drew attention to the nutritional importance of egg yelk (lecithin). Some 20 years later this subject was taken up by DANILEWSKY (2), whose

---

(1) BRÜCKE: *Vorlesungen über Physiologie*, 1875..

(2) *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, Dec. 30th, 1895, and July 20th, 1896



researches may be regarded as forming essentially the foundation of the modern therapeutic use of lecithin. According to this observer lecithin even in the most minute doses exerted an extraordinarily favourable influence upon nutrition. Its effect in this regard must belong to the class of action known as catalytic, or similar to that of a ferment. The experiments, however, made on animals by Sorono were not entirely confirmatory of the work of Danilewsky. According to Sorono (1) lecithin was not absorbed as such but was split up by the action of a ferment in the digestive tract. After lecithin attention was next directed to the glycerophosphates, mainly because phosphorus was contained in lecithin in the form of a glycerophosphate and it was thought that by the supply of a glycerophosphate to the organism its lecithin loss could be covered. Bulow (2) and Pasquales (3) showed that the glycerophosphates of the food as those from the organism itself were decomposed in the body and excreted in the urine as phosphoric acid. Pasquales after feeding with glycerophosphoric acid demonstrated considerable quantities of this substance in the blood and expressed the view that its action was due to the nascent phosphoric acid developed from it. The observations of Robin (4) upon the excretion of phosphorus compounds in neurasthenia and the experiments of Sanson (5) (who showed that the phosphorus balance could be increased by the administration of the glycerophosphates), led to the extensive use of these substances as nervine tonics and stimulants.

The next class of organic phosphorus compounds to receive attention on account of their possible therapeutic value were those substances in which the phosphorus was in combination with proteids. Numerous bodies of this class have been investigated, the chief one being perhaps casein. Most observers seem agreed that the phosphorus of these compounds is absorbed practically in its entirety. The results with nuclein, however, seem contradictory (6); some workers finding that the administration of this substance in the food causes a retention of phosphorus and nitrogen in the body in the same proportion as these elements existed in the introduced nuclein, others (7) that nuclein and its derivatives

(1) *Archives Italiennes de Biologie*, 1897, vol. XXVII, p. 349.

(2) *Pflügers Archiv*, 1894, vol. VII.

(3) *Annales de Chimie et de Pharmacie*, 1884, vol. XX.

(4) Robin: *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1894.

(5) *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1896.

(6) Löwi: *Sitzungsberichte der Gesellschaft zur Beförderung der Gesellschaft Naturwissenschaft*, Marburg, 1900. Jacob und Bergell: *Zeitschrift für Klinische Medizin*, vol. XXXV., 1898. Vide Keller: *Die Verwendung der Organismus Phosphorus Verbindungen*, *Zeitschrift für Physikalische und Diätetische Therapie*, vol. IV., p. 669.

(7) Malcolm and Milroy: *Journal of Physiology*, 1899.

stimulate proteid katabolism, causing an increase in the excretion of  $P_2O_5$  at the cost of the organic phosphorus compounds in the body. Before leaving the history of this question I should mention the work of ИЛЪН (1) upon the beneficial influence of organic phosphorus upon the assimilation and retention of nitrogen. This effect of organic phosphorus compounds may now be regarded as established.

Almost simultaneously with the researches above described upon the therapeutic value of organic phosphorus considerable work was being done from a more purely physiologico-chemical standpoint in order to elucidate the question of phosphorus metabolism and to what extent, if at all, the body was capable of building up from simple inorganic phosphates those complicated organic phosphorus compounds which admittedly performed so important a rôle in essential bio-chemical processes. It is not germane to the present work to enter into these researches in detail and I shall merely enumerate the views, mainly three, which have, so to speak, crystallised out from them. HAMMARSTEN (2) regards phosphorus and nitrogen excretion and retention as having a fixed quantitative relationship approximately as 1 is to 8. Other later workers have failed to corroborate this and the view now held is that these two substances can be retained in, or excreted by, the body quite independently of each other. RÖHMANN (3) and his pupils maintain that the organism cannot utilise inorganic phosphates for the purpose of building up complicated organic phosphorus compounds. EHRSTRÖM (4) from his exhaustive researches concludes that this dictum cannot be regarded as established and that the behaviour of the inorganic phosphates when administered in the food is at present not clearly known.

A subject nearly allied to the above question and one forming the most essential subject matter of this paper — viz., the relative value as sources of phosphorus to the organism and as influencing the assimilation of nitrogen, of phosphorus in organic and inorganic combination — has not received much attention at the hands of pharmacologists. VOSGIEN and CEROLINE (5), working on animals, found that inorganic phosphates were absorbed from the alimentary canal and influenced nutrition at least to the same extent as the glycerophosphates. The only comparative experiment made on the human subject of which we are aware is that of KELLER (6). This observer made a complete phosphorus metabolism experiment in

---

(1) WRATSCH, 1901, No 22, p. 1132.

(2) Vide BUCHMANN : *Zeitschrift für Physikalische und Diätätische Therapie*, vol. VIII.

(3) RÖHMANN : *Berliner Klinische Wochenschrift*, 1898.

(4) *Skandinavisches Archiv für Physiologie*, vol. XIV.

(5) *Comptes-rendus de la Société de Biologie*, 1899, p. 770

(6) KELLER : *Archiv für Kinderheilkunde*, 1900, vol. XXIX, p. 54.

two children, aged a few months, one sickly and one healthy. The only nourishment in the case of the sick child was human milk and the only nourishment in the case of the healthy child was cow's milk. To each child's milk KELLER added for an equal period an equal quantity of sodium phosphate and found in the case of both children that during the sodium phosphate period more phosphorus was retained in the body than could be accounted for by the organic phosphorus of the food. From his researches KELLER infers that at least one half of the phosphorus retained in the body was derived from the sodium phosphate. Some comparative experiments which he intended to carry out on the same children, and in which both an organic phosphorus compound and sodium phosphate were to be added for equal periods of time to the respective milks, unfortunately broke down, so therefore no control was really established and no comparison between the action of an organic and an inorganic phosphorus compound is obtainable from these observations. Moreover, the experiments as such are not convincing, one of the children at least being in a condition of « phosphorus hunger » — i. e., having a large negative phosphorus balance at the time the sodium phosphate was added to the milk. This experimental error is, indeed, pointed out by KELLER himself who, having these observations of his own and the others quoted by us before him, sums up the question of the relative value of organic and inorganic phosphorus in the following words : « The main question remains unanswered — viz., whether organic phosphorus so far as concerns its assimilation by and retention in the body achieves more than the ordinary phosphates. »

Having in view this state of the subject the observations which follow were planned, their object being to help in the elucidation of the following questions. (1) Whether in the healthy human child it is possible by increasing the phosphorus of the diet to increase the amount of phosphorus retained in the body; (2) to compare the value as sources of phosphorus to the body of an inorganic and organic phosphorus compound; and (3) to observe the effect of an inorganic and an organic phosphorus compound upon proteid assimilation.

The organic phosphorus compound used for these experiments was a compound of glycerophosphoric acid and pure casein, a substance known as SANATOGEN (1). This substance was chosen as containing two varieties of organic phosphorus—viz., that contained in the glycerophosphoric acid and that contained in the casein; when giving this substance we were at once administering a proteid phosphorus compound in a state of purity and sodium glycerophosphate or what may be regarded as an organic phosphorus lecithin rest. This compound is further quite free from

---

(1) KÖNIG : *Die menschlichen Nahrung und Genussmittel*, 4th edition, vol. II., p. 222.

inorganic phosphorus and hence in using it we were quite sure that the extra phosphorus supplied in the diet was all of the organic variety. Another reason which influenced us in choosing Sanatogen as our type of an organic phosphorus compound was the recognised clinical value of this substance in cases of malnutrition, which value heretofore has been attributed entirely to the proteid moiety of the substance. The literature upon this subject is so ample that space does not allow individual mention of it. It was probably for similar reasons that Keller worked with the same substance, regarding it as a typical example of an organic phosphorus compound.

Sanatogen in our hands gave upon analysis 13.14 per cent. of nitrogen and 1.32 per cent. of phosphorus. Figures closely approximating to those given by KONIG (1).

The substance chosen as a type of an inorganic phosphorus compound was the calcium phosphate of the B. P., which contains 20 per cent. of Phosphorus. The inorganic phosphorus compound used by Keller was phosphate of sodium.

The subject of these researches were two children, a boy aged two years, and a girl, aged two years and ten months; they will subsequently be referred to as A and B. They were quite healthy, well fed, and looked after before they became the subjects of these observations. This fact is to be noted as in neither child was there any question of « phosphorus hunger ». They were kept under observation for some time before the actual experiment began and their life was uniformly regulated and supervised by a lady trained in the conduct of metabolic experiments. The total nitrogen and phosphorus was estimated in all ingesta and egesta and in no case were so-called average figures taken: No attempt was made to discriminate between organic and inorganic phosphorus in the food or ejecta, nor for the same reason were the bases K, Na, Ca, or Mg estimated. The experimental periods were arranged, the urine and faeces corresponding were separated and collected, and the diet arrangements were conducted in an exactly similar manner to that described in former metabolic experiments (2). The methods of chemical analysis were also identical with those used in the former experiments. We have again to thank the Aylesbury Dairy Company for supplying us with pasteurised milk in large quantities from the same churn and with preservative free butter of uniform composition.

In the case of each child the nitrogen metabolism table is given along with the phosphorus one. The work of previous observers quoted by

(1) Loc. cit., vol. II., p. 539.

(2) I should like to express my indebtedness to my friend, Dr OTTO ROSSENHEIM, for much help in this research.

KONIG had adequately demonstrated the complete and rapid absorption of the proteid moiety of the sodium glycerophosphate of casein and any prolonged discussion of this subject is unnecessary; nevertheless, the influence of an organic phosphorus compound upon the assimilation of the total proteid of the diet has never been studied in the case of the human child and is obviously of interest. It is for the purpose of demonstrating this influence that the nitrogen metabolism of both children is given in full. Table 1. shows the percentage composition of the foods consumed.

TABLE I.

Food.	Nitrogen per cent.	Phosphorus per cent.
Meat (I). . . . .	3 22	0 15
Meat (II) . . . . .	3 09	0.12
Meat (III) . . . . .	3 02	0.10
Bread . . . . .	1 35	0.08
Milk . . . . .	0.56	0.10
Butter . . . . .	0 10	
Apple compote . . . . .	0 07	0 03
Sanatogen . . . . .	13.14	1.32
Calcium Phosphate ( $Ca_3(PO_4)_2$ ) . . . . .		20.00

For the sake of clearness we shall treat each child separately.

OBSERVATION I : Child A. — The child was a boy, aged two years, and weighed at the beginning of the experiment 11.683 kilogrammes. He remained in good health during the experiment and took the following food daily : meat, 30 grammes; Milk, 500 cubic centimetres; butter, 20 grammes; bread, 175 grammes; apple compote, 50 grammes; water, 100 cubic centimetres; and toffee, 10 grammes. It occasionally happened that he did not consume the whole of this food; his leavings of each article were weighed and deducted from the above amount and in constructing the nitrogen and phosphorus diurnal tables a corresponding allowance was made by calculation. The child's nitrogenous metabolism was under observation for 11 days; of these, two were devoted to the fore period in which the child had the above diet only. The next six days composed the organic phosphorus period in which in addition to the above diet 20 grammes of Sanatogen (1) were consumed per diem. The

(1) Sanatogen was given in two doses of about two teaspoonfuls each.

remaining three days formed the so-called after period but were also utilised for the purpose of investigating the influence of an inorganic phosphorus compound-viz.,  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ , upon nitrogenous metabolism; the diet thus differing during this period from that during the fore period in that to it was added per diem one gramme of calcium phosphate. In the case of this child the phosphorus metabolism during this last period was not worked out. Table II. gives the results of this observation.

PERIOD.	Day of Experiment.	URINE.				FÆCES.				Nitrogen %.			Grammes of Phosphorus in			Phosphorus assimilation %.	Body weight in kilogrammes		
		Quantity (C. C.)		Nitrogen (grammes).		Moist (grammes).		Dry (grammes).		Nitrogen of food (grammes).		Balance.	Nitrogen %.	Urine.	Fæces.			Food.	Balance in grammes.
		Quantity (C. C.)	Nitrogen (grammes).	Moist (grammes).	Dry (grammes).	Nitrogen (grammes).	Nitrogen of food (grammes).	Balance.	Nitrogen %.										
Fore period . . . . .	1	217	3.9	71.5	17.5	1.5	5.72	—	—	0.24	0.26	0.68	—	—	—	—	11.6		
	2	30	0.53	42.5	8.5	0.47	6.19	—	—	0.03	0.10	0.71	—	—	—	—	11.6		
Total . . . . .	2 days	247	4.43	114.0	26.0	1.97	11.91	5.51	—	0.27	0.36	1.39	0.76	—	—	—	—		
	Average . . . . .	123	2.21	57.0	13.0	0.98	5.95	2.75	83.53	0.13	0.18	0.69	0.38	73.91	—	—	—		
Organic phosphorus period . . . . .	3	204	3.94	43.5	12.0	0.67	8.82	—	—	0.24	0.15	0.97	—	—	—	—	11.6		
	4	132	2.31	43.0	11.0	0.62	8.82	—	—	0.19	0.13	0.97	—	—	—	—	11.6		
	5	64	1.12	76.5	20.5	1.25	8.82	—	—	0.09	0.33	0.97	—	—	—	—	11.7		
	6	270	5.58	50.0	14.0	0.83	8.79	—	—	0.41	0.24	0.96	—	—	—	—	11.8		
	7	206	4.59	33.0	9.0	0.54	8.79	—	—	0.33	0.16	0.96	—	—	—	—	11.8		
	8	257	6.08	48.5	13.5	0.81	8.79	—	—	0.37	0.22	0.96	—	—	—	—	11.9		
	Total . . . . .	6 days	1133	23.62	294.5	80.0	4.72	52.83	24.49	91.07	1.63	1.23	5.79	2.93	—	—	—	+ 300	
	Average . . . . .	1 day	188	3.93	49.1	13.3	0.78	8.80	4.08	—	0.27	0.20	0.96	0.49	78.76	+ 50	—	—	
After period . . . . .	9	192	2.94	42.8	12.2	1.31	5.57	—	—	—	—	—	—	—	—	—	11.9		
	10	194	3.48	36.0	10.0	0.60	5.57	—	—	—	—	—	—	—	—	—	11.9		
	11	230	3.76	41.0	12.0	0.72	6.13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	11.9		
Total . . . . .	3 days	616	10.18	119.8	34.2	2.63	17.27	4.46	—	—	—	—	—	—	—	—	—		
	Average . . . . .	—	—	39.9	11.4	0.88	5.76	1.48	84.77	—	—	—	—	—	—	—	—		

Referring to Table II, we purpose classifying our remarks under the following headings.

**Nitrogenous metabolism.** — During the fore period the daily quantity of nitrogen taken in the food was 5.95 grammes; of this quantity 0.98 gramme was not assimilated, being lost with the faeces, corresponding to 16.47 per cent. From this it follows that the assimilation of nitrogen during the fore period amounted to 83.53 per cent. From our earlier observations upon nitrogenous assimilation in children we should regard this as being an average figure. The daily amount of nitrogen excreted with the urine was 2.21 grammes and if we subtract this from the total amount assimilated we obtain the figure 2.75 grammes, which represents the nitrogen balance or that amount of nitrogen actually retained in the body. The body-weight during the fore period remained constant.

If we adopt precisely the same reasoning and referring to the same table turn our attention to the figures of the organic phosphorus or Sanatogen period we find that the percentage of nitrogen assimilated increased to 91.07 per cent or to the extent of nearly 10 per cent., and that the nitrogen balance also increased from 2.75 grammes to 4.08 grammes and that also the body-weight underwent an average augmentation of 50 grammes per diem. Adopting for the third time the same reasoning and applying it to the after period in which the child's diet was the same as that consumed during the fore period except that he received 0.2 gramme of phosphorus per diem in the form of calcium phosphate, we find that the nitrogen assimilation went back to 84.77 per cent, and the nitrogen balance to 1.48 grammes, or approximately to the amounts obtaining during the fore period. Before drawing the conclusions from this observation we will consider the phosphorus metabolism results.

**Phosphorus metabolism.** — The daily amount of phosphorus in the food during the fore period was 0.69 gramme. Of this 0.18 gramme was lost, being voided with the faeces; consequently 0.51 gramme was assimilated, amounting to 73.91 per cent of the total phosphorus in the food. Of the 0.51 gramme assimilated 0.13 gramme was excreted in the urine; thus 0.38 gramme was retained in the body and constituted the phosphorus balance.

If we adopt this method of calculation and apply it to the second or organic phosphorus period, we find that the phosphorus in the food has been increased to the extent of 0.27 gramme per diem by the addition of 20 grammes of Sanatogen to the diet. The total amount of phosphorus consumed per diem during this period thus amounts to 0.96 gramme. The phosphorus contained in the faeces corresponding to this period has increased to 0.20 gramme, or to the extent of two centigrammes. The amount of phosphorus assimilated has also increased to 78.76 per cent.



Of the 0,76 gramme of phosphorus daily assimilated during this period 0,27 gramme was excreted daily in the urine, thus leaving 0,49 gramme as the phosphorus balance. We can before leaving them look at these figures in another light. From them it appears that by increasing the phosphorus in the diet to the extent of 0,27 gramme we only increase the phosphorus in the faeces to the extent of 0,02 gramme. In other words, 93 per cent, of the phosphorus added to the diet in the form of Sanatogen was assimilated. The analytical figures given above justify the following conclusions from the observations made on child A.

1. NITROGENOUS METABOLISM. — The addition of an organic phosphorus compound was followed by a very considerable increase in the assimilation of the proteid constituents of the diet. The addition to the diet of an inorganic phosphorus compound calcium phosphate, had no favourable influence upon the amount of the proteid food assimilated.

2. PHOSPHORUS METABOLISM. — The analytical figures obtained in this connection confirmed the results of earlier observers in that they show that phosphorus metabolism runs a course quite independently of nitrogenous metabolism and that no fixed proportion exists between the retention or excretion of these two elements. The figures further show that by the administration of an organic phosphorus compound, such as Sanatogen, we can increase both the amount of phosphorus retained in the body, the proportion of the phosphorus retained in the body, and also the proportion of the phosphorus of the diet assimilated; in other words, that this substance is both a source of phosphorus to the body and also exerts a favourable influence upon the assimilation of the other phosphorus constituents of the diet.

OBSERVATION 2 : Child B. — The subject of this observation was a healthy girl, aged two years and ten months and weighing 13.4 kilogrammes. She remained in good health during the experiment. The observation was carried on concurrently with that on child A and under similar conditions. The diet for this child was the same as for child A except that instead of 175 grammes of bread per diem 200 grammes were given. The diet was well taken. In the case of this child the period of observations was much longer as both the phosphorus and nitrogen metabolism were observed for 12 days. These days were divided into a fore period of three days, an organic phosphorus or Sanatogen period of six days, and an inorganic phosphorus period of three days, which latter period served also, as far as the nitrogenous metabolism was concerned, as an after period. In the case of this child we were able to observe and compare the action of an organic and an inorganic phosphorus compound not only as in child A upon the nitrogenous metabolism but also upon the phosphorus metabolism itself. Table III. gives the figures obtained in this observation. In reviewing them we shall not enter into such detail as in the former instance but shall treat them in the same order.

PERIOD	Day of experiment	Quantity (C. C.)	FACTORS										Grammes of Phosphorus in			
			Nitrogen (grammes)	Moist (grammes)	Dry (grammes)	Nitrogen (grammes)	Nitrogen of food (grammes)	Balance	Nitrogen assimilation	Urine	Faeces	Food	Balance in grammes	Phosphorus assimilation	Body Weight in kilogrammes	
Fore Period	1	342	3.72	30.5	10.0	0.52	6.53	—	—	0.32	0.11	0.73	—	—	13.4	
	2	208	3.49	72.5	21.5	1.23	6.53	—	—	0.31	0.22	0.73	—	—	—	
	3	255	2.47	30.0	8.0	0.51	6.53	—	—	0.31	0.11	0.73	—	—	13.45	
Total	3 days	805	9.68	126.0	40.0	2.26	19.59	—	—	0.94	0.44	2.19	0.81	79.45	0.05	
Average	1 day	268.3	3.22	42.0	13.3	0.75	6.53	2.56	88.51	0.31	0.15	0.73	0.27	—	0.017	
Organic Phosphorus period	4	192	2.32	58.0	15.6	0.99	9.16	—	—	0.23	0.22	0.99	—	—	13.45	
	5	203	2.91	60.0	11.5	0.70	9.16	—	—	0.31	0.09	0.99	—	—	13.45	
	6	331	6.04	—	—	—	9.16	—	—	0.57	—	0.99	—	—	13.60	
	7	328	6.53	67.5	20.5	1.3	9.13	—	—	0.57	0.20	0.98	—	—	13.55	
	8	205	4.25	—	—	—	9.13	—	—	0.36	—	0.98	—	—	13.65	
	9	325	6.17	62.5	16.5	1.37	9.13	—	—	0.51	0.20	0.98	—	—	13.80	
	Total	6 days	1584	28.24	248.0	64.1	4.36	54.87	22.27	—	2.55	0.71	5.91	2.65	—	0.36
	Average	1 day	247	4.70	41.3	10.7	0.72	9.14	3.72	92.06	0.43	0.12	0.99	0.44	87.93	0.060
	Calcium Phosphate Period	10	204	2.42	34.0	13.0	0.57	5.80	—	—	0.27	0.15	0.87	—	—	13.8
11		271	3.22	61.5	16.5	1.00	5.80	—	—	0.36	0.35	0.87	—	—	13.8	
12		138	2.22	35.5	12.5	0.70	5.80	—	—	0.22	0.21	0.87	—	—	13.9	
Total	3 days	613	7.86	131.0	42.0	2.27	17.40	7.27	—	0.85	0.71	2.61	—	—	0.10	
Average	1 day	204	2.62	43.7	14.0	0.76	5.8	2.42	86.96	0.28	0.24	0.87	0.35	72.41	0.033	

**NITROGENOUS METABOLISM.** — In the fore period the proportion of the nitrogenous food assimilated was 88,51 per cent. During this period an average increase of weight of approximately 20 grammes per diem took place. If we now turn our attention to the Sanatogen period we find that not only is the amount of nitrogen retained in the body increased but that the administration of this form of phosphorus was followed by an increase in the percentage of the nitrogenous food assimilated. In the third period, in which the organic phosphorus corresponding approximately to the Sanatogen was replaced by calcium phosphate, the nitrogen balance fell to practically the fore period level and the percentage of nitrogenous food assimilated fell slightly below its fore period level. Hence the conclusions which we can draw concerning the influence of an organic and an inorganic phosphorus compound upon nitrogenous metabolism are the same in this child as in child A.

**PHOSPHORUS METABOLISM.** — During the fore period, which lasted for three days, the average amount of phosphorus in the food was 0,73 gramme per diem; of this 0,15 gramme was lost, being voided with the faeces, and consequently 0,58 gramme was assimilated or approximately 79 per cent of the total phosphorus ingested. During the organic phosphorus period the phosphorus in the food was increased to 0,99 gramme per diem, 0,26 gramme of this being derived from the 20 grammes of Sanatogen given. Of this 0,99 gramme only 0,12 gramme appeared in the faeces. The daily amount assimilated was therefore 0,87 gramme, or approximately 88 per cent of the total phosphorus ingested. From these figures it can be inferred that the whole of the Phosphorus added to the diet in the form of sodium glycerophosphate of cassin was absorbed and that this substance also exerted a favourable influence upon the assimilation of the other phosphorus constituents of the food. The three days following the Sanatogen period were occupied by watching the effect upon the child's phosphorus metabolism of the addition of one gramme of calcium phosphate per diem to the diet. By this means the total phosphorus of the food was increased as compared with the fore-period from 0,73 gramme to 0,87 gramme per diem. Of this 0,87 gramme 0,24 gramme was lost, being excreted in the faeces; in other words, during the inorganic phosphate period with a less total amount of phosphorus in the food than during the organic phosphorus period, nearly double the amount of phosphorus appeared in the faeces. The result of this was that only 72,4 per cent of the total phosphorus of the food was assimilated during this period, or 15 per cent below the organic phosphorus period and 7 per cent below the fore period.

The most striking result of the observation of the phosphorus metabolism of child B is the almost complete assimilation of the phos-

phorus of an organic phosphorus compound and the almost complete non-assimilation of the phosphorus of an inorganic phosphorus compound. This result clearly confirms the work of RÖHMANN and his pupils and militates against that of EHRSTRÖM and KELLER.

GENERAL CONCLUSIONS. — 1. In the healthy child the addition of an organic phosphorus compound to the diet is followed by an increase in the amount of phosphorus assimilated by and retained in the body. 2. The addition of an organic phosphorus compound to the diet of children increases the amount of the nitrogen of the food assimilated. 3. The addition of calcium phosphate to the food did not increase the amount of phosphorus assimilated or retained by the child, nor did this compound exert any favourable influence upon the assimilation of the nitrogen of the food. 4. The phosphorus contained in the sodium glycerophosphate of casein (Sanatogen) is practically entirely assimilated by the body.

*Harley Street. W.*

## 40. Beitrag zur Wirkung einiger Körper der Digitalis- gruppe auf den N. vagus

VON

Dr. MARTIN KOCHMANN,

Assistent.

Während darüber völlige Übereinstimmung herrscht, dass die Pulsbeschleunigung im sog. zweiten Stadium der Digitaliswirkung nach TRAUBE auf einer Lähmung des N. Vagus beruht, gehen die Meinungen über die Art der Beeinflussung dieses Nerven während der Pulsverlangsamung (I. Stadium) ziemlich weit auseinander. Um dies zu zeigen, genügt es, einen Blick auf die gebräuchlichen Lehrbücher zu werfen und darin den Abschnitt « Digitalis » aufzusuchen. SCHMIEDEBERG<sup>(1)</sup> sagt : Die Erregung der Hemmungsvorrichtungen im Centralnervensystem und im Herzen ist eine Folge des gesteigerten Blutdrucks. Sie kommt nicht zu Stande, wenn dieser ausbleibt und fehlt deshalb auch am Froschherzen. » NOTHNAGEL-ROSSBACH<sup>(2)</sup>, VON TAPPEINER<sup>(3)</sup>, HUSEMANN<sup>(4)</sup> u. a. konstatieren nur die Pulsverlangsamung, welche nach Vagusdurchschneidung geringer wird und nach Atropinisierung überhaupt nicht zu Stande kommt, sagen aber nichts aus über die Entstehung der Vagusreizung. FILEHNE<sup>(5)</sup> hält offenbar ähnlich wie Schmiedeberg die Steigerung des Blutdrucks, vielleicht auch eine Steigerung des intrakraniellen Druckes für die Ursache

---

(1) SCHMIEDEBERG, O. : *Grundriss der Pharmakologie*, 1902. Leipzig.

(2) NOTHNAGEL-ROSSBACH : *Handbuch der Arzneimittellehre*, 1878, 3. Aufl. Berlin.

(3) VON TAPPEINER, H., *Lehrbuch der Arzneimittellehre*, 1890. Leipzig.

(4) HUSEMANN, TH. : *Handbuch der Arzneimittellehre*, 1892. Berlin.

(5) FILEHNE, W., *Lehrbuch der Arzneimittellehre*, 10. Auflage. 1901. Tübingen und Leipzig.

der Vaguserregung und glaubt, dass eine direkte Einwirkung auf den Vagus seitens der Digitaliskörper noch nicht sicher erwiesen sei BINZ (1) spricht sich dahin aus, dass sowohl die Erhöhung des Blutdrucks, die von A. B. MEYER (2) behauptete Steigerung des intrakraniellen Drucks, als auch eine direkte Einwirkung der Digitalissubstanzen auf den Vagus an der Pulsverlangsamung beteiligt sein könnten. HEINZ (3) gibt in seinem Handbuch zwar eingehend die Literatur wieder, nimmt aber zu dem Gegenstand direkt nicht Stellung. LAUDER BRUNTON (4), POUCHET (5), STOCKVIS (6) u. a. berühren die Frage nur, ohne sie eingehend zu erörtern.

Da ich die experimentellen Arbeiten, auf welche sich die genannten Autoren stützen, zum grösseren Teil im Original nicht erlangen konnte, so verweise ich bezüglich der Literatur auf das Handbuch von Heinz, möchte aber doch nicht unterlassen, wenigstens eine der neueren Arbeiten zu zitieren; es ist dies eine experimentelle Studie von KAUFMANN (7), welche aufs Deutlichste zeigt, wie widerspruchsvoll die Angaben sind. KAUFMANN beweist, dass auch ohne Blutdrucksteigerung eine durch Vagusreizung hervorgerufene Pulsverlangsamung zu stande komme. Ob diese Erregung des X. Hirnnerven peripheren oder zentralen Ursprungs ist, geht nicht mit Sicherheit aus seinen Angaben hervor, denn er sagt S. 401: « Lorsque les nerfs pneumogastriques sont *sectionnés* ou sont paralysés, la digitaline ne modifie pas le nombre des pulsations », und S. 413: « Le ralentissement du cœur est dû à une excitation bulbaire et *intra-cardiaque* du système modérateur », was offenbar im Gegensatz zu dem Vorhergesagten steht.

Diese Meinungsverschiedenheiten legten mir den Gedanken nahe, die Frage nach dem Ursprung der durch Vagusreizung hervorgerufenen Pulsverlangsamung des ersten therapeutischen Stadiums der Digitaliswirkung im Tierexperiment zu untersuchen. Ich stellte mir dabei die folgende Aufgabe:

---

(1) BINZ, C. : *Vorlesungen über Pharmakologie*, 1891, 2. Aufl. Berlin.

(2) MEYER, A. B. : zitiert nach Binz. s. d.

(3) HEINZ, R. : *Handbuch der experimentellen Pathologie und Pharmakologie* 1905. Jena.

(4) T. LAUDER BRUNTON : *Traité de Pharmacologie*. Traduction française par L. Deniau et E. Lauwers. Bruxelles, 1888.

(5) POUCHET, G. : *Leçons de Pharmacodynamie*, 1904. Paris.

(6) STOCKVIS, B. J. : *Leçons de Pharmacothérapie*. Traduction française, Haarlem et Paris, 1905.

(7) KAUFMANN, A. : *Effets physiologiques de la digitaline amorphe*. Revue de Médecine, 1884, p. 381.

## A. Kommt die Pulsverlangsamung :

1. lediglich durch Vermittlung des *Vaguscentrums* zu stande,
2. oder existiert auch eine *periphere* Vagusreizung?

## B. Ist die Pulsverlangsamung :

1. nur eine indirekte Wirkung der Digitaliskörper d. h.
  - $\alpha/$  ist sie nur eine Folge einer Blutdruckerhöhung oder
  - $\beta/$  einer Erhöhung des intrakraniellen Druckes, den beiden Faktoren, welche nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse eine Vagusreizung nach Digitalisverabreichung verursachen könnten,
2. oder eine direkte Wirkung der Digitaliskörper,
3. oder ist schliesslich eine kombinierte Wirkung (direkte und indirekte) im Spiel?

Ausser der Frage A ist eigentlich nur die Frage B., experimentell zu lösen. Ist dies einmal in positivem oder negativem Sinne entschieden, so ergibt sich daraus per exclusionem auch die Beantwortung des übrigen.

Da es a priori nicht ausgeschlossen war, dass sich die verschiedenen Körper der Digitalisgruppe in Hinsicht auf die Beeinflussung des Vagus verschieden verhalten könnten, so beschränkte ich mich nicht nur auf die Untersuchung *eines* Körpers dieser Reihe, sondern zog ausser dem Infusum foliorum digitalis und einem aus den Blättern bereiteten Dialysat (Digitalysatum Bürger) noch das Digitoxin. crystal. Merck, das Strophanthinum purissimum Merck und das Adonidinum Merck in den Kreis meiner Betrachtungen. Die Untersuchung der Drogenpräparate und des Adonidins schien mir deshalb wichtig, weil Kakowski (1) in einer unter Koberts Leitung entstandenen Arbeit ein abweichendes Verhalten in der Beeinflussung des isolierten Herzens seitens dieser Substanzen im Vergleich zu den aus der Digitalis isolierten Glykosiden fand.

Alle Versuche, gegen 70 an der Zahl wurden an mittelschweren Hunden ausgeführt. Die Substanzen wurden den Tieren, welche in den meisten Fällen durch schwache Morphingaben betäubt waren, intravenös einverleibt.

---

(1) KAKOWSKI : *Ueber den direkten Einfluss verschiedener Substanzen auf das Herz.* Arch. int. de Pharmacodynam. et de Thérap. 1905. Vol. XV, p. 21.

**A. Ist die Pulsverlangsamung im ersten Stadium der « Digitaliswirkung » auf eine periphere Vagusreizung zurückzuführen, oder ist für ihr Zustandekommen das Vaguszentrum unentbehrlich?**

Die Versuchsanordnung, welche auch von früheren Autoren angewandt worden war, ist folgende: In einer Anzahl von Vorversuchen wurde zunächst festgestellt, in welcher Gabe die zur Untersuchung verwandten Körper bei intravenöser Injektion Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung hervorriefen. Alsdann wurde in einer zweiten Serie von Versuchen die doppelseitige Vagotomie ausgeführt und beobachtet, ob und wie die genannten Substanzen in passender Gabe Pulsfrequenz und Blutdruck der Tiere beeinflussen. Zeigte sich nach Injektion der Körper der Digitalisgruppe nunmehr eine Pulsverlangsamung, welche auf Atropin verschwand, so musste dieselbe auf eine Erregung der Peripherie zurückgeführt werden. Die Ergebnisse, welche ich bei diesen Versuchen gewann, lassen sich ohne Weiteres aus den beigegeführten Protokollen und Tabellen entnehmen.

*Versuche mit Digitalisinfus 10/150.*

Hund 7010 gr. Rechte Karotis ist mit dem Quecksilbermanometer verbunden, in die linke V. jugul. ext. ist die Käuile einer 5 ccm.-Pravazspritze eingeführt. Beide Vagi sind präpariert und liegen auf Fadenschlingen.

Zeit.	Herzschläge pro Min	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen
4 h. 5'	102	178	Tier ist sehr unruhig
4 h. 7'	105	180	
4 h. 9'			0,02 gr. Morphin. hydrochlor. ausnahmsweise intravenös.
4 h. 10'	117	148	
4 h. 12'			Vagotomia duplex.
4 h. 17'	195	210	
4 h. 20'			5 ccm. Infus. fol. digital. 10/150. Blutdruck steigt an.
4 h. 21'	105	230	
4 h. 24'	105	236	Danach Atrop. sulf. 0,02 gr. intravenös in 1 % Lösung.
4 h. 29'	216	212	Elektrische Reizung des peripheren Vagusstumpfes negativ.
4 h. 31'	210	210	
			Versuch abgebrochen



TABELLE I.

*(Übersicht über die anderen Versuche.)*

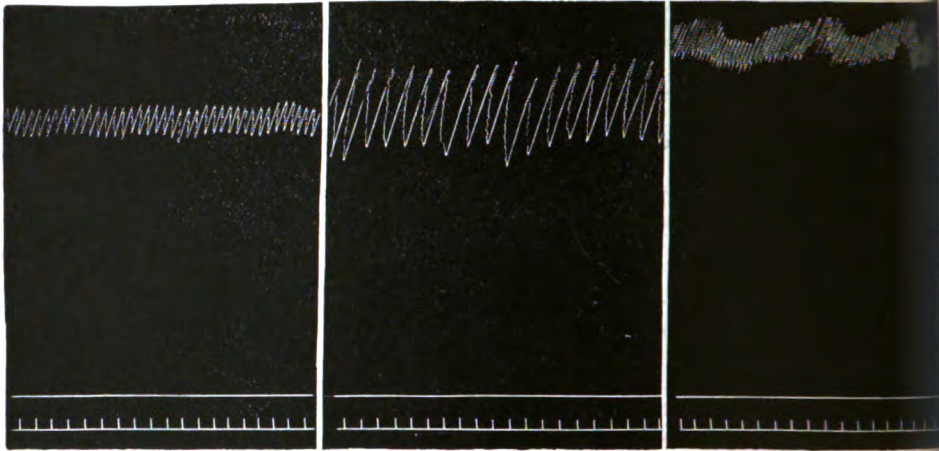
	Normal.	Nach Vagatomie.	Nach Digitalis- infus.	Nach Atropin.	Pulsver- änderung in %.	Bemerkungen.
Herzschläge in der Min.	78	180	150	—	— 16 %	Ist nicht atropinisiert.
Blutdruck in mm. Hg.	220	244	290			
Herzschläge in der Min.	63	180	144	168	— 20 %	Blutdruck ist nur mit einem nicht geach- ten Gad'schen Ma- nometer gemessen.
Blutdruck in mm. Hg.			Steigt.			
Herzschläge in der Min.	69	162	153	171	— 5,5 %	
Blutdruck in mm. Hg.	170	210	230	230		
Herzschläge in der Min.	75-87	174-183	99	210		
Blutdruck in mm. Hg.	164	174	240	245	— 44 %	
Herzschläge in der Min.	117	195-210	105	210	— 48 %	
Blutdruck in mm. Hg.	154	200	230	194		
Herzschläge in der Min.	162	213	192	213	— 9,8 %	
Blutdruck in mm. Hg.	170	180	210	196		

TABELLE II.

*(Versuche mit Digitalysatum Bürger.)*

	Normal.	Nach Vagatomie.	Nach Digitaly- satum.	Nach Atropini- sierung.	Veränderung der Pulzfrequenz in %.
Herzschläge in der Min.	48-51	189-192	168	208	— 11 %
Blutdruck in mm. Hg.	200	280	300	300	
Herzschläge in der Min.	78	135	51	201-219	— 62 %
Blutdruck in mm. Hg.	140	170	230	225	

## KURVE I.



Nach Vagatomie.

Nach 3 ccm. Digitalysatum.

Nach Atropinisierung.

*Strophanthin-Versuche.*

Hund 4000 gr., nicht morphinisiert.

Zeit.	Herzschläge in der Minute	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen.
4 h. 23'	117	200	Danach Vagotomie.
4 h. 24'	189	250	
4 h. 29'	186	230	
4 h. 30'	201	222	Danach Strophanthin 0,3 mgr. intravenös.
4 h. 31' 30''	207	246	
4 h. 33'			Elektrische Reizung des Vagus erzeugt Herzstillstand. Danach Atropin 0,01 gr. intravenös.
	207-210	236	

Es tritt in diesem Versuche nach Strophanthin eine Pulsbeschleunigung um 9,5 % auf. Im Ganzen wurden 5 derartige Versuche angestellt, die folgendes ergaben: einmal blieb die Pulsfrequenz unverändert, 2 mal stieg sie um 9-11 % und nur zweimal trat eine geringfügige, wohl in das Bereich normaler Schwankungen der Pulsfrequenz fallende Verlangsamung um 1,9-3,4 % auf.

Als Beweis dafür, dass bei gleichen Dosen, aber nicht vagotomierten Tieren das Mercksche Strophanthin eine erhebliche Pulsverlangsamung hervorbringt, kann folgender Versuch gelten:

Hund, männlich, 6100 gr. erhält 3 h. 34' Morphin. hydrochlor. 0,015 gr. Die rechte

Karotis ist mit dem Hg-Manometer verbunden. In die linke V. jugul. ist die Kanüle einer 1 ccm. Pravazspritze eingebunden. Die Nn. Vagi sind intakt.

Zeit.	Pulsfrequenz in d. Minute.	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen.
4 h 24'	51	180	
4 h. 30'	54	180	
4 h. 33'	51	180	
4 h. 34'	51	170	
4 h. 36'	51	170	Danach Strophanthin 0,4 mgr. intravenös
4 h. 37'	39	178	
4 h. 41'	39	200	
4 h. 43'	42	200	
4 h. 47'			Atropine sulf. in 1 % Lösung 0,015 gr. intravenös.
	210	200	

Hier also eine sehr deutliche Pulsverlangsamung um 25 % vorhanden.

#### *Digitoxinversuche (1).*

Hund 6000 gr. wird nicht morphinisiert. Rechte Karotis mit dem Hg-Manometer verbunden. Linke Jugularis trägt die Kanüle einer 1 ccm. Pravazspritze. Beide Vagi intakt.

Zeit.	Pulsfrequenz in d. Min.	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen.
11 h.24'-11 h.26'	195-171	210-214	Das Tier schreit und ist sehr aufgeregt.
11 h. 29'	180	210	Danach Digitoxin 0,003 gr. intravenös
11 h. 30'	105	248	

Nach Atropinisierung 200 mm. Hg. und 213 Pulsschläge

(1) Zur Anwendung kam eine 0,5 % alkoholische Lösung, welche vor dem Versuche zweckentsprechend verdünnt wurde.

Hündin, 4000 gr. nicht morphinisiert. V. jugularis und A. carotis, sowie beide Vagi präpariert. Die V. jugularis trägt eine Kanüle einer 1 ccm. Pravazspritze, die Karotis ist mit dem Quecksilbermanometer verbunden

Zeit.	Pulsfrequenz in d. Min.	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen
4 h. 16'	156	184	Danach Vagotomia duplex.
4 h. 20'	147	208	
4 h. 23'	162	180	
4 h. 24'	168	176	Danach Digitoxin 2,5 mgr. intravenös.
4 h. 24' 30''	153	190	
4 h. 28'	168	206	
4 h. 30'	180	212	Danach Digitoxin 1 mgr. intravenös
4 h. 31'	180	220	Dann faradische Reizung des Vagus- stumpfes peripherwärts.
	150	210	Während der Vagusreizung.
4 h. 40'	180	210	Danach Atropin. sulf. 0,015 gr. intra- venös.
4 h. 42'	207	210	

Es findet also nur eine vorübergehende, sehr geringfügige Pulsverlangsamung statt, die bei dem nicht morphinisierten Tiere im Bereich der Fehlergrenzen liegen könnte.

Ein anderer Versuch, bei welchem das Digitoxin sehr vorsichtig in kleinen Dosen nach einander injiziert wurde, ergab dasselbe Resultat.

Hund 3400 gr. erhält 10 h. 26', 0,01 gr. Morphin hydrochloricum subkutan.

Zeit.	Pulsfrequenz in der Min.	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen.
10 h. 50'	78	166	
10 h. 55'			Vagotomia duplex.
11 h. 06'	129	182	
11 h. 09'			Digitoxin 1 mgr intravenös
11 h. 09' 40''	123	184	
11 h. 13'			Digitoxin 0,5 mgr.
11 h. 14 40''	126	188	
11 h. 15'			Digitoxin 0.5 mgr.
11 h. 16'	120	176	
11 h. 18'	126	184	
11 h. 20'			Digitoxin 1 mgr.
11 h. 21'	122	204	Faradische Reizung des Vagusstumpfes ergibt Pulsverlangsamung.
11 h. 21'	132	210	

Also auch hier nur eine minimale, schnell vorübergehende und wohl innerhalb der Fehlergrenzen liegende Pulsverlangsamung um 6,9 %.

In einem dritten Versuch wurden folgendes konstatiert :

Normaler Weise wurde bei dem morphinisierten Hunde, 4950 gr. ein Blutdruck von 180 mm. Hg. und eine Pulsfrequenz von 84 beobachtet; nach Vagotomia duplex 188 mm. Hg. und 126 Pulse, nach Digitoxin 1,5 mgr. 202-210 mm. Hg. und 138 Pulse, nach einer weiteren Digitoxingabe von 1,0 mgr. steigt die Pulszahl auf 159; Der periphere Vagusstumpf ist faradisch gut erregbar. Nach Atropinisierung 195-200 Pulse. Also hier ist sogar eine geringe Pulsbeschleunigung um 6 % nach Digitoxin aufgetreten.

Ebenso hatten zwei weitere Versuche mit Digitoxin in Dosen, welche beim nicht vagotomierten Tiere starke Pulsverlangsamung hervorriefen, Gleichbleiben oder selbst eine geringe Pulsbeschleunigung beobachten lassen.

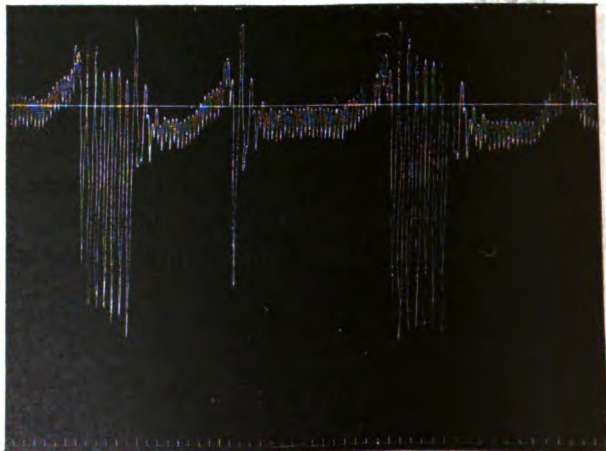
Ein sechster Versuch hatte folgendes Ergebnis.

Hündin 8100 gr. Versuchsordnung wie immer.

Zeit.	Pulsfrequenz in der Minute.	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen.
10 h. 20'	126	226	Danach Vagotomia duplex.
10 h. 23'	162	268	
10 h. 27'	174	268	Danach Digitoxin 2,5 mgr. intravenös.
10 h. 27' 20''			Gleich nach der Injektion einige Vaguspulse. Bald darauf wieder schnellere Pulse aber keine typischen Vaguspulse, kurz darauf wieder Vaguspulse. Dieses Spiel wiederholt sich mehrmals. Die Vaguspulse beginnen, wenn das Tier eine tiefe Inspiration ausführt.
10 h. 28' 20''	159	250	
	60	272	Bald darauf:
	177	270	
10 h. 32'			Von neuem Vaguspulse.
10 h. 36'	71	270	Wieder Vaguspulse, jetzt 0,015 gr. Atropin. sulfur. intraven.
	171-180	—	

Die Kurve II gibt einen Abschnitt des Versuchs wieder.

KURVE II.



Digitoxin 2,5 mgr. bei einem 8100 gr. schweren Hunde. Quecksilbermanometer  $\frac{1}{4}$  der natürlichen Grösse. Abszisse liegt in Wirklichkeit 2,75 cm. unter der Zeitlinie. Auf der Höhe der durch die Atembewegungen hervorgerufenen Blutdrucksteigerung Auftreten von Vaguspulsen.

Noch einmal konnte nach Digitoxin ein ähnliches Verhalten konstatiert werden :

In diesem Versuch trat nach einer anfänglichen Pulsbeschleunigung von 111 auf 117 bis 123 Herzschlägen in der Minute ungefähr 9 Minuten nach der Injektion von 2 mgr. Digitoxin bei einem 5200 gr. schweren Hunde eine erhebliche Pulsverlangsamung ein, (69 Pulse) wobei der Maximaldruck von 228 auf 232-280 mm. Hg. stieg.

Auch hier war die Pulsverlangsamung, die nach Atropin verschwand, auf dem Höhepunkt einer durch die Atembewegung hervorgerufenen Blutdruckerhöhung zustande gekommen.

*Adonidin-Versuche.*

Hund 4500 gr. männlich. 4 h. 28' Morph. hydrochlor. 0,025 gr. subkutan.

Zeit.	Pulsfrequenz in. d. Min.	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen.
5 h. 8'	54	204	
5 h. 12'			Adonidin 1 mgr. in 5 ‰ Lösung intravenös.
5 h. 12'30''	45	226	
5 h. 14'	42	230	
5 h. 15'			Adonidin 1 mgr.
5 h. 15'30''	42	234	
5 h. 19'	39	240	
5 h. 20'	36	244	
5 h. 22'	36	244	
5 h. 24'	39	244	
5 h. 26'			Adonidin 1 mgr
5 h. 26'30''	36	244	
5 h. 27'	36	250	
5 h. 32'	36	250	
5 h. 34'			Adonidin 2 mgr.
5 h. 34'30''	37 1/2	250	
5 h. 36'	63	260	
5 h. 41'			Adonidin 5 mgr
5 h. 42'	180	280	

Hündin, 8870 gr., nicht morphinisiert. Beide Vagi durchschnitten.

Zeit.	Pulsfrequenz in d. Min.	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen.
7 h. 20'	150	214	
7 h. 21'	156	210	
7 h. 22'	156	210	Danach Adonidin 5 mgr intravenös Der Blutdruck steigt, und es tritt eine deutliche Pulsverlangsamung ein.
	78	280	Dieses Stadium hält 3 Minuten lang an, dann wird das Tier plötzlich sehr unruhig, und die Pulsverlangsamung geht in eine Beschleunigung über.
7 h. 26'	189	260	
7 h. 31'	246	300	Das Tier ist sehr aufgeregt und un- ruhig, erhält 1,5 ctgr. Atrop. sub- intrav.
7 h. 32'	207	196	

In diesem Versuch trat nach Adonidin anfänglich eine bedeutende Pulsverlangsamung ein, welche jedoch spontan in eine Beschleunigung umschlug.

Hund 6700 gr, kein Morphin : Vagotomia duplex.

Zeit.	Pulsfrequenz in d. Min.	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen.
12 h. 25'	165	212	
12 h. 30'	165	194	Danach Adonidin 3,5 mgr.
12 h. 30'30''	168	224	Bei tiefen Inspirationen, wenn der Blutdruck ansteigt, treten einzelne langsame grosse Pulsschläge auf, die aber wieder verschwinden. Das wie- derholt sich mehrmals.
12 h. 34'	134	224	Wobei aber auch schnelle Pulse mit- gezählt sind.
12 h. 40'			Adonidin 5 mgr.
12 h. 41'	213	260	

Hier war also auf der Höhe der durch die Atembewegungen hervorgerufenen Blutdruckschwankungen eine zeitweise und schnell vorübergehende Pulsverlangsamung eingetreten, eine Erscheinung, welche sich oftmals wiederholte.

In einem dritten Versuch sank die Pulsfrequenz des 7480 gr. schweren Hundes nach 3 mgr. Adonidin von 156 auf 141-135-129 bei einem Blutdruck, der von 150 auf 200 mm. Hg. stieg. Nach Atropinisierung war die Pulsfrequenz 195 bei einem Blutdruck von 220 mm. Hg.



In einem vierten Versuch trat nach 2,5 mgr. Adonidin bei einem 4700 gr. schweren Hunde eine Pulsbeschleunigung auf. (192 normaler Weise, 207-228 nach Adonidin.)

### BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE.

Aus den vorstehenden Protokollen ersieht man, dass die Substanzen, welche zur Untersuchung herangezogen wurden, in Bezug auf ihr Verhalten zum Ursprung der Vagusreizung recht verschiedenene Wirkungen entfalten. Das Infusum foliorum digitalis, das Dialysat, Digitoxin, Strophanthin und Adonidin rufen beim unverletzten Tiere, dessen Vagi erhalten sind, die für die Digitalissubstanzen typische Pulsverlangsamung und Blutdrucksteigerung hervor. Beim *vagatomierten* Tiere jedoch zeigen sie ein von einander abweichendes Verhalten.

Die aus den *Drogen hergestellten Präparate* rufen in diesem Falle *immer* eine Pulsverlangsamung hervor, welche auf Atropinisierung des Tieres verschwindet. Diese Pulsverlangsamung, welche mithin auf eine Erregung in der Peripherie des N. Vagus zurückgeführt werden muss, kann recht verschiedene Grade aufweisen. Sie schwankt zwischen ungefähr 6 und 60 %; beträgt im Mittel aber ungefähr 25 % gegenüber der Norm. Die Drogenpräparate besitzen also in allen Versuchen eine erregende Wirkung auf die Vagusperipherie im Herzen.

Im Gegensatz hierzu konnte nach intravenöser Darreichung von *Strophanthin. purissimum Merck* eine Pulsverlangsamung beim vagotomierten Tiere nicht konstatiert werden; man darf also wohl mit Recht annehmen, dass diese Substanz auf den peripheren Vagus reizende Wirkungen nicht ausübt. In zwei Fällen trat in den angestellten Versuchen sogar eine Pulsbeschleunigung auf.

Das *Digitoxin* zeigte bezüglich seiner Wirkung auf die Vagusperipherie kein einheitliches Verhalten. In drei Versuchen wurde eine Pulsbeschleunigung konstatiert. In zwei anderen Experimenten liess sich zwar eine vorübergehende geringe Pulsverlangsamung beobachten, welche aber nicht notwendigerweise auf eine Vagusreizung bezogen werden müsste, sondern innerhalb der normalen Schwankungen der Pulsfrequenz liegen könnte. Endlich wurde in zwei Versuche die Beobachtung gemacht, dass zugleich mit der durch die Atembewegung hervorgerufenen plötzlichen Blutdruckerhöhung, wie sie beim vagotomierten Tiere häufig auftritt, eine kurze Zeit anhaltende Pulsverlangsamung zu stande kommt, welche spontan verschwindet, sich oftmals wiederholen kann (S. Kurve II). und nach Atropinisierung nicht mehr wahrnehmbar ist. Man kann sich dabei des Gedankens nicht erwehren, dass das Digitoxin zwar eine schwache Erregung der Vagusperipherie

hervorbringen kann, dass dieselbe aber zu schwach ist, um einen Effekt hervorzurufen, welcher sich in einer deutlichen Pulsverlangsamung äussern würde. Wenn sich jedoch diese schwache Erregung einem anderen Reiz zugesellt, wie z. B. der durch die Atembewegungen verursachten Blutdrucksteigerung, so kann es zu einer wirklichen und sichtbaren Reizung in der Vagusperipherie kommen. Für diese Erklärung spricht auch der Umstand, dass die Pulsbeschleunigung, welche nach der Verlangsamung spontan auftritt, immer wieder im absteigenden Schenkel der Atmungsschwankung der Blutdruckkurve beginnt. Später wird gezeigt werden, dass bei unverletzten Vagi eine Blutdrucksteigerung in der Tat an dem Zustandekommen der Vaguserregung beteiligt ist. Ob eine von BÖHM<sup>(1)</sup>, nachgewiesene erhöhte Anspruchsfähigkeit des Vagus beim Entstehen der Pulsverlangsamung eine Rolle spielt, ist anzunehmen, obwohl dies aus meinen Versuchen nicht hervorgeht. Andere Möglichkeiten, wie reflektorische Erregung der Herzvagus von seiten der Lungen könnten vielleicht in Betracht kommen, doch sind unsere Kenntnisse zur Zeit noch nicht vollständig genug, um diese Frage zu entscheiden.

Das *Adonidin* zeigte in einem Versuche ein ähnliches Verhalten, wie das eben beim *Digitoxin* geschilderte. In zwei anderen Versuchen war eine deutliche *Pulsverlangsamung* zu konstatieren, in einem vierten Versuch endlich war nur eine *Pulsbeschleunigung* wahrzunehmen. Auf Grund dieser Beobachtung kann man eine zwar nicht immer, aber doch in der Mehrzahl der Fälle auftretende auf Vagusreizung in der Peripherie beruhende Pulsverlangsamung nach *Adonidin* annehmen.

Man darf also wohl sagen, dass die *Drogenpräparate* unter allen Umständen eine Erregung der Vagusperipherie bewirken, deren Äusserung, die Pulsverlangsamung, allerdings eine recht verschiedene und schwankende sein kann. Das *Strophanthin* macht niemals eine Reizung der peripheren Vagusendigungen im Herzen, das *Adonidin* übt für gewöhnlich, in der Mehrzahl der Fälle, eine erregende Wirkung auf die Hemmungsapparate des Herzens aus, und *Digitoxin* nähert sich seinem Verhalten dem *Strophanthin*, es bewirkt gewöhnlich keine sich durch Pulsverlangsamung äussernde periphere Vagusreizung, nur in seltenen Fällen und unter besonderen Umständen lässt sich ein Einfluss im genannten Sinne beobachten.

Die Frage, warum die *Drogenpräparate* diese periphere Vaguswirkung immer aufweisen, kann vorderhand nicht entschieden werden. Auch KAKOWSKI<sup>(2)</sup>, der eine ähnliche Beobachtung am isolierten Herzen machte, lässt die Frage offen. Vielleicht sind es noch andere Stoffe, welche

(1) BÖHM. *Untersuchungen über die physiologische Wirkung der Digitalis und des Digitalins*. Pflügers Archiv, Bd. 5. Zitiert nach Kaufmann und Heinz, s. d.

(2) KAKOWSKI, l. c.

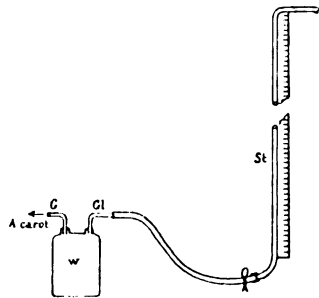
in den Blättern vorhanden sind und eine derartige Wirkung entfalten, obwohl diese Annahme wenig wahrscheinlich ist, da CLOETTA (1) nach Extraktion der wirksamen Glykoside keine Herzwirkung der Blätterrückstände mehr beobachten konnte. Vielleicht übt, wie KAKOWSKI sagt, eine Mischung der wirksamen Digitalisbestandteile eine andere Wirkung aus als die isolierten Glykoside für sich allein. Was es nun auch sein mag, die Tatsache selbst scheint aus den Untersuchungen hervorzugehen, dass die Digitalisblätterpräparate anders wirken als die reinen Substanzen. Ob diese Verschiedenheit aber eine besondere Wichtigkeit vom therapeutischen Standpunkt aus beansprucht, ist allerdings eine andere Frage.

**B. Ist die Pulsverlangsamung im ersten, therapeutischen Stadium der Digitaliswirkung auf eine sekundäre Vagusreizung zurückzuführen oder ist dieselbe eine direkte Wirkung der Digitaliskörper ?**

Schon oben wurde gesagt, dass von denjenigen Faktoren, welche nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse nach Einverleibung digitalisartiger Substanzen sekundär eine Vagusreizung hervorufen könnten, nur die Blutdrucksteigerung und gegebenen Falls eine Steigerung des intrakraniellen Druckes in Betracht kämen. Wäre es möglich, diese auszuschliessen, so dürfte man zur Annahme berechtigt sein, dass die Digitaliskörper eine direkte Erregung auf den Vagus ausüben.

Zunächst musste also die Frage beantwortet werden, ob die Pulsverlangsamung auch dann zu stande kommt, wenn die Blutdrucksteigerung ausgeschaltet wird. Letzteres wurde durch folgende Versuchsanordnung erreicht. Während die eine Karotis oder Kruralis des Versuchstieres mit dem Manometer in der gewöhnlichen Weise verbunden wurde, stand die gleichnamige Arterie der anderen Seite mit einem kleinen Apparat in Verbindung, den folgende Skizze wiedergiebt.

Er besteht aus einer Wulff'schen Flasche W, welche zwei rechtwinklig gebogene Glasröhren trägt, von denen G. mit der Arterie, Gl. durch ein ziem-



lich langen Kautschukschlauch mit dem Steigrohr St. verbunden ist, welches gehoben und gesenkt werden kann. Der ganze Apparat wird

(1) CLOETTA, M. *Zur Kenntniss der Darstellung und Zusammensetzung der Digitalisglykoside.* Arch. f. exp. Path. und Pharmakol. 1901, Bd. 54, p. 435.

luftblasenfrei mit 10 % (blutisotonischer) Magnesiumsulfatlösung gefüllt. Man liest nun am Quecksilbermanometer den Blutdruck ab und stellt danach die obere Ausflussöffnung des Steigrohrs auf dasselbe Niveau (in cm.  $H_2O$  umgerechnet) ein. Kommuniziert nun die Arterie mit dem Apparat, so hält die Flüssigkeitssäule in St. dem Arteriendruck gerade das Gleichgewicht, sodass aus dem Steigrohr nichts ausfließen kann, aber auch ein Rückfluss von  $MgSO_4$  in das Tier nicht möglich ist. Nun wird die Verbindung zwischen dem Apparat und dem Tier durch eine auf die Arterie gesetzte Klemme unterbrochen, und dem Versuchstiere das Digitalispräparat einverleibt, worauf der Blutdruck steigt und die Pulsfrequenz abnimmt. Haben diese Phänomene nunmehr das Maximum erreicht, so wird die Verbindung zwischen dem Apparat und der Arterie des Hundes wiederhergestellt. Da jetzt der Blutdruck höher ist als der Druck der Flüssigkeitssäule im Steigrohr, so muss alsbald das Blut aus der Arterie in die Wulfische Flasche strömen, und zwar so lange, bis der Blutdruck wieder seine ursprüngliche Höhe erreicht hat. Es handelt sich nun darum festzustellen, ob die Pulsfrequenz im Vergleich zur Zeit vor der Digitaliseinverleibung und der Periode der Digitaliswirkung zu- oder abgenommen hat oder gleichgeblieben ist. Setzen wir einmal den Fall, das Versuchstier hätte vor der Injektion der wirksamen Substanz einen Blutdruck von 150 mm. Hg. und eine Pulsfrequenz von 69 Pulsen in der Minute gehabt; dann sei nach Einverleibung der Digitalis der Druck auf 200 mm. Hg. gestiegen, die Anzahl der Pulse aber auf 35 gesunken; stellte man nun mittels des Steigrohrs den ursprünglichen Druck von 150 mm. Hg. wieder her, wobei die Pulsfrequenz 35 geblieben wäre, so dürfte man die Annahme zulassen, dass die Pulsverlangsamung unabhängig von der Blutdrucksteigerung besteht. Wäre aber in unserem Beispiel während der Digitaliswirkung die Pulsfrequenz nach Wiederherstellung des ursprünglichen Druckes von 35 auf 52 gestiegen, so wäre die Schlussfolgerung wohl nicht von der Hand zu weisen, dass 50 % der Pulsverlangsamung (17 Pulsschläge) auf Rechnung der Blutdruckerhöhung und 50 % auf andere Ursachen, z. B. direkte Wirkung auf den Vagus, zu setzen seien. Die folgenden Protokollbeispiele und tabellarischen Übersichten mögen die Ergebnisse dieser Versuchsreihe im einzelnen wiedergeben.

Hund 5500 g. erhält 0,015 gr. Morphin. hydrochlor. intravenös. Versuchsanordnung wie vorstehend geschildert.

Zeit.	Blutdruck in mm. Hg.	Puls- frequenz in d. Min.	Bemerkungen.
11 h. 15'	206	66-69	
11 h. 18'	202	66	Ausnahmeweise wird schon jetzt die Verbindung mit dem Steigrohr hergestellt.
11 h. 23'	186	63-66	Danach Injektion von 4 ccm. Inf. fol dig. 10;150.
11 h. 23' 35''	210	60	Der Druck steigt schnell, fällt aber bald wieder auf das ursprüngliche Niveau
11 h. 24' 40''	196	60	
11 h. 27'	194	51	
11 h. 33'			Vagotomia duplex. Steigrohrverbindung geschlossen.
	154	189	Nach Atropinisierung.

Obwohl also der Druck ungefähr derselbe bleibt, sinkt die Pulsfrequenz nach Digitalisinus von 66 auf 51 in der Minute.

Hund 3400 gr. nicht morphinisiert. Gadsches Manometer.

Zeit.	Blutdruck in mm. Hg.	Puls- frequenz in d. Min.	Bemerkungen.
5 h. 24'	230	141	
5 h. 27'	240	153	Danach Digitalysatum Bürger 1,5 ccm. in d. Vena jugularis.
5 h. 28'	260	126	
5 h. 33'	260	102	Danach Verbindung mit dem Steigrohr, es fließen 22 ccm. langsam und in Etappen ab
5 h. 34'	230	123	
5 h. 39'	230	126	
5 h. 40'			Schwache, unvollständige Atropinisierung (0,005 gr. Atrop. sulf.). Steigrohr geschlossen.
	256	150	

Nach Digitalysatum fällt die Pulsfrequenz um 30 % (141-153 auf 126-102 in der Minute). Nach Wiederherstellung des ursprünglichen Blutdrucks steigt der Puls wieder auf 123-126, ist also noch immer um 15 % gegen die Norm vermindert.

Ein zweiter Versuch gibt genau dieselben Resultate :

Hund 6100 gr., morphinisiert. Versuchsordnung wie gewöhnlich.

Zeit.	Blutdruck in mm Hg.	Puls- frequenz in d. Min.	Bemerkungen.
4 h. 24', 4 h. 34'	180-170	51-54	
4 h. 36'			Strophanthin 0,4 mgr.
4 h. 38'	178	39	
4 h. 41'	200	39-42	
4 h. 43'	200	42	
4 h. 44'			Verbindung mit dem Steigrohr. Nach dem etappenweisen Abfließen von 100 ccm. Flüssigkeit folgende Daten :
4 h. 46'	170	42	
4 h. 47'	164	36	Danach Atropin 0,015 gr. intravenös.
4 h. 48'	165	210	

Weitere Versuche mit Strophanthin hatten folgendes Ergebnis.

TABELLE III.

Pulsfrequenz in der Minute.				
1. Normaler Weise.	2. Nach Strophanthin zur Zeit der Blutdruck- steigerung	3. Während der Wieder- herstellung des ur- sprünglichen Blutdrucks.	4. Nach Wiederher- stellung des Blutdrucks.	5. Nach Atropin.
a. 66	54-48	99	60	—
b. 123	66-60	Nicht gemessen.	75-87	171
c. 66	51	60-66	57	—
d. 51	39-42	Nicht gemessen.	42	210

Um Längen zu vermeiden sollen die Versuche mit Digitoxin und Adonidin nur tabellarisch zusammengestellt werden.

TABELLE IV.

Pulsfrequenz in der Minute				
1. Normal.	2. Nach Digitoxin bezw. Adonidin zur Zeit der Blutdruck- steigerung.	3. Während der Wieder- herstellung des ursprünglichen Druckes.	4. Nach Wiederher- stellung desselben.	5. Nach Atropin.
a. 81	72	—	48	183
b. 60	45-48	51- 57	51	185
c. 171-195	105-96	177-180	132-105	213
d. 45	27-18	39- 42	33-27	196

## BESPRECHUNG DER VERSUCHE.

Betrachten wir die vorstehenden Versuche, welche die Frage entscheiden sollen, ob die Pulsverlangsamung von der Blutdrucksteigerung abhängig ist, so sehen wir, dass in den meisten Fällen eine deutliche Verminderung der Pulsfrequenz auch dann noch zu erkennen ist, wenn die Blutdrucksteigerung durch die getroffene Versuchsanordnung ausgeschaltet wird. Doch nur in den wenigsten Versuchen bleibt die Abnahme der Zahl der Herzschläge nach Ausschaltung der Blutdrucksteigerung so erheblich als wenn diese fortbestehen kann, sodass ein erheblicher Anteil der Pulsverlangsamung bezw. der Vagusreizung auf die Blutdrucksteigerung zurückgeführt werden muss. In welchem Grade diese die Vaguserregung verursacht, ist aus den Versuchen ersichtlich, doch lässt sich für die einzelnen Substanzen, welche sich im wesentlichen in Bezug auf die aufgeworfene Frage von einander nicht unterscheiden, kein gesetzmässiges Verhalten aufstellen.

An dieser Stelle sollen kurz einige Versuche erwähnt werden, welche zeigen, wie man sich das Zustandekommen der Vaguserregung durch Blutdruckerhöhung vorzustellen habe. Es ist die allgemein verbreitete Ansicht, dass die Steigerung des Aortendrucks *direkt* das Vaguszentrum erzeuge. Die experimentellen Tatsachen, auf welche sich diese Ansicht stützt, sind folgende: Durch künstlich hervorgerufene Erhöhung des Aortendrucks (Kompression der Aorta z. B.) lässt sich beim nicht vagotomierten Tiere konstant eine Pulsverlangsamung erzielen. Nach doppelseitiger Vagotomie bewirkt eine Blutdruckerhöhung nicht mit Sicherheit eine Verlangsamung des Herzschlages. Einige Autoren fanden eine geringe Verlangsamung, die Mehrzahl eine Beschleunigung des Herzrythmus. Daraus wurde eine direkte Einwirkung der Blutdrucksteigerung auf das Vaguszentrum abgeleitet. Wenn diese Anschauung richtig wäre, so müsste es möglich sein, durch eine isolierte Drucksteigerung im Gehirn eine Pulsverlangsamung zu erzielen. Zu diesem Zweck unternahm ich eine Reihe von Versuchen, welche in folgender Weise angestellt wurden (1):

Einem durch Morphin leicht betäubten Hunde wurde die eine Karotis und die V. jugularis ext. der anderen Seite präpariert und in das zerebrale Ende der beiden Gefässe passende Glaskanülen eingebunden, von denen die Venenkanüle mit einem Wassermanometer, die Arterienkanüle, mit einem Druckgefäss kommunizierte. Das letztere war durch einen doppelt durchbohrten Kautschukstopfen verschlossen, durch

(1) Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sollen an anderer Stelle etwas ausführlicher wiedergegeben werden.

welchen rechtwinklig gebogene Glasröhren führten. Eine derselben diente zur Verbindung mit der Arterienkanüle, die andere wurde an das Reduktionsventil einer Sauerstoffbombe angeschlossen, welche es gestattete, den Inhalt des Druckgefasses (blutwarme Locke'sche Lösung, in einigen Fällen zur Hälfte mit defibriniertem Blute derselben Tierart gemischt) unter einen beliebigen Druck zu setzen. Strömte nun die Lockesche Lösung unter hohem Sauerstoffdruck in das zerebrale Karotisende ein, so musste das Gehirnarteriensystem unter dem Einfluss dieses erhöhten Druckes gestellt werden. Dass dies in der Tat geschah, konnte an der Steigerung des Druckes in der V. jugularis konstatiert werden, der mit Hülfe des Wassermanometers die Druckschwankungen auf ein Kymographion aufschrieb, das auch zur gleichzeitigen Registrierung des allgemeinen Arteriendruckes (in der A. cruralis gemessen) diente.

Die solchermaßen künstlich hervorgerufene *isolierte Drucksteigerung im Bereich der Hirnarterien* hatte nun keineswegs das Ergebnis, welches man auf Grund der klassischen Anschauungen erwarten musste. Es trat nicht nur keine Pulsverlangsamung, sondern vielmehr eine Pulsbeschleunigung auf, welche schwand, sobald der Druck im Arteriensystem des Gehirns durch Unterbrechung der Verbindung mit dem Druckgefäss wieder erniedrigt wurde.

Dagegen trat eine Pulsverlangsamung auf, wenn man das Druckgefäss mit dem *kardialen* Teil der Karotis verband (In drei von vier Versuchen), *ohne dass* übrigens der Druck in der A. cruralis *erheblich* zunahm.

Auf Grund dieser Versuche muss man zu der Annahme kommen, dass eine Blutdruckerhöhung eine direkte Erregung des Vaguszentrums selbst nicht hervorrufen kann, sondern dass der Reiz *auf dem Wege des Reflexes* von der Peripherie im Vagus zum Zentrum desselben fortgeleitet wird. Der *Blutdruckreiz* würde also auf Grund der Versuche seinen Angriffspunkt in sensiblen Nervenendigungen haben, welche wohl mit höchster Wahrscheinlichkeit in intrakardialen Endigungen des Vagus zu suchen sind.

Dass in der Tat der Vagus zentripetale Fasern besitzt, welche gereizt, Pulsverlangsamung hervorrufen, ist von LUCIANI (1) bewiesen worden. In einem Versuche am Kaninchen (beim Hund kann bekanntlich der Vagus vom Sympathikus nicht isoliert werden) konnte ich mich von der Richtigkeit der Luciani'schen Ansichten überzeugen.

Nach dieser kurzen Abschweifung muss bezüglich der Pulsverlangsamung unter Einfluss digitalisartiger Substanzen hervorgehoben werden, dass durchschnittlich mindestens 50% der Pulsverlangsamung unabhängig von der Blutdrucksteigerung sind und nach den früheren Auseinandersetzungen entweder auf eine direkte Einwirkung der untersuchten Körper auf den N. Vagus oder auf eine Steigerung des intrakraniellen Druckes zurückgeführt werden müssten.

---

(1) Zitiert nach HEINZ, l. c.



Dass dieses letztere nicht in Frage kommt, konnte in einer weiteren Versuchsreihe gezeigt werden. Weder bewirken die zur Untersuchung verwandten Substanzen in Dosen, welche Blutdrucksteigerung und Pulsverlangsamung hervorrufen, eine grössere Änderung des intrakraniellen Druckes, noch bewirkt eine ziemlich erhebliche, künstliche Drucksteigerung im Schädelinnern (15-18 cm. H<sub>2</sub>O) eine messbare Pulsverlangsamung.

Letzteres ist auch aus der Kurve III ersichtlich. Die Versuchsanordnung war bei dieser Reihe von Experimenten folgende :

Karotis oder Kruralis wurden mit dem Manometer verbunden und schrieben den Blutdruck am Kymographion auf. Um den Druck im Schädelinnern zu bestimmen, wurde unterhalb der Linea temporalis, von der mittels des Raspatoriums der Ansatz des M. temporalis abgelöst wurde, ein kreisrundes Trepanloch angelegt, die Dura mater weit gespalten und in das Trepanloch der untere Teil eines Gashahnes eingeschraubt. Die Abdichtung geschah durch eine Gummiplatte. Mittelst Glasrohrs und dickwandigen Kautschukschlanches wurde so das Schädelinnere mit einer Mareyschen Schreibkapsel verbunden, welche durch die Bewegungen ihres Hebels alle Veränderungen des Druckes im Inneren der Schädelhöhle, wenn auch nicht in absolutem Masse, so doch relativ wiedergab. Auf den Kurven lassen sich so sehr deutlich die Atemschwankungen des Blutdrucks, die Pulsationen und die Niveauveränderungen des intrakraniellen Druckes wahrnehmen.

Adonidin und Strophanthin scheinen eine minimale Steigerung des intrakraniellen Druckes zu machen, die •Drogenpräparate und das Digitoxin dagegen bewirken im Augenblick des Ansteigens des Blutdrucks eine schnell vorübergehende Abnahme des Druckes im Schädelinnern. Die gemachten Wahrnehmungen lassen sich sehr wohl in der Hauptsache durch die Grösse des unter Einwirkung der genannten Substanzen in das Gehirn einströmenden Blutmenge erklären, wenn auch noch andere Faktoren berücksichtigt werden müssen. Diese Erklärungsweise liegt nach den Untersuchungen von GOTTLIEB und MAGNUS (1), welche das Gehirnvolumen unter Einfluss der Substanzen der Digitalisgruppe bestimmten, besonders nahe. Es muss jedoch hervorgehoben werden, dass die Versuche der genannten Autoren mit den meinigen nicht verglichen werden dürfen, da GOTTLIEB und MAGNUS die Veränderung des Hirnvolumens untersuchten, ich aber die Veränderungen des intrakraniellen Druckes während des I. Stadiums der Wirkung bestimmte.

Jedesmal, bevor die zur Untersuchung herangezogenen Substanzen dem Tiere intravenös einverleibt wurden, wurde untersucht, ob eine künstliche Erhöhung des intrakraniellen Druckes um 5-15 cm. H<sub>2</sub>O

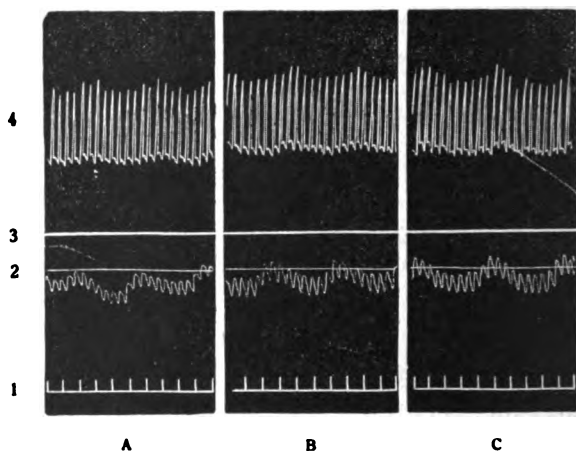
---

(1) GOTTLIEB R. und MAGNUS R. *Über den Einfluss der Digitaliskörper auf die Hirncirculation*, Arch. f. exp. Path. und Pharm. 1902. Bd. 48. S. 262.

Pulsverlangsamung erziele. Diese Drucksteigerung wurde in einfachster Weise dadurch hervorgerufen, dass physiologische Kochsalzlösung in den Kautschukschlauch, welcher das Schädelinnere mit dem Marey's Tambour verband, aufgefüllt wurde. Die Ergebnisse waren vollständig negativ, da eine Pulsverlangsamung nicht auftrat. (S. Kurve III.)

Vergleichsweise konnte konstatiert werden, dass die nach Injektion der zur Untersuchung verwandten Substanzen besten Falls auftretende Drucksteigerung niemals so erheblich war (15 cm. H<sub>2</sub>O), sodass die

KURVE III.



1. Zeit in Sekunden. 2. Hirndruckkurve mit willkürlich gezogener Abszisse. 3. Nulllinie des Blutdrucks. 4. Blutdruck. Gadsches Manometer.

A. 22 1/2 Pulsationen in 10". Blutdruck 150 mm. Hg. maximal, 80 mm. Hg. minimal.

B. 22 Pulsationen in 10". Blutdruck unverändert. Hirndruck um 15cm. H<sub>2</sub>O erhöht.

C. 22 Pulsationen in 10". Blutdruck wie vorher, Hirndruck um 10 cm. H<sub>2</sub>O erniedrigt.

oben ausgesprochene Ansicht, die durch die Einverleibung von Körpern der Digitalisgruppe verursachte Pulsverlangsamung beruhe nicht auf einer Erhöhung des intrakraniellen Druckes zu Recht besteht.

### Zusammenfassung der Ergebnisse.

In wenige Worte zusammengefasst lassen sich die Resultate der vorliegenden experimentellen Untersuchung folgendermassen wiedergeben :

1. Die nach intravenöser Injektion von Substanzen der Digitalisgruppe (Infusum foliorum digitalis, Digitalysatum Bürger, Digitoxin, Strophanthin und Adonidin), beobachtete Pulsverlangsamung, beruhend auf einer

Erregung der N. vagus, ist zum Teil abhängig von der Blutdrucksteigerung, welche diese Substanzen bei passender Dosierung hervorrufen.

Die Blutdrucksteigerung könnte vielleicht einen schwachen Reiz auf die intrakardialen Hemmungsapparate des Herzens ausüben, bewirkt aber in der Hauptsache eine Pulsverlangsamung auf dem Wege des Reflexes, welcher von sensiblen Nervenendigungen im Herzen durch den N. vagus zum Zentrum dieses Nerven verläuft.

2. Eine Erhöhung des intrakraniellen Drucks, welche eine Erregung des Vaguszentrums hervorrufen könnte, kommt beim Zustandekommen der Pulsverlangsamung nicht in Frage.

3. Da nach Ausschaltung der Blutdrucksteigerung die Herzschläge gegenüber der Norm noch *stark* verlangsamt sind, eine Erhöhung des intrakraniellen Druckes an der Vagusreizung nicht beteiligt ist, so darf man die Verminderung der Pulsfrequenz teilweise als eine *direkte* Einwirkung der Digitalissubstanzen auf den X. Hirnnerven auffassen.

4. Die Erregung des Vagus ist bei den *Drogenpräparaten* (Infus und Dialysat.) als eine *zentrale und periphere Wirkung* aufzufassen, bei *Strophanthin* konnte eine periphere Einwirkung auf den N. vagus nicht beobachtet werden; *Digitoxin* zeigt einen inkonstanten und auch dann nur schwachen erregenden Einfluss auf die Peripherie des genannten Nerven, *Adonidin* kann offenbar in der Mehrzahl der Fälle die intrakardialen Vagusendigungen in einen schwachen Reizungszustand versetzen.

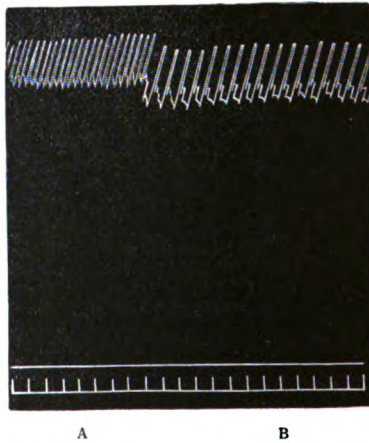
Zum Schluss sei es noch gestattet, die Frage aufzuwerfen, ob sich aus den angeführten Versuchsergebnissen irgendwelche Gesichtspunkte für das therapeutische Handeln der Klinikern gewinnen lassen. Mögen die Resultate auch vorwiegend nur ein wissenschaftliches Interesse darbieten, so sind sie doch vielleicht geeignet, die merkwürdige Beobachtungen eines so hervorragenden Klinikern wie <sup>(1)</sup> SAHLI zu erklären. SAHLI konnte nämlich bei den sog. Hochdruckstauungen, ein Krankheitsbild, welches er selbst bekanntlich zum ersten Mal beschrieb, wahrnehmen, dass die Digitalis ausser der günstigen Wirkung auf das erlahmende Herz manchmal im stande ist, den krankhaft gesteigerten Blutdruck zu vermindern. Dies lässt sich vielleicht auf Grund meiner Beobachtungen in einfacher Weise folgendermassen erklären. Die durch die direkte Einwirkung auf den Vagus hervorgerufene Pulsverlangsamung ist eine

(1) SAHLI. *Herzmittel und Vasomotorenmittel*. Referat erstattet auf dem Kongress f. innere Medizin, Berlin, 1901.

so bedeutende, dass die *in der Zeiteinheit* vom Herzen in die Aorta geworfene Blutmenge geringer wird, obwohl das bei jeder Systole geförderte Blutquantum unter dem Einfluss der Digitalis zugenommen hat, sodass der Blutdruck — wie bei den Hochdruckstauungen — abnehmen kann, vorausgesetzt dass der Gefässquerschnitt im arteriellen System nicht anders wird als vorher (1). Einer meiner Versuche illustriert aufs deutlichste meine Annahme.

Ein Versuchshund zeigte nach Vagotomie einen sehr hohen Blutdruck von 320 mm. Hg. die Verabreichung der Digitalissubstanz bewirkte Vagusreizung in der Peripherie, als deren Folge eine so erhebliche Pulsverlangsamung auftrat, dass der Blutdruck absank. Die Kurve gibt das gesagte in anschaulicher Weise wieder :

KURVE IV.



A. Vor Verabreichung der Digitalis 150 Herzschläge und 320 mm. Hg. Maximaldruck.  
 B. Nach Eintritt der Pulsverlangsamung 80 Herzschläge in der Minute und nur 295 mm-Hg. Maximaldruck, obwohl die Systolen offenbar grösser geworden sind. (Gad'sches Manometer).

Aus alledem ergibt sich als praktische Folgerung, dass die Körper der Digitalisgruppe auch bei hohem Blutdruck indiziert sein können, weil es häufig gelingt, die Schlagzahl des Herzens in einem solchen Grade zu vermindern, dass dadurch der pathologisch gesteigerte Blutdruck erniedrigt wird.

*Gent, April 1906.*

(1) Der andere Faktor der Blutdruckerhöhung nach Digitaliseinverleibung kommt bei den Hochdruckstauungen in der Tat kaum in Frage, da sich die Gefässe entweder nur unvollkommen kontrahieren können (Arteriosklerose) oder schon kontrahiert sind (Nephritis). Im übrigen möchte ich darauf aufmerksam machen, dass SAHLI selbst andere Erklärungen für das Absinken des Blutdrucks nach Digitalis gibt.

## 41. Sur la genèse des cellules géantes <sup>(1)</sup>

PAR

J. F. HEYMANS.

Dans une communication antérieure <sup>(2)</sup>, nous avons exposé nos premiers essais de vaccination antituberculeuse à l'aide de sacs de roseau renfermant un milieu nutritif ensemencé par des bacilles tuberculeux et placés sous la peau ou dans la cavité péritonéale d'animaux sains ou déjà tuberculeux. Une des questions que nous nous sommes posée d'emblée et que nous avons cherché à résoudre immédiatement est la suivante : Quelle réaction inflammatoire ou morphologique se produit autour d'un sac à l'intérieur duquel se multiplient des bacilles tuberculeux et qui laisse passer à travers sa paroi les substances bacillaires diffusibles ? Dans ce but, nous avons constamment recueilli les sacs des animaux autopsiés jusqu'ici (soit 86 sacs chez le lapin, 21 sacs chez le cobaye, 14 sacs chez les bêtes bovines); nous les avons fixés d'ordinaire au formol ou au sublimé acide afin de pouvoir colorer les bacilles, parfois aux liqueurs osmiques; nous avons coloré les coupes à l'hématoxyline-éosine, à la fuchsine et bleu de méthylène, à la fuchsine et éosine-bleu de méthylène <sup>(3)</sup>, éventuellement

---

(1) Communication faite à l'Académie royale de médecine de Belgique, séance du 28 avril 1906.

(2) *Bull. de l'Acad. roy. de Méd. de Belgique*, 1904, p. 780, et *Arch. intern. de pharmacod. et théor.*, 1905, vol. XIV, p. 171.

(3) Nous croyons pouvoir recommander spécialement cette double coloration consécutive : d'après la méthode habituelle, les coupes à la paraffine fixées sur couvre-objet sont épuisées par le xylol, traitées par l'alcool absolu, puis colorées par la

au Heidenhain ou à la safranine. Afin de pouvoir étudier cette réaction morphologique autour des sacs à ses diverses phases, nous avons en outre institué une série d'expériences *ad hoc* : d'une part, nous avons varié la durée du séjour du sac dans la cavité péritonéale, ce qui nous permettra d'assister à l'évolution diachronique de la réaction, et à cet effet, des sacs avec même contenu ont été retirés sur le vivant et plongés immédiatement dans le fixateur, soit environ après six, douze et vingt-quatre heures, puis de jour en jour jusqu'au trentième, ensuite de mois en mois jusqu'à dix-huit mois. D'autre part, nous avons changé le contenu du sac au point de vue du milieu nutritif et des microbesensemencés, ce qui élucidera l'influence du contenant sur la réaction morphologique péricellulaire.

Nous pourrions écrire un volumineux mémoire en relatant en détail ces recherches nombreuses et de longue durée, et en les comparant à des recherches semblables; nous croyons pouvoir nous contenter d'une synthèse, quitte éventuellement à revenir dans la suite sur certains points particuliers dans des notes séparées. Choisissons donc d'emblée le cas le plus typique et le plus instructif : au lieu du bouillon glyceriné ordinaire, prenons comme milieu nutritif un exsudat pleural de lapin, recueilli vingt-quatre heures après l'injection intrapleurale de gluten-caséine et qui est constitué en majeure partie par des cellules polynucléées neutrophiles; ajoutons y une fine émulsion de bacilles tuberculeux et introduisons ce mélange dans un sac de roseau stérilisé long de 1 centimètre et large de 4 millimètres environ; puis plaçons aseptiquement ce sac dans la cavité péritonéale d'un lapin au niveau de la région sous-ombilicale en le fixant dans la plaie par un chef de fil long de 1 centimètre environ. Ballotté par les intestins en péristaltique, le sac reste flottant dans le ventre; il n'est pas englobé par l'épiploon, ne va pas se loger dans le petit bassin, et, point important, ne contracte d'adhérences qu'avec le péritoine

---

fuchsine phéniquée, décolorées par l'alcool avec 1 % de HCl et lavées à l'eau distillée. Ensuite la lamelle, simplement égouttée et non desséchée, est recouverte par une à deux gouttes de la solution d'éosine-bleu de méthylène de May-Grünwald (Grübler et C<sup>ie</sup>, Leipzig); après trente à soixante secondes, ou plus, on lave à l'alcool absolu jusqu'à décoloration suffisante; on passe au xylol et l'on monte au baume de Canada. Dans de telles préparations (coupes ou frottis), outre la coloration rouge des bacilles et la coloration bleue des noyaux, les protoplasmes des différentes cellules sont nettement différenciés au point de vue basophile et acidophile.

Signalons encore un autre petit perfectionnement technique : pour la coloration à chaud par la fuchsine phéniquée, au lieu de chauffer directement la lamelle, ou indirectement dans un verre de montre, nous nous servons depuis des années de petites capsules en nickel, de la forme et de la grandeur du verre de montre, que la firme Hugerhoff de Leipzig a construites sur nos indications. Ces capsules peuvent être chauffées rapidement à la température voulue dans une flamme quelconque, sans qu'on ait à redouter quelque accident.

pariétal le long du fil, parfois aussi à l'autre extrémité avec l'intestin par une bride. Voyons maintenant, d'abord ce qui se produit autour du sac, car comme tout corps étranger, il provoque une réaction inflammatoire aseptique autour de lui, puis, ce qui se produit dans son intérieur.

Si l'on refait la laparotomie six, douze et vingt-quatre heures après, on retrouve le sac comme tel, humecté d'une mince couche d'exsudat assez transparent et limpide; on le retire sans aucune résistance; plongé dans le fixateur, sa périphérie devient immédiatement opaque par suite de la coagulation de la couche d'exsudat. Ces sacs débités en coupes, on constate que déjà quelques heures après l'introduction, la surface du sac s'est uniformément entourée d'une couche continue de polynucléaires typiques presque purs; ces cellules sont séparées et surtout entourées périphériquement par des filaments et des lamelles de fibrine coagulée.

Les sacs placés dans la cavité péritonéale depuis deux à quatre jours présentent encore à l'ouverture du ventre un aspect macroscopique très analogue au précédent, mais la membrane inflammatoire entourant le sac est plus visible, l'opacité que détermine le fixateur est plus marquée. Au microscope, on voit que cette membrane est encore composée en majeure partie de cellules neutrophiles ordinaires à noyaux polymorphes et à chromatine dense (fig. 1 *a*); mais parmi elles se trouvent, dès maintenant, plusieurs cellules à noyaux plus clairs, de forme plus simple, voire arrondie (fig. 1 *b* et *c*); l'examen de nombreuses coupes, provenant de différents sacs, nous amène à conclure que les cellules à noyau clair et arrondi, qui devront bientôt être identifiées avec les cellules dites épithélioïdes, dérivent des cellules neutrophiles dont le noyau polymorphe peu à peu se concentre, se clarifie et s'arrondit.

Dès le quatrième jour, et constamment les jours suivants, apparaît autour de la couche cellulaire précitée, en certains endroits d'abord, puis tout le long du sac, du tissu conjonctivo-vasculaire embryonnaire; celui-ci s'organise et se développe de plus en plus; sur un sac qui a séjourné quinze jours ou plus dans la cavité péritonéale, on constate, en ouvrant le ventre de l'animal vivant, que le long du fil resté fixé dans la plaie cicatrisée descend une gaine conjonctive qui vient envelopper tout le sac flottant librement dans la cavité péritonéale et, dans cette gaine, on distingue une ou deux petites artérioles qui viennent former autour du sac une belle arborisation capillaire et se reformer en une ou plusieurs veinules remontant dans la gaine du fil et se jetant dans les veines sous-péritonéales de la paroi abdominale. Bref, l'enveloppe conjonctivo-vasculaire entourant tout le sac, restée pour le surplus libre de toute adhérence, est exclusivement en connexion anatomique avec le péritoine pariétal.

Si l'on coupe un tel sac, on constate à la périphérie de l'enveloppe

conjonctivo-vasculaire de grands noyaux aplatis; au-dessous de ceux-ci, du tissu conjonctif, encore relativement jeune, dans lequel circulent de nombreux vaisseaux; puis entre cette couche moyenne, qui seule représente les quatre cinquièmes de l'épaisseur de la membrane néoformée, et la paroi cellulosique du sac, on observe un liséré cellulaire constitué par des cellules polynucléées, ensuite par une espèce de cellules nettement mononucléées, et, enfin, éparpillées le long de la membrane cellulosique, des cellules géantes avec un nombre plus ou moins considérable de noyaux. C'est la description de la genèse de ces cellules géantes qui fait l'objet principal de notre communication d'aujourd'hui. Vous savez tous que cette genèse n'est nullement élucidée, malgré les recherches innombrables sur ce sujet, et qu'elle est interprétée par des hypothèses variées. Elle est restée problématique, croyons-nous, parce que jusqu'ici on ne connaissait pas suffisamment son déterminisme expérimental : les sacs placés dans la cavité péritonéale de la manière susdite nous permettent de provoquer, à volonté et avec un résultat constant, la formation des cellules géantes et de saisir le phénomène à ses différents stades. Sur les morceaux d'éponges, les tubes ou lamelles en verre, etc., les sacs présentent comme avantages qu'ils restent complètement isolés, qu'ils portent autour de leur paroi unie toute la néoformation inflammatoire, qu'ils se laissent fixer, couper, colorer, examiner en totalité, et que, dès lors, les sacs retirés à différents intervalles nous donnent une vue d'ensemble de tous les phénomènes réactionnels morphologiques provoqués par leur présence. Enfin, l'évolution morphologique des cellules, enfermées dans le sac avec des bacilles, nous permettra de résoudre péremptoirement un problème fondamental d'anatomie pathologique.

D'après l'examen des coupes de sacs retirés à tous les intervalles, les cellules géantes se forment exclusivement au voisinage immédiat de la paroi cellulosique du sac de roseau (également entre les filaments du fil de soie qui a lié les deux extrémités) et, à moins de complications expérimentales, elles n'existent pas dans la couche conjonctivo-vasculaire susdite. Elles commencent à y apparaître du quatrième au sixième jour: leur nombre, leur volume et leur richesse en noyaux augmentent du sixième au quinzième jour, puis la prolifération cellulaire s'arrête; un état stationnaire avec différenciation en tissu adulte s'instaure, suivi ultérieurement d'un stade d'atrophie et de régression. Donc du sixième au quinzième jour, en moyenne, des cellules géantes, c'est-à-dire des cellules renfermant deux à vingt, à cinquante, jusqu'à cent noyaux et plus dans un protoplasme unique, se forment aux dépens de cellules à noyau unique, car tous les éléments cellulaires de la membrane néoformée ne renfermaient jusque-là qu'un seul noyau. Les coupes de la plupart des sacs retirés après six à quinze jours, parfois une seule d'entre elles, nous



permettent d'assister à tous les stades de la genèse de ces cellules géantes et de leurs multiples noyaux, tant la prolifération nucléaire peut y être active, fréquente : la multiplication des noyaux des cellules géantes se fait par division directe, et les cellules géantes elles-mêmes dérivent directement des cellules mononucléées signalées plus haut. Les figures 2 et 3 représentent ces cellules mononucléées avec leur noyau clair et arrondi : celui-ci augmente de volume, s'allonge, s'étire plus ou moins en biscuit (fig. 3 *a*, 4, 8 et 9), puis se divise en deux noyaux fils (fig. 5 et 6); ces deux noyaux fils à leur tour, plus ou moins simultanément ou consécutivement (fig. 11 et 12), se divisent par division directe et ainsi de suite ; jusque dans les cellules géantes à vingt et cinquante noyaux, nous avons pu voir, malgré l'accumulation de ces noyaux, des divisions directes sur nombre d'entre eux (fig. 13 à 18). Cette division directe du noyau préexistant est fréquemment typique, symétrique à tous les points de vue (fig. 4, 9 et 18 *c*) ; d'autres fois, comme certaines divisions indirectes, elle est atypique ou asymétrique : étranglement latéral en deux parties égales (fig. 6 *d*), étranglement médian et asymétrique en deux parties inégales (fig. 13 à 16 et 18 *d*).

En même temps que le noyau se divise, le protoplasme augmente dans une proportion variable, car des cellules géantes de même volume peuvent contenir un nombre très différent de noyaux (1). Au moins ici, la multiplication des noyaux des cellules géantes se fait par division directe, et non par division indirecte, fusion ou pénétration de cellules, etc., et les cellules géantes elles-mêmes dérivent directement des cellules mononucléées signalées plus haut.

Quelle est maintenant la nature et l'origine de cette cellule mononucléée ?

Nous signalions plus haut que pour prendre les sacs les plus typiques, nous avons choisi ceux renfermant de l'exsudat pleural composé surtout de neutrophiles caractéristiques et ensemencé par une émulsion fine de bacilles vivants ; voyons donc ce que révèle l'intérieur des coupes de ces sacs sur lesquels nous avons poursuivi la genèse de la gaine inflammatoire et des cellules géantes. Sur les coupes d'un sac qui n'a séjourné dans la cavité péritonéale que quelques heures (ou même qui a été simplement tenu à 38°), on constate que presque tous les bacilles tuberculeux ont été phagocytés par les polynucléaires ou microphages de Metchnikoff (fig. 30),

---

(1) Si le sac convenablement rempli est resté imperméable aux bacilles, toutes ces cellules géantes sont sans bacilles ; dans le cas contraire, elles peuvent en renfermer un nombre plus ou moins considérable. La division du noyau de la cellule géante par bacilles (fig. 17) ou par simple corps étranger est la même, mais la disposition des noyaux s'en ressent bientôt.

tandis que les rares mononucléaires ou macrophages n'en contiennent guère. Sur les coupes de sacs ayant séjourné deux à quatre jours dans le péritoine, on voit déjà manifestement que les bacilles se sont multipliés à l'intérieur des phagocytes; on y rencontre de dix à cinquante bacilles et plus (fig. 31). Dans les coupes de sacs retirés après huit à quinze jours, colorées à la fuchsine, les bacilles multipliés sont tellement serrés et superposés que tout le corps cellulaire en paraît bourré et se présente sous forme d'une masse rouge foncé (fig. 32 à 37), ayant parfois déjà éclaté et permettant aux bacilles de se développer en îlots chevelus. Qu'est devenu entretemps le noyau polymorphe de la cellule neutrophile? Tant les coupes colorées à la fuchsine et bleu de méthylène que celles colorées à l'hématoxyline-éosine nous montrent que le noyau polymorphe de la cellule phagocyte, à l'intérieur de laquelle se multiplient les bacilles, devient clair (fig. 31), puis arrondi et en tout comparable aux noyaux des cellules mononucléées qui se trouvent appliquées tout près de là sur la face externe de la paroi du sac (fig. 19, 32 et 33); tout comme ce noyau, celui des cellules phagocytes internes peut se diviser par division directe (fig. 20 à 29), etc., et former ainsi à l'intérieur du sac des cellules géantes avec deux à cinq noyaux (fig. 21, 26 à 29, 34 à 37) arrondis, nettement distincts, clairs mais généralement plus petits (fig. 28 et 29) que ceux des cellules géantes externes, parce qu'ils se trouvent dans des conditions nutritives plus défavorables. Donc certaines cellules polynucléées de l'exsudat qui phagocytent les bacilles restent vivantes à l'intérieur du sac pendant de nombreux jours (au moins dix à quinze jours), et cela malgré la multiplication bacillaire à l'intérieur de leur protoplasme; elles se transforment en cellules mononucléées et même en cellules à plusieurs noyaux ou cellules géantes. Au point de vue morphologique et surtout tinctoriel vis-à-vis des matières colorantes, la cellule mononucléée, tant celle de l'intérieur du sac que celle qui entoure immédiatement sa paroi, est le type de la cellule dite épithélioïde: l'interne dérive directement de la cellule neutrophile, polynucléée ou microphage, comme nous venons de le démontrer, et l'examen des stades successifs du liséré cellulaire autour de la paroi du sac nous montre tant de stades intermédiaires entre le noyau de la cellule polynucléée et la cellule mononucléée dite épithélioïde que nous concluons que celle-ci a la même origine. Pour prévenir les malentendus, relevons que tous les polynucléaires intrasacculaires n'arrivent pourtant pas au degré de développement signalé plus haut; d'une manière générale, la survie des éléments cellulaires renfermés dans les sacs est évidemment précaire et limitée; bon nombre meurent bientôt. Jusqu'à vingt à vingt-cinq jours, on obtient des colorations cellulaires et nucléaires, de plus en plus rares, mais encore nettes; puis la chromatolyse devient de plus en plus complète; néanmoins les cadavres cellulaires avec

leurs noyaux se retrouvent encore dans des sacs retirés après deux ou quatre mois et plus.

Nous avons fait également plusieurs expériences où le sac était rempli avec du sang puisé dans une veine et mélangé avec des bacilles; là encore les bacilles étaient phagocytés par les polynucléaires et ceux-ci encore, pour autant que ces expériences encore incomplètes permettent de nous prononcer, se transforment en cellules épithélioïdes et en cellules géantes (fig. 38 et 39).

En un mot, les noyaux des cellules géantes se multiplient par division directe; la cellule géante dérive de la cellule épithélioïde et celle-ci, à son tour, de la cellule polynucléée, qui circule avec le sang mais en sort par diapédèse pour former les infiltrations ou exsudats cellulaires.

Comme il est dit plus haut, ces phénomènes réactionnels de prolifération sont, en général, complètement terminés après quinze à vingt jours, puis prédominent de plus en plus les phénomènes de différenciation. La gaine conjonctivo-vasculaire se transforme en tissu adulte et s'amincit notablement; les polynucléaires disparaissent; les cellules épithélioïdes et les cellules géantes persistent, mais s'atrophient de plus en plus; à l'intérieur du sac, ainsi que nous le disions déjà plus haut, après vingt-cinq à trente jours, les éléments cellulaires vivants sont disparus et il ne reste que les bacilles sur le sort desquels nous reviendrons ultérieurement, comme probablement aussi sur l'histogenèse de la gaine conjonctivo-vasculaire et sur les phénomènes d'atrophie.

#### TEXTE EXPLICATIF DES FIGURES.

Grossissement Leitz, immersion  $\frac{1}{12}$ , oculaire 5.

Coloration des cellules à l'hématoxyline, au bleu de méthylène ou à la safranine; coloration des bacilles à la fuchsine. (Cfr. p. 245.)

Fig. 1. — Assise interne des cellules appliquées immédiatement sur la paroi externe d'un sac de roseau placé dans la cavité péritonéale du lapin depuis deux jours. vue de face  
a) nombreux polynucléaires encore typiques avec chromatine opaque; b) polynucléaires à chromatine plus claire et moins fragmentée; c) polynucléaires dont la chromatine s'est réunie en un noyau encore irrégulier, mais homogène et transparent.

Fig. 2. — Trois cellules épithélioïdes dérivant des cellules (c) de la figure 1. Protoplasme arrondi (a); protoplasme à prolongements (b). Noyau clair, à granulations chromatiques. Le noyau de ces cellules, en se divisant directement, donne naissance aux cellules géantes, dont divers types sont reproduits dans les figures suivantes.

Fig. 3. — Cinq cellules épithélioïdes du même type que la cellule (a) de la figure 2, dont une, la cellule (a), présente un noyau en biscuit.

Fig. 4. — Cellule épithélioïde avec petit prolongement protoplasmatique, le noyau (a) également en forme de biscuit.

Fig. 5. — Cellule à protoplasme avec plusieurs prolongements et à deux noyaux, dont l'un (a) est oblong, dont l'autre (b) est légèrement étranglé et renferme deux nucléoles c.

- Fig. 6. — Deux cellules, l'une (a) avec deux noyaux légèrement échanrés, l'autre (b) avec deux noyaux arrondis (c) et un troisième noyau (d) presque complètement divisé en deux noyaux arrondis égaux par un étranglement unilatéral.
- Fig. 7. — Cellule avec noyau en division, apparemment moins par étranglement que par dédoublement de la membrane nucléaire équatoriale (a), à moins que ce ne soit un étranglement analogue à (d) de la figure 6, mais vu de face par en-dessous.
- Fig. 8. — Cellule avec noyau en forme de biscuit, légèrement asymétrique.
- Fig. 9. — Cellules à deux prolongements protoplasmiques, avec noyau en forme de biscuit et deux nucléoles (a) et (b). Division directe mise en évidence par coloration au bleu de méthylène, comme aussi dans les figures 11, 12, 14 et 17, tandis que les autres colorations, excepté figure 18, sont à l'hématoxyline.
- Fig. 10. — Cellule géante à quatre noyaux, dont (a) arrondi, (b) allongé, (c) allongé et légèrement rétréci en son milieu, (d) presque étiré en deux noyaux fils.
- Fig. 11 et 12. — Deux cellules à types différents de noyaux allongés (a) et de divisions directes (b).
- Fig. 13. — Coupe d'une cellule géante à protoplasme volumineux et noyaux nombreux, dont la forme devient de plus en plus irrégulière à mesure qu'ils s'entassent davantage. En (a) division directe symétrique mais inégale, une sorte de bourgeon par étranglement qui donne naissance à un petit noyau. L'examen microscopique de la préparation démontre qu'il s'agit là d'une telle division et non d'une coupe oblique du noyau en forme de biscuit; les figures 14, 15 et 16 représentent différentes variétés de cette division.
- Fig. 14. — Coupe de cellule géante colorée au bleu de méthylène, avec plusieurs noyaux assez arrondis renfermant un nucléole (a), puis un noyau (b) allongé et en voie de se diviser en deux parties inégales.
- Fig. 15. — Coupe de cellule géante à très nombreux noyaux entassés et présentant de multiples variantes de division directe. (a) noyau étiré en biscuit presque symétrique avec deux nucléoles; (b) noyau étranglé comme (b) de la figure 14; (c) noyau avec deux nucléoles à un stade de division comme (d) de la figure 6; (d) noyau se rapprochant du noyau (b) de la figure 11; plusieurs autres noyaux allongés et aux premiers stades de la division directe.
- Fig. 16. — Coupe de cellule géante dont les noyaux sont à des stades de division analogues à ceux de la figure 15, en général avec grosse granulation chromatique ou nucléole. (a) noyau arrondi, (b) noyau en forme de biscuit, (c) stade ultime d'une division en deux noyaux arrondis de diamètre très inégal.
- Fig. 17. — Cellule géante avec quatre noyaux (a) plus ou moins réguliers et deux noyaux (b) allongés et à deux stades différents d'étranglement, puis un bacille tuberculeux (b) qui a traversé la paroi du sac de roseau et a été phagocyté.
- Fig. 18. — Partie d'une coupe de cellule géante fixée au Flemming et colorée à la safranine. (a) noyau arrondi avec nucléole grisâtre non coloré en rouge; (b) noyau plus volumineux allongé; (c) noyau en division directe, au stade de la forme de biscuit, avec deux grosses granulations grisâtres ou nucléoles aux deux extrémités; (d) gros noyau en voie d'étranglement en deux noyaux fils inégaux.

N. B. — Les figures 2 à 18 sont dessinées dans différentes coupes de différents sacs placés dans la cavité péritonéale du lapin depuis quatre à vingt jours, et représentent des cellules en contact immédiat avec la paroi externe du sac.

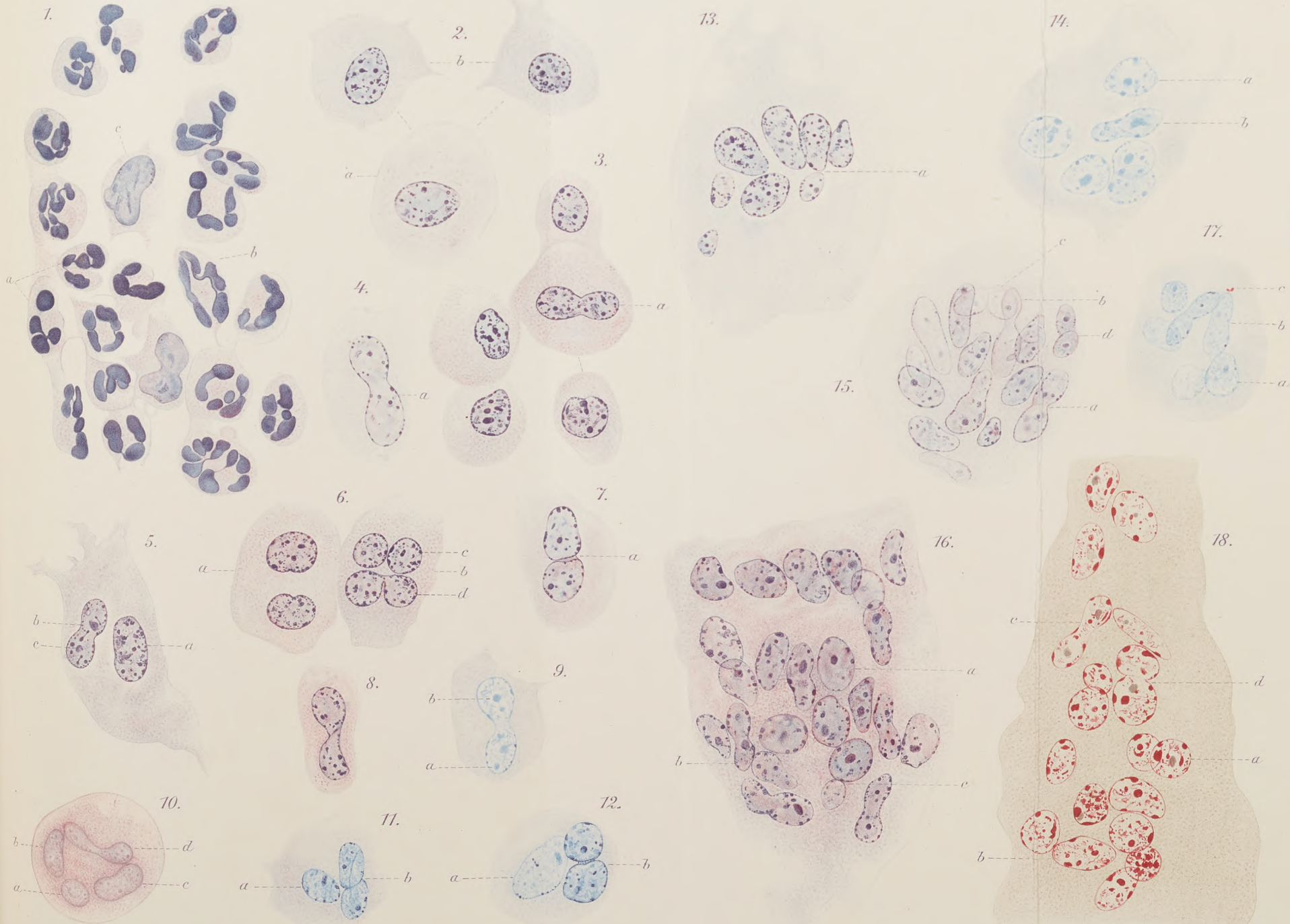
Par contre, les figures 19 à 39 représentent des cellules de l'intérieur de sacs de roseau restés hermétiquement clos pour les cellules au moins.

Les figures 19 à 29 sont empruntées à différentes coupes de sacs renfermant un

exsudat pleural plus bacilles, ayant séjourné dans la cavité péritonéale quatre à quinze jours, et colorées à l'hématoxyline-éosine.

- Fig. 19. -- Grosse cellule avec protoplasme vacuolisé à sa périphérie et gros noyau clair.  
 Fig. 20. — Cellule à protoplasme plus compact et noyau en voie d'étranglement.  
 Fig. 21. — Cellule avec deux noyaux arrondis, parfaitement distincts.  
 Fig. 22 à 25. — Différents types de cellules en voie de division directe; (fig. 22 et 23) deux cellules à noyau allongé, incurvé; (fig. 24 et 25) deux types de division directe.  
 Fig. 26. — Cellule à noyau au dernier stade qui précède la séparation complète en deux noyaux fils, avec protoplasme vacuolisé, ayant phagocyté deux globules rouges se trouvant dans l'exsudat sanguinolent.  
 Fig. 27. — Cellule à deux noyaux légèrement allongés, dont le gauche légèrement étranglé.  
 Fig. 28. — Cellule avec deux noyaux à un stade avancé de la division directe en deux couples de noyaux légèrement inégaux.  
 Fig. 29. — Cellule avec un noyau arrondi et un deuxième noyau fortement étranglé.  
 N. B. - Les cellules avec un jusqu'à quatre noyaux des figures 19 à 29 sont des cellules épithélioïdes, respectivement des cellules géantes avec nombreux bacilles, comme le démontrent les coupes des mêmes sacs colorés à la fuchsine et bleu de méthylène ou éosine-bleu de méthylène. (Cfr. fig. 32 à 37).  
 Fig. 30. — Trois polynucléaires d'une émulsion d'exsudat et de bacilles tuberculeux en contact depuis une demi-heure; la cellule du milieu a seule phagocyté des bacilles. Des sacs dans lesquels on enferme le même mélange, retirés de la cavité péritonéale après une à vingt-quatre heures, fixés, coupés et colorés, renferment des polynucléaires analogues avec ou sans bacilles. Bientôt les bacilles phagocytés se multiplient, le noyau polymorphe et à chromatine opaque se modifie, s'éclaircit, s'arrondit et se ramasse.  
 Fig. 31. — Sept cellules de l'intérieur d'un sac ayant séjourné pendant quarante-huit heures dans la cavité péritonéale. Le protoplasme de ces cellules est peu nettement délimité, il renferme de nombreux bacilles allongés, segmentés; les granulations chromatiques opaques sont rares, elles sont devenues plus claires, plus ou moins fusionnées.  
 Fig. 32 à 37. — Six types de cellules à bacilles, dérivant des cellules des figures 31 et 30, dessinées à l'intérieur de sacs avec émulsion d'exsudat et de bacilles, ayant séjourné dans la cavité péritonéale de quatre à quinze jours.  
 Fig. 32. — Cellule avec noyau unique périphérique et protoplasme renfermant de très nombreux bacilles.  
 Fig. 33. — Cellule avec noyau volumineux clair entouré de nombreux bacilles, correspondrait à la cellule de la figure 19 vue en coupe transversale.  
 Fig. 34 et 35. — Cellule à deux noyaux et nombreux bacilles, à rapprocher des figures 21 et 27.  
 Fig. 36. — Cellule complètement bourrée de bacilles au point que protoplasme et noyau sont à peine visibles.  
 Fig. 37. — Cellule géante à cinq noyaux périphériques, avec très nombreux bacilles, surtout au centre.  
 Fig. 38 et 39. — Représentent deux cellules de l'intérieur d'un sac, dans lequel on a introduit du sang comme tel plus bacilles, et ayant séjourné dix-huit jours dans la cavité péritonéale.  
 Fig. 38. — Coloration à l'hématoxyline; cellule à deux noyaux.  
 Fig. 39. — Coupe du même sac colorée à la fuchsine et bleu de méthylène: cellule analogue, avec deux noyaux et bacilles.

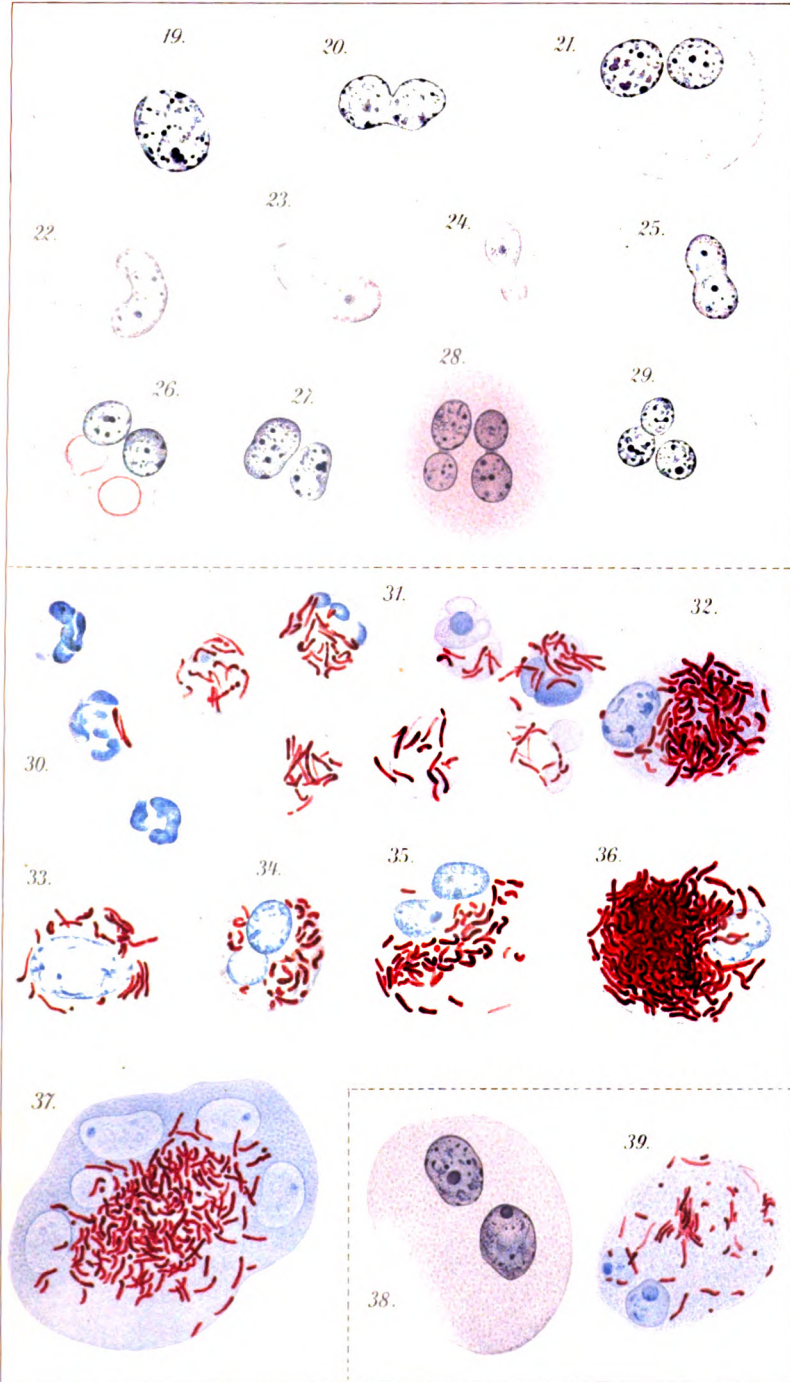




Lith. Anst. v. E.A. Funke, Leipzig.







*Emb. Ant. et A. Franke, Leipzig.*



(Diretto dal prof. Luigi Sabbatani).

## Dell' atropina come mezzo per impedire il vomito da morfina

DOTTOR ITALO SIMON,

Assistente.

Sono già molti anni che è entrato nella pratica medica l'uso di unire alla morfina piccolissime dosi di atropina nello intento di togliere gli spiacevoli effetti secondarii che quel medicamento nel primo periodo della sua azione talora produce e principalmente il vomito.

Pare che WEIR MITCHELL, KEEN e MOOREHOUSE nel 1864 abbiano toccato quest' argomento. Io non mi potei procurare i loro lavori originali ma, a quel che trovo in CHIRONE (1) essi, da esperienze fatte su ammalati, trassero la conclusione che fra i due alcaloidi non esiste alcun antagonismo per quel che riguarda la loro azione sul tubo gastro-enterico. Però certamente un anno dopo si occupò dell' argomento Bois (2) il quale, avendo iniettato sotto cute in 10 malati gr. 0,01 di sale di morfina uniti a gr. 0,001-0,002 di sale di atropina, osservò che i vomiti da morfina si verificavano spesso. Più tardi FRICKENHAUS (3), aggiungendo un decimo in peso di atropina alla dose di morfina adoperata, ottenne l'azione del farmaco

---

(1) CHIRONE, V. : *Antagonismi farmacologici*. Gazzetta degli Ospitali e delle Cliniche, A. IV, 1883, pag. 153, 209, 217, 241, 257, 281.

(2) Bois, A. : *Expériences relatives à l'antagonisme de l'opium et des solanées vireuses*. Gazette des Hôpitaux civils et militaires. 1865, p. 282.

(3) FRICKENHAUS : Allgemeine med. Cent. Zeitung, 1875, page 1061.

LADOGA : St-Petersburger med. Woch. 1877, p. 98.

CLAUS : Allg Zeitschrift f. Psychiatrie. 1877, p. 529 (citati da Binz, Lezioni di Farmacologia Sperimentale, Traduzione Solara, Napoli, 1888).

spoglia di ogni concomitante azione secondaria e le sue osservazioni trovarono conferma in altre di LADOGA e di CLAUS.

Contemporaneamente a FRICKENHAUS, G. GROSS (1) si valeva di una soluzione mista dei due alcaloidi che iniettava sotto cute in un neuralgico. Con dosi di gr. 0,005 di morfina e gr. 0,0005 di atropina il malato non ebbe nausea e sintomi appena apprezzabili di secchezza e di costrizione alla gola.

OLIVER (2) anch' egli adoperò combinati i due alcaloidi contro l'asma spasmodico e non ebbe ad osservare mai disturbi gastrici.

DUJARDIN-BEAUMETZ (3) alla sua volta riuscì col trattamento misto a sopprimere completamente i vomiti che una malata di cancro uterino presentava in seguito ad iniezione di morfina e che duravano perfino 24 ore.

Infine FOURCAULD (4), contemporaneamente a FRICKENHAUS ed a GROSS, adoperò una soluzione di morfina e di atropina nella cura dei tubercolosi ed assicura che l'iniezione offre tutti i vantaggi della morfina senza presentarne gli inconvenienti.

Sulla base di queste ricerche l'uso si diffuse nella pratica ma, se è generalmente ammesso che possa talora riuscire utile, pure, per quel che riguarda la sua interpretazione nulla noi sappiamo, sia perchè non venne mai fatta alcuna ricerca sull' argomento, sia perchè le numerose esperienze intorno all' antagonismo reciproco che intercede nell' azione dei due alcaloidi ben poco riescono a dirci.

Esse infatti giocano sopra dosi altissime e letali, mentre nel caso nostro le dosi sono piccole e non escono dai confini assegnati nel campo terapeutico.

Comunque sarà bene che io brevemente accenni ai fatti più sicuramente accertati intorno all' antagonismo fra i due alcaloidi, trascurando di esporre, per brevità, le lunghe controversie di cui esso fu causa tra i clinici che lo affermavano sempre meglio con numerosi e brillanti casi ed una lunga schiera di speramentatori che lo negavano del tutto od in massima parte (5).

(1) GROSS, G.: *Des effets thérapeutiques d'une mélange de morphine et d'atropine*. Bulletin gén. de Thérap., t. LXXXIX, 1875, p. 180-89 (dall'Alger Medical).

(2) OLIVER, G.: *Bons effets de l'emploi combiné de la morphine et de l'atropine dans le traitement de l'asthme spasmodique*. Bulletin gén. de Thérap. T. XC, 1876, p. 184 (dal The Practitioner, p. 137).

(3) DUJARDIN-BEAUMETZ: *Des bons effets obtenus par les injections hypodermiques de morphine associée à l'atropine*. Bull. gén. de Thérap. T. XC, 1876, p. 547.

(4) FOURCAULD: Bull. gén. de Thérap. T. LXXXIX, 1875, p. 189 (dal Mouvement médical, p. 326).

(5) La storia della questione, insieme con copiose statistiche cliniche, trovasi nel

Già nel 1874 J. H. BENNET (1) aveva stabilito che il solfato di atropina è, in certi limiti, l'antagonista fisiologico del meconato di morfina e CORONA (2), due anni dopo, constatava che la morfina, in piccolissime dosi, basta sempre a far scomparire i fenomeni più salienti dell'avvelenamento atropinico. Noi però dobbiamo ad una serie di lavori usciti dal laboratorio di Binz la più accurata riprova sperimentale dei buoni risultati clinici.

Primo HEUBACH (3) nel 1877 confermava che l'eccitazione e gli spasmi provocati dall'atropina nei cani diminuiscono con modiche dosi di morfina e meglio chiariva le conclusioni di BENNET. Avvelenati con fortissime dosi di morfina iniettata sotto la pelle alcuni piccoli cani, sommistrava poi per la stessa via solfato-neutro di atropina ed otteneva i risultati per brevità raccolti nel seguente specchietto comparativo :

Negli, animali avvelenati con morfina.	— Somministrando atropina ai cani precedentemente morfinitizzati.
Narcosi.	— L'animale si sveglia ed è eccitato.
Diminuzione dell'attività del respiro.	— La respirazione si fa forte e vigorosa.
Rallentamento della frequenza cardiaca.	— Enorme acceleramento della frequenza cardiaca.
Abbassamento della pressione sanguigna.	— Considerevole ed ampio sollevarsi della pressione sanguigna.

A lui seguì E.VOLLMER (4) che studiò nei cani l'azione dei due alcaloidi sulla respirazione e trovava :

1° L'atropina nel cane avvelenato con morfina accresce in modo pronto e manifesto la respirazione ;

2° L'effetto si produce con molto maggiore rapidità quando l'iniezione di atropina venga fatta direttamente nella carotide verso i centri nervosi.

Infine A. LEVISON (5), da una serie di ricerche su conigli che prima

lavoro già citato di Chirone, nelle « *Lezioni di Farmacologia Sperimentale* » di Binz ed in molte altre pubblicazioni di questo A., l'elenco delle quali è raccolto nel suo più recente lavoro.

(1) BENNET, J.-H. : *Recherches expérimentales sur l'antagonisme des médicaments*. Bull. gén. de Thérap. T. LXXXVIII, 1875, p. 154-58 (traduzione dal British Med. Journal, dec. 1874, jan. 1875).

(2) CORONA, A. : *La morfina e l'atropina considerate nella loro azione antagonistica fisiologico-terapeutica*. Lettura fatta alla Società Medico-Chirurgica di Modena. Roma, Voghera, 1876.

(3) HEUBACH, H. : *Antagonismus zwischen Morphin und Atropin*. Archiv für exper. Path. und Pharmak. Bd. VIII, 1877, p. 31-49.

(4) VOLLMER, E. : *Versuche über die Wirkung von Morphin und Atropin auf die Athmung*. Archiv für exper. Path. und Pharmak. Bd. XXX, 1892, p. 385-410.

(5) LEVISON, A. : *Ueber den Einfluss des Atropins auf die Athmungsgrösse*. Berlin. Klinische Woch., 1894, p. 891-94.

avvelenava con morfina introdotta sotto cute ed ai quali poi iniettava atropina, traeva le seguenti conclusioni :

1° L'atropina in modica dose riesce giovevole nell' avvelenamento da morfina perchè rende più attiva la funzione respiratoria grandemente depressa, nell' animale come nell' uomo, per effetto di quest' alcaloide.

2° Questo fatto avviene per stimolazione del centro respiratorio.

3° Il miglioramento dell' attività cardiaca che in tale condizioni si verifica è ugualmente di grande importanza terapeutica.

4° L'azione eccitante della stessa modica dose di atropina può diventare paralizzante se, invece che sotto cute, venga iniettata direttamente nel torrente sanguigno.

Tra i più recenti lavori ricorderò quello di BASHFORD<sup>(1)</sup> che in buona parte conferma i risultati di BINZ e della sua scuola ed una nota di quest' ultimo A. il quale, difendendosi da qualche critica mossagli da BASHFORD, passa in rassegna le sue numerose pubblicazioni sull' argomento<sup>(2)</sup>.

In tutto quel che esposi fin qui, nulla adunque che autorizzi a ritenere la mancanza del vomito con iniezioni miste dovuta ad azione antagonistica tra morfina ed atropina. Non si comprenderebbe quindi il punto di partenza di coloro che per primi introdussero nella terapia l'uso in discorso se non ammettendo che, venuto in grande rinomanza l'antagonismo terapeutico, si sia voluto generalizzar troppo e creduto di poter sopprimere con contemporanea somministrazione di atropina il vomito da morfina. È chiaro che, una volta posta la cosa in questi termini, qualche buon risultato ottenuto sia sembrato sufficiente a sancire una pratica la quale, qualche anno dopo e con ben diverso punto di vista, venne adottata dai chirurghi per rendere più facile la cloroformizzazione e prevenirne i pericoli ed ancora oggi, a tale scopo, si consiglia ed adopera con grande frequenza.

A questo si aggiunga che, sebbene alcuni lavori affermino che i disturbi gastrici da morfina sono vinti dalla contemporanea iniezione di atropina, altri si limitano a dire di azione più pronta, di inconvenienti eliminati, ed altri poi negano addirittura, come vedemmo, il fatto. Infine quasi tutti gli AA. riferiscono pochi casi clinici e talora si contentano di uno solo.

Perciò, data l'importanza pratica dell' argomento e la scarsità delle cognizioni a suo riguardo, a me parve non inutile uno studio diretto a

(1) BASHFORD, E.-F. : *Untersuchungen über das Bestehen eines gegenseitigen Antagonismus zwischen Atropin und Morphin*. Archives internat. de Pharmacodynamie et de Thérap. 1901, VIII, p. 311-352.

(2) BINZ, C. : *Ueber das Bestehen eines gegenseitigen Antagonismus zwischen Atropin und Morphin*. Archives internat. de Pharmacodyn. et de Thérap. 1901, VIII, p. 449-54.

confermare nel campo sperimentale l'osservazione clinica ed a darne interpretazione.

\* \* \*

Mi servii di cani i quali, com' è noto, vomitano con così grande facilità che da alcuni si dubitò perfino che il vomito sia per essi un atto volontario. Si comprende di leggeri come questa condizione fosse per me favorevole : ma, mi si potrebbe obbiettare che i cani sono molto meno dell' uomo sensibili all' atropina, potendo impunemente sopportarne grosse dosi. A questo oppongo che i cani sono pure molto meno dell' uomo sensibili alla morfina, tanto è vero che hanno un periodo di eccitazione assai più lungo, durante il quale appunto vomitano.

Io così procedetti. Iniettai dapprima una quantità sempre costante di cloridrato di morfina, qualunque fosse il peso dell' animale, e precisamente cmc. 1 di soluzione al due per cento : rare volte iniettai un cmc. di soluzione all' 1 %. Con queste esperienze riuscii a determinare in modo indiretto la dose che più facilmente provoca il vomito. Solo in otto prove che nella tabella seconda hanno il numero progressivo 31-38 e colle quali io volli fissare la dose massima di morfina che provoca il vomito, mi scostai dalla norma suddetta, servendomi di soluzioni assai più concentrate. In altri esperimenti alla soluzione di morfina al 2 % aggiunsi piccole quantità di solfato neutro di atropina, per modo che un centimetro cubico di soluzione contenesse sempre la stessa dose di morfina (gr. 0,02), più una piccola quantità del secondo alcaloide, costituendo così altrettante serie di esperimenti, secondo quel che si rileva dalla seguente tabella.

TABELLA I.

Serie di esperimenti.	Soluzione iniettata			Quantità introdotta in grammi		Quantità introdotta in grammi equivalenti		Rapporto tra equivalenti di morfina e di atropina, posta la morfina = 1.
	%		in cmc.	di cloridrato di morfina.	di solfato neutro di atropina.	di cloridrato di morfina $C_{17}H_{19}NO_3, HCl, 3H_2O = 375,75.$	di solfato n. di atropina $(C_{17}H_{23}NO_3)_2, H_2SO_4 = 676,62$ peso eq. = 338,3.	
	di clorid. di morfina	di solfato n. di atropina						
O	2	×	1	0,02	×	0,0000532	×	×
I	2	0,2	1	0,02	0,002	0,0000532	0,0000059	1 : 0,11
II	2	0,3	1	0,02	0,003	0,0000532	0,0000088	1 : 0,16
III	2	0,4	1	0,02	0,004	0,0000532	0,0000118	1 : 0,22
IV	2	0,5	1	0,02	0,005	0,0000532	0,0000147	1 : 0,27

I cani avevano mangiato da circa mezzora ed erano in buone condizioni di salute: il pasto era sempre scarso ed uguale. Le soluzioni, preparate volta per volta, erano iniettate profondamente nei muscoli interni della coscia. Le esperienze erano condotte in ambienti tranquilli, lontani da rumori, essendomi noto con quanta facilità può venire inibito il vomito nei cani (1). Prima di fare una nuova esperienza avevo cura di osiar passare per lo meno tre giorni e molto spesso un maggior tempo. Su ogni cane non ripetei in media più di due volte gli esperimenti di una stessa serie: rare volte le provè furono tre. Dopo tre successive esperienze lascio l'animale in riposo per un periodo di otto giorni. Così feci perchè si trattava di sostanze le quali, coll' uso continuo danno abitudine che, facilissima per la morfina, con molto maggior difficoltà si stabilisce per l'atropina (Anrep).

E se per quel che riguarda il vomito da morfina, che a noi più interessa, non esiste alcun dato il quale dimostri che si faccia ad esso abitudine, tuttavia noi sappiamo che per il vomito da apomorfina, chimicamente e farmacologicamente così affine, si stabiliscono lievi fenomeni d'abitudine (2). Perciò a me parve conveniente di procedere colle cautele dette dianzi, tanto più che le osservazioni erano dirette allo esame di una funzione soggetta all' influenza di un gran numero di cause perturbanti, e non sempre facilmente prevedibili. Al qual proposito basterà che io ricordi che in due cani osservai una scialorrea intensa non appena ponevano piede nello ambiente ove di solito sperimentavo e che uno di essi presentò perfino un vomito spontaneo; il che mi obbligò ad eliminarli subito dalla serie degli animali in esperimento.

In una prima tabella raccolgo i dati delle esperienze fatte con sola morfina, ed in questa V indica che si ebbe vomito.

---

(1) SABBATANI, L.: *Inibizione del vomito*. *Bullettino delle Scienze Mediche di Bologna*, serie VII, vol. III, 1892.

(2) ZANDA, G.-B.: *Fenomeni di abitudine all'apomorfina*. *Bullettino della Società dei cultori delle Scienze Mediche e Naturali di Cagliari*. A. 1888-89.



TABELLA II. — SERIE O.

Esperienze con sola morfina.

Numero progressivo.	Peso dell' animale in kg.	Quantità di morfina per kg. di cane in gr.	Osservazioni.	
1	29,400	0,00034	Salivazione e defecazione.	V
2	18,000	0,00055	Salivazione.	V
3	28,000	0,00071	Salivazione profusa.	
4	27,500	0,00073	Salivazione.	V
5	27,000	0,00074	Salivazione.	V
6	25,200	0,00079	Salivazione.	V
7	23,000	0,00087	Salivazione e defecazione.	V
8	23,000	0,00087	Salivazione profusa.	
9	11,500	0,00088	Salivazione.	V
10	21,000	0,00095	Salivazione.	
11	9,200	0,00109	Salivazione e defecazione.	V
12	9,000	0,00111	Salivazione.	V
13	9,000	0,00111	Salivazione.	V
14	9,000	0,00111	Salivazione e defecazione.	V
15	17,000	0,00117	Salivazione.	V
16	15,500	0,00129	Salivazione profusa.	
17	13,500	0,00148	Salivazione.	V
18	13,500	0,00148	Salivazione.	V
19	13,000	0,00154	Salivazione.	
20	13,000	0,00154	Salivazione.	
21	6,500	0,00154	Salivazione e defecazione.	V
22	11,000	0,00181	Salivazione.	V
23	9,500	0,00210	Salivazione.	
24	9,500	0,00210	Salivazione profusissima	
25	9,000	0,00222	Salivazione.	V
26	8,500	0,00235	Salivazione e defecazione.	V
27	7,500	0,00266	Salivazione, defecazione e tenesmo.	
28	7,000	0,00285	Salivazione.	
29	6,000	0,00333	Salivazione, defecazione.	V
30	6,000	0,00333	Salivazione e defecazione.	

In 30 esperienze il vomito compare 19 volte (63 %).

Numero progressivo.	Peso dell' animale in kg.	Quantità di morfina per kg. di cane in gr.	Osservazioni.
31	5,000	0,00400	Salivazione.
32	5,000	0,00400	Salivazione.
33	4,800	0,00408	Salivazione profusa.
34	4,800	0,00408	Salivazione profusissima. Defecazione.
35	9,800	0,00816	Salivazione profusa. Defecazione.
36	21,000	0,00950	Salivazione.
37	9,000	0,01111	Salivazione profusa. Perdita di urine.
38	9,000	0,01389	Salivazione profusa. Perdita di urine.

In 8 esperienze il vomito non comparve mai.

Da questa tabella si rileva che piccole dosi di morfina, da gr. 0,0003 a gr. 0,0033 per Kg. di cane, producono con grande frequenza il vomito. Questo compare durante il periodo di eccitazione, in media a distanza di 3-4 minuti dall'introduzione dell'alcaloide. Il cane, appena gli è iniettata la morfina, è vivace, dimena la coda, in nulla differisce da un cane normale. Indi cambia contegno: carezzato non fa festa, comincia a leccarsi, si accovaccia, si leva ritto sulle zampe, si stira: sopraggiunge poi salivazione che spesso è copiosa, talora così abbondante che il secreto gli cola dalle labbra, deglutisce saliva; indi diventa irrequieto, fa respiri profondi, si lamenta e finalmente vomita, spesso ripetutamente. Qualche volta il vomito è seguito da defecazione, talora esso manca e si ha solo la defecazione, rare volte infine la defecazione avviene ripetutamente od è seguita da tenesmo. In seguito il cane ridiventa tranquillo, si accovaccia al suolo o se ne sta ritto, immobile, finchè, dopo un certo tempo (che oscilla da pochi minuti ad un'ora circa), sopravviene il sonno che dura più o meno a lungo a seconda della dose iniettata. Con dosi più alte (da gr. 0,004 per Kg. in su), il vomito invece manca costantemente, la salivazione però è, in genere, profusa e talora accompagnata da defecazione e, se la dose fu molto alta, da perdita involontaria di urina. L'animale si addormenta molto più presto: dopo pochi minuti si abbatte su un fianco e cade in profondo sonno.

Se invece di fare iniezioni intramuscolari, le pratichiamo sotto cute il vomito può comparire anche con dosi molto alte. Così l'HEUBACH che iniettava in piccoli cani forti dosi di cloridrato di morfina sotto cute, in sei

esperienze osservò il vomito due volte, come si rileva dalla seguente tabella che io traggo dalle sue esperienze :

Esperienze.	Morfina iniettata p. kg. di cane in gr.	Osservazioni.
I	0,021	Vomito e defecazione.
II	0,021	—
III	0,029	Vomito.
IV	0,039	—
V	0,057	—
VI	0,079	—

Dal complesso di questi fatti risulta che, per introduzione sottocutanea di morfina, si ottiene il vomito anche con dosi alte e tali che, iniettate per via intramuscolare sicuramente più non lo determinerebbero e questo in relazione coll'assorbimento lento nell'un caso e pronto invece nell'altro, per ciò che quando con maggior rapidità si passa attraverso a quel periodo nel quale circola nel torrente sanguigno la concentrazione minima di morfina atta a dare l'azione eccitante emetica e si raggiunge più presto la concentrazione che produce effetto depressivo, più spesso manca il vomito.

Da tali mie constatazioni sperimentali parmi si possa dedurre questa considerazione pratica, che negli ammalati gioverà somministrare la morfina a dose non troppo bassa e per iniezione intramuscolare, facendo seguire un massaggio energico e prolungato, che faciliti l'assorbimento. Appare pur che, producendosi il vomito con grande rapidità, noi potremo forse impedirlo con agenti farmacologici dati prima o contemporaneamente, ma non dopo. Epperò, premessi alcuni esperimenti con completo risultato negativo nei quali l'atropina a piccole dosi veniva somministrata poco prima della morfina, mentre d'altra parte HEUBACH aveva visto comparire il vomito iniettando morfina dopo alte dosi di atropina, mi attenni nelle mie ricerche alla pratica delle iniezioni miste dei due alcaloidi. Appare logico infatti che, se l'atropina può giovare, giova nella soluzione mista in quanto allora per le stesse vie e nei precisi rapporti quantitativi in cui si era iniettata, entra in circolo e porta la sua azione.

\* \* \*

Seguono alcune tabelle che riassumono i risultati delle esperienze.

TABELLA III. — SERIE I.

**Morfina = 1. Atropina = 0,11 (Rapporto tra equivalenti).**

Numero progressivo.	Peso dell' animale in kg.	Quantità iniettata p. kg. di cane in grammi		Osservazioni.		
		di cloridrato di morfina.	di solfato neutro di atropina.			
1	27,000	0,00074	0,00007	Salivazione,	—	V
2	27,000	0,00074	0,00007	id.	—	V
3	27,000	0,00074	0,00007	id.	—	V
4	27,000	0,00080	0,00008	id.	—	V
5	23,000	0,00087	0,00008	—	—	—
6	23,000	0,00087	0,00008	id.	—	V
7	22,000	0,00090	0,00009	id.	—	—
8	18,000	0,00111	0,00011	id.	defecazione.	V
9	13,500	0,00148	0,00014	id.	id.	—
10	13,500	0,00148	0,00014	id.	—	—
11	13,000	0,00154	0,00015	id.	—	—
12	9,600	0,00208	0,00020	id.	—	V
13	9,500	0,00210	0,00021	id.	—	V
14	9,000	0,00222	0,00022	id.	—	V
15	8,600	0,00232	0,00023	id.	—	V
16	8,200	0,00244	0,00024	id.	—	V
17	8,000	0,00250	0,00025	—	—	—
18	8,000	0,00250	0,00025	id.	—	V
19	6,000	0,00333	0,00033	id.	id.	—

In 19 esperienze il vomito si ebbe 12 volte (63 %).

TABELLA IV. — SERIE II.

**Morfina = 1. Atropina = 0.16 (Rapporto tra equivalenti).**

Numero progressivo.	Peso dell' animale in kg.	Quantità iniettata per kg. di cane in gr.		Osservazioni.
		di cloridrato di morfina.	di solfato neutro di atropina.	
1	29,000	0,00068	0,00010	— — —
2	28,000	0,00071	0,00010	Salivazione. — V
3	27,000	0,00074	0,00011	id. — V
4	27,000	0,00074	0,00011	id. — V
5	25,000	0,00080	0,00012	id. — —
6	23,200	0,00086	0,00012	id. — —
7	16,000	0,00125	0,00018	id. defecazione. —
8	10,000	0,00200	0,00030	id. — —
9	10,000	0,00200	0,00030	id. — V
10	8,900	0,00224	0,00033	id. — V
11	8,500	0,00235	0,00035	id. — V
12	8,300	0,00240	0,00036	id. — V
13	7,200	0,00278	0,00041	id. id. V
14	6,900	0,00289	0,00043	id. — V
15	6,500	0,00308	0,00044	id. — V
16	6,000	0,00333	0,00050	— — —
17	6,000	0,00333	0,00050	— — —
18	5,800	0,00345	0,00051	id. — V
19	5,500	0,00363	0,00054	id. — V

In 19 esperienze il vomito si ebbe 12 volte (63 %).

## TABELLA V. — SERIE III.

**Morfina = 1. Atropina = 0,22 (Rapporto tra equivalenti).**

Numero progressivo.	Peso dell' animale in kgr.	Quantità iniettata per kg. di cane in gr.		Osservazioni.		
		di cloridrato di morfina.	di solfato neutro di atropina.			
1	29,000	0,00068	0,00013	Salivazione	—	—
2	28,500	0,00070	0,00013	id.	—	V
3	25,500	0,00078	0,00015	—	—	—
4	24,600	0,00081	0,00016	—	—	—
5	23,000	0,00087	0,00017	—	—	—
6	17,000	0,00118	0,00023	—	—	V
7	16,300	0,00122	0,00024	id.	—	V
8	11,000	0,00181	0,00036	—	—	V
9	11,000	0,00181	0,00036	—	—	—
10	9,300	0,00215	0,00043	—	—	—
11	9,000	0,00222	0,00044	—	—	V
12	8,500	0,00233	0,00047	id.	—	V
13	8,100	0,00247	0,00049	—	—	—
14	7,600	0,00263	0,00052	id.	—	V
15	6,900	0,00289	0,00057	—	—	—
16	6,500	0,00307	0,00061	—	—	—
17	6,000	0,00333	0,00066	—	—	—
18	5,900	0,00349	0,00069	—	—	V
19	5,600	0,00357	0,00071	id.	—	V

In 19 esperimenti il vomito si ebbe 9 volte (47 %).

TABELLA VI. — SERIE IV.

**Morfina = 1. Atropina = 0,27 (Rapporto tra equivalenti).**

Numero progressivo.	Peso dell' animale in kg.	Quantità iniettata per kg di cane in gr.		Osservazioni.		
		di cloridrato di morfina.	di solfato neutro di atropina.			
1	28,500	0,00070	0,00017	Salivazione	—	V
2	28,500	0,00070	0,00017	id.	—	V
3	25,000	0,00078	0,00019	—	—	—
4	23,500	0,00085	0,00021	—	—	—
5	23,000	0,00087	0,00021	—	—	—
6	16,000	0,00125	0,00031	id.	—	V
7	16,000	0,00125	0,00031	id.	—	—
8	8,500	0,00233	0,00058	—	—	—
9	8,300	0,00241	0,00060	—	—	—
10	7,500	0,00266	0,00066	—	—	—
11	7,400	0,00270	0,00067	—	—	—
12	7,300	0,00274	0,00068	id.	—	V
13	7,200	0,00278	0,00069	—	—	V
14	7,000	0,00287	0,00071	—	—	—
15	7,000	0,00287	0,00071	—	—	V
16	6,000	0,00333	0,00083	—	—	—
17	5,800	0,00345	0,00086	—	—	—
18	5,600	0,00357	0,00089	—	—	V
19	5,600	0,00357	0,00089	—	—	V

In 19 esperienze il vomito si ebbe otto volte (42 %).

L'esame delle tabelle precedenti dimostra vari fatti :

La salivazione che, come vedemmo, non manca mai per iniezione di morfina, si produce ancora, con grandissima frequenza, sebbene in misura scarsa, colle miscele di morfina e di atropina della 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup> serie; colle due ultime serie invece quasi costantemente manca e, quando esiste, è pochissimo intensa.

La defecazione, che si ottenne in un buon terzo degli esperimenti fatti con sola morfina, col crescere della quantità di atropina aggiunta va rapidamente diventando rara sicchè è totalmente abolita già nelle prove della 3<sup>a</sup> serie.

La frequenza del vomito alla sua volta diminuisce ma non con grande prontezza: infatti, mentre nelle due prime serie si mantiene invariata la media ottenuta con iniezioni di morfina, solo la terza serie segna una discreta diminuzione, la quale si fa più notevole nella quarta. I dati relativi al vomito raccolti nella seguente tabella.

TABELLA VII.

Serie degli esperimenti.	Quantità iniettata per kg. di cane in grammi		Rapporto tra equivalenti di morfina (posta = 1) e di atropina.	Frequenza del vomito %
	di cloridrato di morfina.	di solfato neutro di atropina.		
O	0,00034-0,00333	—	—	63
I	0,00074-0,00333	0,00007-0,00033	1 : 0,11	63
II	0,00068-0,00363	0,00010-0,00054	1 : 0,16	63
III	0,00068-0,00357	0,00013-0,00071	1 : 0,22	47
IV	0,00070-0,00357	0,00017-0,00089	1 : 0,27	42

Riguardo al respiro osservai che, mentre la morfina produce, e questo era ben noto, una diminuzione della frequenza respiratoria, le iniezioni miste da me praticate determinarono sempre un aumento della frequenza, aumento che, già manifesto nelle serie 1<sup>a</sup> e 2<sup>a</sup>, assume proporzioni veramente notevoli nella 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup>. Notai inoltre che questo accrescersi della frequenza respiratoria varia moltissimo col variar della stagione e della temperatura ambiente. In alcune esperienze fatte nel Luglio 1905, in giornate caldissime nelle quali il termometro nel cortile del laboratorio segnava 32° all'ombra, vidi in tutti i cani comparire fortissima tachipnea: d'inverno invece l'aumento, pur essendo ragguardevole, è assai minore. Basterà che io di confronto riporti due esperienze fatte in stagioni diverse sullo stesso cane e colla stessa dose.



**E. LVII.** — 8-7-905.

Cane f. di kg. 23.500. Pulsaz. 190. R. 30

*al minuto primo.*

Inietto cmc. 1 di acqua distillata contenenti cl. di morfina gr. 0,02: solfato n. atrop. gr. 0,005 . . . . .	h. 19.5'
Si lecca: labbro sup. lievemente umido. . . . .	» 19.7'
Labbro superiore asciutto . . . . .	» 19.8'
Pulsazioni. . . 180 . . . R. 420 . . .	» 19.15'
» . . . 330 . . . » 240 . . .	» 19.25'
» . . . 210 . . . » 240 . . .	» 19.35'
» . . . 180 . . . » 174 . . .	» 19.45'
» . . . 204 . . . » 144 . . .	» 19.55'
» . . . 204 . . . » 156 . . .	» 20.5'

**E. LXXI.** — 10-12-905.

Cane f. di kg. 25.500 Pulsaz. 100. Resp. 12

*al minuto primo.*

Inietto cmc. 1 di acqua distillata contenenti cl. di morfina gr. 0,02: solfato n. di atrop. gr. 0,005 . . . . .	h. 15.26'
Si lecca: labbro sup. lievemente umido. . . . .	» 15.27'
Labbro superiore asciutto . . . . .	» 15.28'
Pulsazioni. . . 180 . . . R. 16 . . .	» 15.36'
» . . . 210 . . . » 110 . . .	» 15.46'
» . . . 180 . . . » 30 . . .	» 15.56'
» . . . 180 . . . » 30 . . .	» 16.6'
» . . . 180 . . . » 30 . . .	» 16.16'
» . . . 180 . . . » 24 . . .	» 16.26'

La causa della straordinaria polipnea non parmi oscura se si pensa che uno stimolo potente del centro respiratorio ed una grande sensazione di secchezza delle fauci si aggiungono al maggior bisogno di ventilazione polmonare che i cani normalmente sentono nella stagione calda.

In ultimo dirò che, specie nelle esperienze delle ultime serie, notai spesso una viva eccitazione dell'animale il quale era talvolta allucinato. Questo stato però in genere durava poco e ad esso subentrava presto un sonno profondo.

Concludendo per quel che riguarda il vomito, che è lo scopo della presente nota, dirò che nei cani l'atropina riesce, sebbene in debole misura, a rendere meno frequente il vomito da morfina.

\* \* \*

Passando alla interpretazione del fatto molte ipotesi si affacciano alla mente, ma alcune debbono subito venir respinte perchè prive di fondamento.

Così non pare credibile un'azione antagonistica dei due alcaloidi sul centro emetico. In fatti quanto noi sappiamo intorno all'azione dell'atropina ci dimostra che essa è un potente eccitatore dei centri epperò, alla stregua di queste cognizioni, non si comprenderebbe in qual modo potesse deprimere il centro emetico, specie essendo questo è in preda ad eccitazione per effetto di morfina.

Nè, d'altra parte, si può pensare che la modificazione portata dall'atropina nel circolo (aumento della frequenza cardiaca e di pressione sanguigna) riesca, come puro e semplice fattore meccanico, a portare giovamento. Se così fosse quelle piccolissime dosi che bastano a determinare le modificazioni circolatorie in parola dovrebbero raggiungere

l'intento. E ciò non è : anzi, perchè il vomito tenda a scomparire, occorrono dosi quattro, cinque volte più grandi di quelle che accelerano il ritmo cardiaco ed innalzano la pressione.

Invece, per l'importanza che nella genesi del vomito ha la scialorrea prodotta dalla morfina, parmi ragionevole il dubbio che l'arresto della secrezione salivare ed il conseguente mancato arrivo nello stomaco di una certa quantità di saliva che accresce la nausea, possa contribuire a rendere meno frequente il vomito.

Inoltre, dati gli stretti rapporti che corrono fra il centro emetico ed il respiratorio — è ben noto infatti che, quando manchino le condizioni per la produzione del vomito in seguito a distruzioni centrali, si può osservare una fortissima tachipnea (LUCIANI, *Fisiologia dell'uomo*, Vol I, 1900, pag. 692) — e tenendo presente che il vomito si produce più raramente allorchè la funzione respiratoria subisce un eccitamento forte per dosi non trascurabili di atropina (serie 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup>), noi possiamo giustamente ritenere che l'eccessivo lavoro del centro respiratorio tenda ad esaurire il centro emetico.

In ultimo occorre non dimenticare che il vomito è uno di quegli atti che possono venire inibiti ed è sicuramente provato che, mentre da un lato gli stessi stimoli atti alla sua produzione non lo determinano più se diventano eccessivamente forti, dall'altro un'eccitazione che abbia il suo punto di partenza nella corteccia cerebrale può inibirlo. Ora, poichè l'atropina ha un'azione eccitante sulla detta corteccia (1) ed io stesso, come dissi dianzi, osservai nelle mie esperienze vivo eccitamento e perfino allucinazioni, non mi pare illogico ammettere, nel caso nostro, l'intervento di un fenomeno di inibizione che abbia la sua sede nella corteccia cerebrale. Un tal modo di vedere è sostenuto dal fatto che la iniezione preventiva di atropina, anche a dosi molto alte, non impedisce il vomito da morfina. Questo trovo in esperienze di HEUBACH che si servì di dosi molto alte di atropina ma non rilevò la cosa a tutt'altro fine essendo dirette le sue ricerche : questo io constatai con una serie di esperimenti a piccola dose che non trascrivo per amore di brevità : questo potei ancora rilevare, come già LIVON (2) prima di me, somministrando atropina prima dell'apomorfina. Se noi pensiamo alla rapidità con cui avviene un fatto di inibizione, se ricordiamo che nei cani solo con dosi discretamente forti di atropina si riesce a diminuire la frequenza del vomito e che esse

---

(1) ALBERTONI, P. : *Azione di alcune sostanze medicamentose sulla eccitabilità del cervello e contributo alla terapia dell'epilessia*. Lo Sperimentale. T. XLVIII, 1881, p. 225, 260, 337, 356.

(2) LIVON, P. : *Apomorphine*. Dictionaire de Physiologie de Richet, T. I, 1900, p. 637-43.

agiscono solo se adoperate contemporaneamente, la probabilità della ipotesi acquista maggior valore.

Perciò concludendo diremo :

1° L'atropina riesce a rendere meno frequente nei cani il vomito da morfina.

2° Per ottenere un tale effetto occorrono dosi discretamente forti di atropina.

3° L'atropina così agisce probabilmente perchè, coll'eccitazione del centro respiratorio tende ad esaurire il centro emetico, coll'abolire la secrezione salivare allontana una causa che esagera la nausea e quindi la facilità al vomito ed'infine perchè, eccitando la corteccia cerebrale e modificando la circolazione dell'encefalo, può determinare un complesso di condizioni che diminuiscono la sensibilità del centro emetico alla morfina.

\* \* \*

Voler fare deduzioni pratiche fondandosi solamente su queste risultanze sperimentali, non troppo favorevoli invero all'opinione comunemente ammessa, a me pare poco prudente. D'altra parte, poichè la letteratura sull'argomento è molto povera e non concorde, io credo che solo nuove ricerche cliniche e soprattutto accurate statistiche potranno dirci se sia conveniente o no conservare quest'uso nella medicina umana. Tanto più che, considerando le differenze di dettaglio dell'azione della morfina sia nelle diverse specie animali, sia nelle diverse razze umane, non parmi improbabile che anche nella genesi del vomito possa avere grande importanza il fattore etnico. Anzi, a questo proposito dirò che non ricordo di aver mai veduto comparire il vomito in moltissime iniezioni di morfina da me praticate nelle più svariate forme morbose, durante i due anni di servizio di allievo interno che io prestai nel reparto medico dell'Ospedale Civile di Cagliari.



AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER KAISERLICHEN UNIVERSITÄT  
ZU KYOTO.

## Beiträge zur Pharmakologie der Kamphersäure

VON

I. FUJITANI,  
Assistent des Institutes.

### I. Einleitung.

Der verbreiteten Ansicht, dass die Kamphersäure auch in Bezug auf ihre Wirkung ihrer Muttersubstanz, dem Kampher, sehr nahe stehe und demnach zur selben pharmakologischen Gruppe gehöre, liegt die Arbeit von WAGENER (1) zu Grunde, welche ich, da sie schwer zugänglich ist, hier etwas näher referieren will.

WAGENER führt, nachdem er mehrere Experimente mit Kampher beschrieben hat, zwei Versuche an, die er mit Kamphersäure angestellt hat. Sie lauten etwa folgendermassen :

Einer Katze wurden zunächst 0,675 g. Kamphersäure als Natriumsalz subkutan beigebracht und im Laufe von 1 1/2 Stunden noch weitere 1,225 g. nachträglich injiziert. Da im Verhalten des Tieres keine Änderung eingetreten war, so wurden schliesslich noch einmal 0,675 g. unter die Haut gespritzt. 5 Minuten nach der letzten Injektion wurde das Tier unruhiger, knurrte und miaute; es schien Halluzinationen zu haben. Nach 10 Minuten durchfuhren plötzlich heftige klonische Zuckungen die Muskulatur des ganzen Körpers, welche einige Minuten andauerten;

---

(1) HUGO WAGENER : *Untersuchungen über die Wirkung des Kamphers und der Kamphersäure*. Inaug.-Diss. Marburg. 1889. S. 37-41.

dabei Opisthotonus, Speichelfluss, die Pupillen waren erweitert. In den folgenden Minuten wieder klonische Zuckungen in einzelnen Muskeln, dann trat eine kurze Zeit der Ruhe ein. Solche und noch heftigere Anfälle wiederholten sich im Verlaufe einiger Stunden etwa alle 5-10 Minuten. Am anderen Tage war das Tier vollkommen normal und schien nur noch etwas matt zu sein.

Der zweite, ein Blutdruckversuch wurde an einem Kaninchen angestellt. Nachdem das Tier, um den Einfluss der Krämpfe auszuschliessen, kurarisiert worden war, wurden 0,45 g. und nach 10 Minuten 0,9 g. Kamphersäure subkutan injiziert. Nach 13 Minuten stieg der Blutdruck, welcher während des Versuches allmählich von 140 mm. Hg. bis 93 mm. (sogar einen Augenblick bis 75 mm.) gesunken war, plötzlich auf 104 mm. Hg. Die Steigerung hielt sich 3 Sekunden auf der Höhe, um dann in den nächsten 40 Sekunden unter zwei abermaligen kleineren Erhebungen allmählich zum vorigen Druck abzufallen. Nach etwa 9 Minuten wiederholte sich noch ein solcher Anfall.

« Aus diesen beiden Versuchen » — sagt der Verfasser — « erhellt, dass die Kamphersäure ganz ähnlich wie der Kampher auf den Warmblüter wirkt. Dieselbe erzeugt periodische Krämpfe, welche man wegen ihrer Ähnlichkeit mit epileptischen Konvulsionen, als epileptiforme bezeichnen kann. Auch in Bezug auf die Blutdrucksteigerungen gilt dasselbe von der Kamphersäure wie vom Kampher ».

Nach WAGENER soll die Kamphersäure ebenfalls dieselbe kurareartige Wirkung wie der Kampher haben.

Die übrige Kamphersäure-Literatur bezieht sich meist auf die therapeutischen Empfehlungen und klinischen Erfahrungen. Eine Ausnahme macht die Arbeit von HAYASHI (1), der bei Kaninchen nachweisen konnte, dass dieser Säure ebenso wie dem Kampher und den anderen Medullarkrampfgiften eine die durch den Wärmestich erzeugte Fiebertemperatur herabsetzende Wirkung zukomme.

Als Arzneimittel wurde die Säure zuerst von REICHERT (2) als Adstringens und als relativ unschädliches Antisepticum bei akuten und chronischen Krankheiten der Respirationswege und gegen einzelne Affektionen der äusseren Haut empfohlen. Nach FÜRBRINGER (3), der mehrere Jahre

---

(1) HAYASHI: *Ueber die antipyretische Wirkung der Medullar-Krampfgifte mit besonderer Berücksichtigung der zyklischen Isoxime*. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 50. S. 263. 1903.

(2) REICHERT: *Ueber die lokale Anwendung der Kamphersäure*. Vortrag in der Sitzung am 30. Mai 1888 der Berl. med. Gesellsch. Deutsche med. Wochenschrift, 1888. S. 747.

(3) FÜRBRINGER: Diskussion in der Sitzung am 13. Juni 1888 der Berl. med. Gesellschaft. Deutsche med. Wochenschrift. 1888. S. 571.

die therapeutischen Wirkung dieser Säure genauer studierte, kommt die antiseptische Wirkung nur der freien Säure zu, während die Alkalisalze eine solche kaum besitzen. Er hat die Säure gegen verschiedene Katarrhe, auch gegen Cystitis, und zur Desinfektion des Darmes mit Erfolg angewendet. Der Autor teilt übrigens eine wichtige Tatsache mit, die durch seinen Assistenten WITKOWSKI zufällig gefunden wurde, nämlich, dass die Kamphersäure prompt und sicher die Nachtschweisse der Phthisiker unterdrückt.

Die obigen Angaben wurden von NIESEL (1) in vollem Umfange bestätigt. Die antihydrotische Wirkung ist nach LEU (2) sogar sicherer und nachhaltiger als diejenige des Atropinsulfates. Ähnliche Erfahrungen machten auch DREESMANN (3), HARTLEIB (4) und BOHLAND (5).

Obgleich sich die Kamphersäure somit rasch in den Arzneischatz eingebürgert hat und in die deutsche Pharmakopœ aufgenommen wurde, ist ihre Pharmakodynamik bisher nur mangelhaft erforscht. Ich habe es deshalb unternommen, die WAGENER'schen Versuche nachzuprüfen bzw. zu erweitern. Die Resultate meiner Untersuchung sind von denen WAGENER's wesentlich verschieden, und es schien mir deshalb nicht unnötig, sie im Folgenden kurz mitzuteilen.

Die Aufgabe der vorliegenden Abhandlung ist also in erster Linie die Wirkung der Kamphersäure genauer zu bestimmen, und dann festzustellen, in welchem Umfang dieselbe mit der Kampherwirkung übereinstimmt. Es wird dabei ausschliesslich der Einfluss auf das Nerven- und Muskelsystem berücksichtigt, nicht aber die lokale bzw. bakterizide Wirkung, da die letztere nur an die freie Säure gebunden ist und hauptsächlich eine Säurewirkung zu sein scheint. Ich konnte auch konstatieren, dass nur die freie Säure in Eiweisslösung eine Trübung hervorzubringen vermag.

---

(1) NIESEL : *Ueber die Anwendung der Kamphersäure bei Katarrhen verschiedener Schleimhäute*. Deutsche med. Wochenschrift, 1888, S. 818.

(2) LEU : *Die Wirkung der Kamphersäure gegen die Nachtschweisse der Phthisiker*. Charité-Annalen. Bd. 14. S. 345. 1889.

(3) DREESMANN : *Ueber die antihydrotische Wirkung der Kamphersäure*. Inaug. Diss. Bonn, 1889. Zitiert nach BOHLAND (s. u.).

(4) HARTLEIB : *Beiträge zur therapeutischen Verwerthung der Kamphersäure*. Wien. med. Presse. Bd. 31, S. 8. 1890.

(5) BOHLAND : *Die Anwendung der Kamphersäure und ihre Ausscheidung im Harn*. Deutsches Archiv f. klin. Medicin. Bd. 47, S. 289. 1891.

## II. Eigene Untersuchungen.

Es muss zuerst hervorgehoben werden, dass die richtige pharmakologische Wirkung der Kamphersäure nur durch die Anwendung des reinen Präparates erreicht wird. Da die Säure durch die Oxydation des gewöhnlichen Kamphers mittelst Salpetersäure gewonnen wird, so enthalten die Handelspräparate oft eine ansehnliche Quantität des letzteren. Solche Präparate lösen sich in Alkalien nicht vollständig auf, riechen nach Kampher und geben im Tierversuch ganz andere Resultate. Sie müssen also vorher mehrmals dadurch gereinigt werden, dass sie in Kaliumkarbonatlösung gelöst, filtriert und durch Salpetersäure gefällt werden. Im Anfang meiner Untersuchung habe ich mich des Präparates von Gehe u. Co. bedient. Ich wäre gewiss zu falschen Schlüssen gekommen, wenn ich dasselbe nicht gereinigt hätte. Später habe ich mit dem MERCK'schen Präparat gearbeitet, welches vollständig frei von Kampher war.

Zu meinen Versuchen habe ich die Kamphersäure als neutrales Natriumsalz angewendet. Die Dosenangaben jedoch beziehen sich auf die freie Säure.

### VERSUCHE AN FRÖSCHEN.

Injiziert man in den Brustlymphsack einer mittelgrossen *Esculenta* 0,02 — 0,1 g. Kamphersäure als Natriumsalz, so sieht man, ausser den mehr oder weniger deutlichen lokalen Reizerscheinungen, nichts Abnormes am Tier. Die Gabe von 0,15 — 0,2 g. hat langsam sich entwickelnde Molilitätsschwäche, paretische Körperhaltung und schwache, unregelmässige Atembewegungen zur Folge. Dabei treten weder Reflexsteigerung noch Zuckungen auf. Diese Erscheinungen verschwinden im Laufe einiger Stunden meist vollständig. Nach der Injektion von 0,4 g. und darüber verschwinden die willkürlichen Bewegungen ziemlich rasch und die Atembewegung ebenfalls beinahe gänzlich. Das Tier verträgt abnorme Lagen und verfällt schliesslich in vollkommene Lähmung.

Diese motorische Lähmung ist eine zentrale, denn der schwache Induktionsstrom ist im stande, vom Rückenmark oder Schenkelnerven aus Kontraktion des betreffenden Gliedes hervorzubringen. In diesem Stadium schlägt das Herz schwach und langsam. Von einer so starken Vergiftung erholt sich das Tier gewöhnlich nicht mehr, sondern stirbt im Laufe des Tages.

Ob die Kamphersäure die motorischen Nervenendigungen lähmt oder deren Erschöpfbarkeit erhöht, wurde mit besonderer Sorgfalt unter-



sucht. Solange die Muskulatur noch ihre normale Erregbarkeit beibehält, waren beide Nervi ischiadici des Frosches, dessen eine A. iliaca vor der Vergiftung unterbunden war, bei demselben Rollenabstand des Schlittenapparates erregbar. Die Ermüdungskurve eines Nerv-Muskelpräparates, welches extra corpus soweit mit Kamphersäure vergiftet war, dass gerade noch normale Muskelkurven durch Einzelreize erhalten werden konnten (s. u.), zeigte nichts Abnormes.

In späteren Stadien der schweren Vergiftung wird manchmal eine Abnahme der Erregbarkeit des Skelettmuskels konstatiert. Sie tritt besonders deutlich zu Tage, wenn ein isolierter Muskel direkt in die Ringer'sche Flüssigkeit, die eine gewisse Menge Kamphersäure enthält, eingetaucht wird. Bei einer Konzentration von 1 Proz. erscheint diese Wirkung schon nach einer Viertelstunde sehr deutlich; die Höhe der Zuckungskurve des so vergifteten Muskels erreicht kaum die Hälfte der normalen. Mit der Zeit nimmt diese Wirkung zu, und schliesslich verliert der Muskel vollkommen seine Erregbarkeit. Bei 0,5%iger und 0,25%iger Lösung macht sich die erste Andeutung einer solchen Wirkung erst nach einer halben bzw. einer Stunde bemerkbar.

Die Wirkung der Kamphersäure auf das Froschherz ist keine nennenswerte. Nach starken subkutanen Gaben werden die Herzschläge Hand in Hand mit der Skelettmuskellähmung schwächer und seltener. Auch die direkte Applikation der Kamphersäurelösung auf das blossgelegte Herz verursacht kaum eine Verstärkung oder Zunahme der Kontraktionen. Ebenso wenig kann die Säure den Muskarinstillstand aufheben. Auf das mit ihr vergiftete Herz wirkt das Muskarin ebenso gut, wie auf das normale.

## VERSUCHE AN WARMBLÜTERN.

Entgegen der Wagener'schen Angabe konnte ich bei Warmblütern nie Krämpfe beobachten. *Kaninchen*, vertragen 4,0 g. der Säure pro kg. in den Magen als Natriumsalz gegeben ohne jegliche Erscheinung. Auch eine subkutane Gabe von 3,0 pro kg. hat keine Wirkung.

Das einzige Symptom, welches bei der intravenösen Injektion der Kamphersäure wahrgenommen wird, ist die Verstärkung der Respirationstätigkeit, die sich bei einer Gabe von 0,5 pro kg. schon deutlich wahrnehmen lässt und mit der Steigerung der Dose immer zunimmt. Es tritt bei 1,5 pro kg. sogar eine starke Dyspnöe ein, wobei das Tier oft beinahe zu ersticken scheint. Von solcher heftigen Erscheinung erholt sich das Tier rasch in etwa zehn Minuten soweit, dass er nur noch etwas matt zu sein scheint.

*Hunde* vertragen ebenfalls grosse Dosen der Säure. Nur starke intra-

venöse Gaben (2,0 pro Kilo) bringen verstärkte Atmung und bisweilen Erbrechen hervor, aber nie selbst nur eine Andeutung von Krämpfen.

Gleiches Verhalten zeigt die *Katze*. Ich werde hier als Beispiel ein Protokoll anführen, um es mit dem oben referierten WAGENER's zu vergleichen.

#### Versuch 1.

Katze von 2,8 kg. Körpergewicht erhält um 1 Uhr. 30 Min. 10 ccm. einer mit Natron neutralisierten 20 prozentigen Kamphersäurelösung (= 2,0 Substanz) subkutan. Da keine anormalen Erscheinungen eintraten, wurden dem Tiere um 2 Uhr 15 Min. wieder 27 ccm. derselben Lösung (= 5,4 Substanz) unter die Haut eingespritzt. Es wurde bis 1/2 6 Uhr beobachtet, ohne dass inzwischen irgend ein Symptom wahrzunehmen war. Am andern Tage verhielt sich das Tier vollkommen normal.

Mithin hat das Tier im ganzen 7,4 g. Kamphersäure innerhalb einer Stunde bekommen, eine Dose, die beinahe dreimal so gross ist, als die WAGENER's. Dennoch war das Resultat hier ganz negativ. Als Ursache dieser Abweichung kann kaum etwas anderes vermutet werden, als die Verschiedenheit der verwendeten Präparate (:).

### WIRKUNG AUF DIE RESPIRATION UND DIE ZIRKULATION.

Um den Einfluss der Kamphersäure auf die Atmung besser zu veranschaulichen, wurde die Trachea eines Kaninchens, welches vorher durch Urethan tief narkotisiert war, mit dem MAREY'schen Tambour verbunden und auf bekannte Weise die Atembewegung auf einer rotierenden Fläche registriert. Die zahlreichen mit einander übereinstimmenden Versuche zeigen, dass die Säure intravenös gegeben schon in der Dosis von 0,02 pro kg. leichte Vertiefung der Atmung verursacht. Die Atemfrequenz wird erst in Dosen von 0,2 pro kg. aufwärts deutlich vermehrt. Bei grösseren Gaben (z. B. 0,5 pro kg.) ist die Zunahme sowohl der Tiefe als auch der Frequenz sehr stark und dauert oft mehrere Minuten.

Man erhält dasselbe Resultat, wenn man nach der Methode von DRESER (2) und JACOB (3) die Zahl der Atemzüge und das Quantum der

---

(1) Es scheint sich allerdings nicht darum zu handeln, dass die WAGENER'sche Kamphersäure mit Kampher verunreinigt war, vorausgesetzt, dass sie nach der Neutralisation filtriert wurde; denn ich habe einer Katze 9,0 g. nicht gereinigte kampherhaltige Säure in 5 % iger, vom ungelösten Teile abfiltrierten Lösung innerhalb 5 Stunden subkutan beigebracht, ohne dass das Tier Krämpfe gezeigt hätte.

(2) DRESER : Archiv f. exp. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. 26, S. 253, 1890.

(3) JACOB : Ibid. Bd. 27, S. 153. 1890.

expirierten Luft misst und daraus das Atemvolumen pro Minute berechnet. Die Zunahme des letzteren beträgt nicht selten über 50 Proz. Da die Kamphersäure auch bei beiderseitig vagotomierten oder mit Atropin vergifteten Kaninchen denselben Effekt ausübt, so darf man annehmen, dass sie auf das Respirationszentrum im verlängertem Mark direkt reizend wirkt.

Die Wirkung auf den Blutdruck kommt erst bei intravenösen Gaben von 0,05 Kamphersäure pro kg. zum Vorschein. Die Erscheinungen sind, im allgemeinen folgende :

In den meisten Fällen tritt direkt nach oder selten schon während der Injektion eine momentane, höchstens mehrere Sekunden andauernde Depression des Blutdrucks ein. Sie ist gewöhnlich bei rascher Injektion u. zw. der konzentrierten Lösung deutlich. Ihr liegt die Reizung des Hemmungsapparates nicht zugrunde, denn atropinisierte Kaninchen zeigten das gleiche Verhalten. Eine periphere Gefässwirkung anzunehmen, dagegen spricht ihr frühzeitiger Eintritt. Es liegt also schliesslich nahe, eine Herzwirkung ganz lokaler Natur als die Ursache der vorübergehenden Druckerniedrigung anzunehmen.

Der Senkung des Aortendrucks folgt eine Drucksteigerung über die Norm. Sie verschwindet bei kleinen Dosen (etwa 0,05 pro kg.) meist in kurzer Zeit, und der Blutdruck kehrt bald zum früheren Niveau zurück. Bei grösseren Dosen schliesst sich ihr eine zweite Depression an, welche stärker ist und länger anhält als die erste; auf diese folgt wieder eine allmähliche Druckzunahme. Es macht den Eindruck, dass eine Druckabnahme ins Stadium der Druckherhöhung eingeschaltet ist, welche letztere vielleicht die Hauptwirkung der Kamphersäure ist. Der ganze Verlauf der starken Vergiftung nimmt of mehrere Minuten in Anspruch. Die Pulszahl nimmt in allen Stadien nur mässig ab, die Pulswelle wird ein wenig höher als sie unter normalen Verhältnissen war, besonders während des Depressionstadiums.

Wir fragen uns zunächst nach der Ursache der zweiten Depression. Nachdem ich vorher festgestellt hatte, dass weder das Atropin noch Chloralhydrat auf den Verlauf einen Einfluss ausübt, habe ich zwei Momente als wahrscheinliche Ursache der zweiten Druckabnahme herangezogen. Ich habe durch Durchblutungsversuche der überlebenden Kaninchenniere, worauf ich noch zurückkomme, konstatiert, dass die Kamphersäure die Ausflussmenge aus der Nierenvene deutlich vermehrt, also die peripheren Gefässe erweitert. Wenn sich eine solche Wirkung im Verlaufe der Drucksteigerung stark entwickeln würde, so könnte die letztere vollständig verdeckt werden und sogar der Druckerniedrigung Platz machen.

Als das andere mögliche Moment sei der Einfluss der Respira-

tion auf den Blutdruck genannt, wenn man nämlich annimmt, dass der Sauerstoff-resp. Kohlensäuregehalt des Blutes auf den mittleren Blutdruck eine Wirkung ausübt, u. zw. derart, dass das Erstickungsblut ihn erhöht und das apnöische denselben erniedrigt. Nun muss bei starker Kamphersäurevergiftung der Sauerstoffgehalt des Blutes infolge der erheblichen Zunahme des Atemvolumens enorm gross sein und infolgedessen sekundär der Blutdruck mehr oder weniger herabgesetzt werden. In der Tat tritt die zweite Depression immer erst dann ein, wenn eine vertiefte Atmung schon einige Zeit angedauert hat und verschwindet mit der Abflachung derselben. Welcher von den beiden aufgezählten Momenten der richtige ist resp. die Hauptrolle spielt, darüber geben die bisherigen Untersuchungen keinen Aufschluss.

Die Blutdruckerhöhung, die bei kleinen Dosen nur einmal und bei grösseren, von der zweiten Depression unterbrochen, zweimal vorkommt, wird, wie die Depression, weder durch die Chloralisierung noch durch die Atropinisierung des Tieres beeinflusst. Sie muss demnach entweder von der Herzwirkung oder von der Gefässwirkung der Kamphersäure abhängig gemacht werden. Um dies zu entscheiden, habe ich folgende Durchströmungsversuche angestellt.

Die Niere des frisch durch Verblutung getöteten Kaninchens wurde in einem vorher auf Bluttemperatur erwärmten Durchströmungsapparat gebracht der nach den Angaben KOBERT's und THOMSON's (1) konstruiert war. Als Durchströmungsflüssigkeit diente das mit RINGER'scher Flüssigkeit mehrfach verdünnte, defibrinierte Blut des Tieres, von dem die Niere stammte (« Normales Blut » in der Tabelle). Das vergiftete Blut war nur soweit verschieden, dass ein gewisses Quantum der Kamphersäure als Natriumsalz zugesetzt war. Die Durchströmung wurde ungefähr eine halbe Stunde nach der Verblutung begonnen. In allen Versuchen zeigte der Ureter peristaltische Bewegungen bis der Versuch abgebrochen wurde. Das Blut, welches aus der Nierenvene abströmte, war venös verfärbt und wurde vor nochmaligen Gebrauch durch Schütteln mit Luft arterialisirt. Es wurde die Blutmenge, die aus der Vene herausfloss, und die Menge der Flüssigkeit, die aus der Ureterkanüle abtropfte, in gewissen Zeitabständen abgelesen. Die Resultate waren folgende :

(1) KOBERT: *Lehrbuch der Intoxikationen*. 2 Auflage. Bd. 1. S. 172. Stuttgart 1902.

## Versuch 2.

Kaninchenniere. Druck: 100 mm. Hg. Beobachtung: jede 10 Minuten.

Zeit.	Ausflussmenge des Blutes in ccm.	Ureter- flüssigkeit in ccm.	Temperatur der Organe.	Temperatur des Blutreservoirs.	Bemerkungen.
3 h. 20'-30'	40,0	—	36,3	34,1-34,7	Normales Blut.  0,2 % Kampher- säure.
30'-40'	60,0	3,2	38,7	34,7-37,2	
40'-50'	66,0	5,5	38,6	37,2-38,3	
50'-4 h. 0'	69,0	5,4	38,8	38,3-38,2	
2'	—	—	—	—	
5'-15'	95,0	9,4	38,9	38,2-38,2	
15'-25'	78,5	9,6	38,5	38,2-38,4	
25'-35'	65,0	10,2	38,4	38,4-38,5	
35'-45'	58,0	11,0	38,7	38,5-38,5	
45'-55'	56,5	12,1	38,8	38,5-38,4	
57'	—	—	—	—	Normales Blut.
5 h. 0'-10'	45,0	6,0	38,7	38,4-38,5	0,2 % Kampher- säure.
10'-20'	40,0	6,0	38,1	38,5-38,2	
20'-30'	39,0	5,8	38,7	38,2-38,0	
33'	—	—	—	—	
35'-45'	68,0	14,3	39,0	38,1-38,2	
45'-55'	55,0	13,6	38,7	38,2-38,3	
55'-6 h. 5'	50,0	12,0	38,8	38,3-38,1	
5'-15'	41,0	9,0	38,5	38,1-38,0	Versuch abgebrochen.
15'-25'	36,0	6,3	38,3	38,0-38,4	

## Versuch 3.

Kaninchenniere. Druck : 100 mm. Hg. Beobachtung : jede 10 Minuten.

Zeit.	Ausflussmenge des Blutes in ccm.	Ureter- flüssigkeit in ccm.	Temperatur der Organe.	Temperatur des Blutreservoirs.	Bemerkungen.
11 h. 20'-30'	100,0	—	37,2	34,7-37,7	Normales Blut.
30'-40'	80,0	1,2	38,7	37,7-38,3	
40'-50'	55,0	0,7	38,8	38,3-38,5	
50'-12 h. 0'	50,0	0,2	38,9	38,5-38,4	
1'	—	—	—	—	1 %o Kampher- säure.
5'-15'	85,0	4,0	38,7	38,3-38,4	
15'-25'	70,0	6,0	38,8	38,4-38,7	
25'-35'	61,0	5,0	38,9	38,7-38,5	
37'	—	—	—	—	Normales Blut.
40'-50'	42,0	0,5	38,9	38,6-38,3	
50'-1 h. 0'	48,0	3 Tropfen.	38,8	38,3-38,4	
0'-10'	50,0	3 Tropfen.	38,8	38,4-38,0	
10'-20'	60,0	3 1/2 Tropfen.	38,9	38,0-38,2	1 %o Kampher- säure.
20'-30'	56,0	2 Tropfen.	38,9	38,2-38,3	
32'	—	—	—	—	
35'-45'	93,0	4,0	38,7	38,3-38,3	
45'-55'	78,0	2 2	38,8	38,3-38,2	Versuch abgebrochen.

Die beiden Versuche zeigen, dass die Kamphersäure die Menge des aus der Vene abfließenden Blutes und auch der Flüssigkeit aus dem Ureter deutlich vermehrt. Ob diese Ureterflüssigkeit als wirklicher Harn anzusehen ist d. h. ob hier bei der Durchströmung ein normaler Sekretionsvorgang stattfindet, ist schon viel diskutiert worden. Diese und andere Fragen bezüglich der Wirkung auf die Nierenepithelien, welche vielleicht der Kamphersäure zukommen könnte, lasse ich deshalb vorläufig unberührt. Jedenfalls weisen die Versuche unzweideutig darauf hin, dass die Kamphersäure im stande ist, die peripheren Gefäße zu erweitern.

Die Ursache der Blutdruckerhöhung ist somit in der direkten Herzwirkung zu suchen. Hier sei nur noch hinzugefügt, dass ich eine sich periodisch wiederholende Drucksteigerung, welche WAGENER beobachtet zu haben angibt, bei der Kamphersäurevergiftung nie gesehen habe.

Als Belege führe ich hier einen Versuch an, der die Wirkung der Kampfersäure auf Atmung und Kreislauf in Zahlen angibt, und füge noch einige Kurven hinzu, welche diesem Versuche entnommen sind, um das oben gesagte besser zu veranschaulichen.

## Versuch 4.

Kaninchen. Körpergewicht 2,27 Kilo.

ZEIT.	Atemzahl in 10 Sek.	Höhe d. Atemkurve in mm.	Pulszahl in 10 Sek.	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen.
9 h. 5'	—	—	—	—	2,8 Urethan in den Magen.
10 h. 0'	—	—	—	—	Tracheotomiert, mit Mareyschem Tambour verbunden. Arterienkanüle in rechte Karotis.
10 h. 20'	12,0	7,0	48	123,0	
10 h. 34'	11,0	7,0	49	122,0	
10 h. 35'	—	—	—	—	0,01 Kampfersäure pro kg. in die Ohrvene.
10 h. 35' 5''	11,0	7,0	49	122,0	
10 h. 36'	11,0	6,0	49	122,0	
10 h. 41'	10,5	6,0	49	120,0	
10 h. 49'	10,0	5,0	49	121,0	
10 h. 50'	—	—	—	—	0,01 Kampfersäure pro kg. intravenös.
10 h. 50' 6''	10,5	6,0	49	122,0	
10 h. 57'	10,0	4,5	50	117,0	
11 h. 2'	—	—	—	—	0,02 Kampfersäure pro kg. intravenös.
11 h. 2' 4''	10,5	8,0-5,0	49	119,0	Direkt nach d. Injektion 2 mal tiefe Atmung und vorübergehende momentane Blutdruckerniedrigung.
11 h. 13'	10,0	7,0-5,0	50	115,0	
11 h. 14'	—	—	—	—	0,02 Kampfersäure pro kg. intravenös.
11 h. 14' 3''	10,5	9,0-7,0	50	117,0	3 mal tiefe Atmung.
11 h. 15'	10,0	4,5	49	118,0	
11 h. 25'	11,0	7,0	50	118,0	
11 h. 26'	—	—	—	—	0,05 Kampfersäure pro kg. intravenös.
11 h. 26' 3''	11,0	11,5-8,0	50	127,0-121,0	Nach d. Injektion 4 mal tiefe Atmung und Blutdruckerhöhung.

ZEIT.	in 10 Sek.	Atemkurve in mm.	Pulszahl in 10 Sek.	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen.
11 h. 26' 13''	10,5	8,0-7,0	50	122,6	
11 h. 27'	10,0	6,5	50	120,0	
11 h. 35'	10,5	5,0	50	113,0	
11 h. 36'	—	—	—	—	0,05 Kamphersäure pro kg. intravenös.
11 h. 36' 2''	10,5	9,0-5,0	50	120,0-116,0	Nach d. Injektion Atmung etwas grösser, nach 10 Sek. normal.
11 h. 37'	10,0	5,0-3,0	50	120,0	
12 h. 6'	10,5	7,0	50	110,0	
12 h. 7'	—	—	—	—	0,2 Kamphersäure pro kg. intra- venös.
12 h. 7' 3''	10,8	12,0-5,0	50	116,0-112,0	5 mal tiefe Atmung.
12 h. 8'	10,0	4,0	50	112,0	
12 h. 21'	10,5	5,0	51	116,0	
12 h. 22'	—	—	—	—	0,2 Kamphersäure pro kg. in- travenös.
12 h. 22' 3''	12,0	14,0-7,0	48	123,0-110,0	Nach 15 Sek. wieder normale Atmungsgrösse; direkt nach d. Injektion Blutdruckernie- drigung, der bald wieder an- steigt. Puls etwas langsamer.
12 h. 22' 13''	11,0	9,0-7,0	49	110,0-117,0	Blutdruck noch erhöht, dann allmählich normal.
12 h. 23'	10,0	4,5-3,0	50	114,0	
1 h. 12'	11,0	4,0	42	92,0	
1 h. 13'	—	—	—	—	0,2 Kamphersäure pro kg. intravenös.
1 h. 13' 2''	20,0	19,0-14,0	40	113,0-95,0	Frequente und grössere Atmung. Blutdruckerhöhung mit vor- übergehender momentaner Blutdruckerniedrigung.
1 h. 13' 12''	13,0	15,0-10,0	42	95,0-80,0	Blutdruck sinkt allmählich.
1 h. 13' 22''	12,0	10,0-15,0	41	80,0-85,0	Atmung wieder vergrössert, Blutdruck wieder erhöht.
1 h. 14'	12,0	7,0	41	96,0	
1 h. 27'	11,0	3,5	43	90,0	
1 h. 28'	—	—	—	—	0,2 Kamphersäure pro kg. intravenös.
1 h. 28' 4''	14,0	22,0-9,0	42	106,0-105,0	
1 h. 28' 14''	12,5	8,0	42	105,0-97,0	
1 h. 30'	11,0	3,0	42	93,0	
1 h. 43'	11,0	3,5	43	90,0	



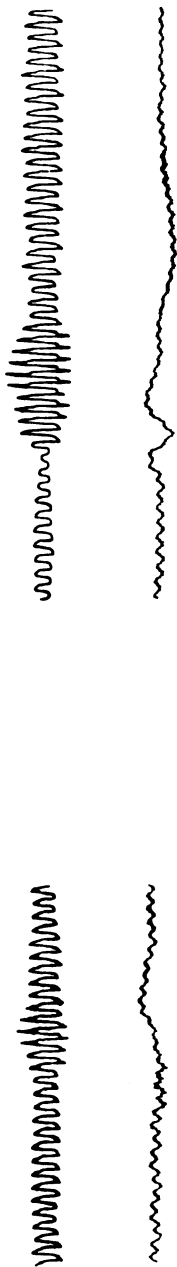


Fig. 1. Wirkung kleiner Dosen (0,05 pro kg.).

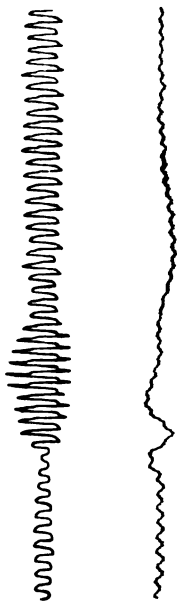


Fig. 2. Wirkung mittlerer Dosen (0,2 pro kg.) Erste Drucksenkung sehr deutlich.

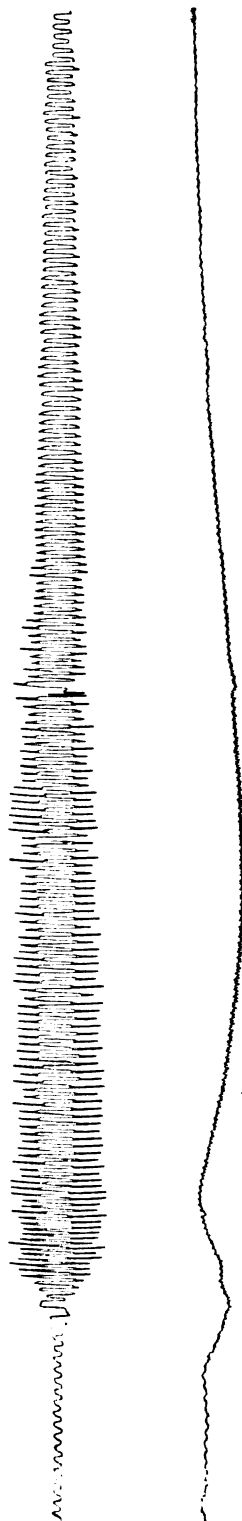


Fig. 3. Wirkung grosser Dosen (0,5 pro kg.). Erste und zweite Druckerniedrigung. Die Bluterhöhung dauert sehr lange an.  
Alle Kurven sind von links nach rechts zu lesen. Zeitmarken entsprechen 2 Sekunden.

ZEIT.	Atemzahl in 10 Sek.	Höhe d. Atemkurve in mm.	Pulszahl in 10 Sek.	Blutdruck in mm. Hg.	Bemerkungen.
1 h. 44'	—	—	—	—	0,5 Kamphersäure pro kg intravenös.
1 h. 44' 4''	18,0	27,0-22,0	41	92,0-103,0	Direkt nach d. Injektion vorüber- gehende Druckerniedrigung, dann Erhöhung. Sehr grosse und frequente Atmung.
1 h. 44' 14''	15,0	22,0-18,0	42	94,0-89,0	Blutdruck wieder niedrig.
1 h. 45'	13,0	10,0-7,0	43	100,0	40 Sek. nach d. Injektion all- mähliche Blutdruckerhöhung.
1 h. 59'	10,0	3,5	43	85,0	
2 h. 0'	—	—	—	—	0,5 Kamphersäure pro kg. intravenös.
2 h. 0' 4''	18,0	25,0-20,0	39	92,0-108,0	
2 h. 0' 14''	15,0	20,0	40	90,0-78,0	
2 h. 0' 24''	15,0	20,0	42	77,0-74,0	
2 h. 1'	11,0	8,0	42	94,0	
2 h. 20'	10,0	3,5	43	81,0	
2 h. 21'	—	—	—	—	0,5 Kamphersäure pro kg. intravenös.
2 h. 21' 6''	19,0	21,0-20,0	36	71,8-85,0	
2 h. 21' 16''	16,0	20,0	38	80,0-66,0	Starke Blutdruckerniedrigung, dann langsame Erhöhung.
2 h. 21' 26''	17,0	20,0	40	66,0-58,0	
2 h. 22'	12,0	5,0	40	88,0	
2 h. 25'	11,0	3,5	41	88,0	
2 h. 31'	11,0	3,5	38	71,0	Versuch abgebrochen.

### ÜBER DIE ANTIHYDROTISCHE WIRKUNG DER KAMPHERSÄURE.

Die schweisshemmende Wirkung der Kamphersäure wurde, wie oben angegeben, von verschiedenen Seiten hervorgehoben und steht jetzt ausser allem Zweifel. Wie sie aber zu Stande kommt, darüber sind wir noch nicht im Klaren. DREESMANN (l. c.), der die Kamphersäure und auch ihr Natriumsalz in den meisten Fällen bei phthisischen Schweissen erfolgreich anwendete, hat ganz zweifelhafte Resultate bei übermässiger Schweissekretion anderer Natur (z. B. bei Spinalleiden, Pilokarpinvergiftung u. s. w.) erhalten. Unter der Leitung von BINZ experimentierte er auch an Katzen, denen er Pilokarpin injiziert und vorher durch die

Schlundsonde relativ grosse Dosen (0,5 g.) Kampfersäure in den Magen gebracht hatte. Die Versuche liessen eine deutliche Beeinflussung der Pilokarpinsekretion durch die Kampfersäure nicht erkennen. Infolge dessen sah sich DREESMANN genötigt, eine spezifische Wirkung der Säure auf die Tuberkelbazillen oder deren Gift anzunehmen. Doch wurden bisher auch Fälle angetroffen, bei denen auch nichttuberkulöse Schweisse von der Säure günstig beeinflusst wurden. LEU (l. c.) z. B. gibt an, dass die Kampfersäure das Salizylsäureschwitzen der Rheumatiker unterdrücken könnte. Auch BOHLAND (l. c.) hat eine günstige Wirkung bei einigen Fällen von Hypersekretion der Schweißdrüsen auf nicht tuberkulöser Basis beobachtet.

Eine andere Erklärung treffen wir bei KOBERT<sup>(1)</sup>. Er ist der Meinung, dass die phthisischen und andere ähnliche Schweisse die Folge der Reizung des in Medulla oblongata gelegenen Schwitzzentrums sind, welche eine Teilerscheinung der durch mangelhafte Arterialisierung des Blutes hervorgerufenen Erstickung während des Schlafes infolge der beträchtlichen Verminderung der respirierenden Lungenoberfläche bildet. Nach ihm sind alle Substanzen, die das Atemzentrum reizen, gegen solche Schweisse wirksam, z. B. Pikrotoxin und Kampfersäure.

Ich habe einige Versuche an jungen Katzen angestellt, um zu sehen, wie sich der periphere Schweissapparat bei der Kampfersäurevergiftung verhält. Die Tiere bekamen bald subkutan, bald intravenös verschiedene Dosen von der Säure (die höchste Gabe 3,0 pro kg. intravenös innerhalb einer Stunde). Die elektrische Reizung des peripheren Stumpfes des durchschnittenen Ischiadikus erzeugte jedesmal eine durch Tropfenbildung auf dem unbehaarten Teile der betreffenden Pfote erkennbare Schweissekretion. Die Ursache der antihydrotischen Wirkung der Kampfersäure liegt demnach nicht in der Peripherie.

### III. Schlussbetrachtungen

Fassen wir die Resultate kurz zusammen, so ergibt sich folgendes :

Die Kampfersäure ruft bei *Fröschen* in grossen Dosen zentrale Lämung hervor und vermindert in späteren Stadien der Vergiftung auch die Erregbarkeit des Skelettmuskels. Die motorischen Endapparate bleiben davon verschont. Sie wirkt auch auf den Herzmuskel schwächend.

Die Hapterscheinung der Kampfersäurevergiftung bildet bei *Warmblütern* die Zunahme des Atemvolumens, die von der Reizung des Respirationszentrums abhängig gemacht werden muss. Die Tätigkeit des Warmblüterherzens wird durch die Säure zuerst, aber nur dann, wenn

---

(1) KOBERT : *Lehrbuch der Pharmakotherapie*. S. 304. Stuttgart, 1897.

sie rasch in konzentrierter Form injiziert wird, in ungünstigem Sinne beeinflusst, hauptsächlich jedoch ruft sie eine Vergrößerung der Herz-tätigkeit hervor, sodass die Druckkurve eine ansehnliche Höhe erreicht. Wenn die Gabe gross genug war, so tritt im Laufe der Drucksteigerung ein Depressionsstadium ein, als dessen Ursache entweder die gefässerweiternde Wirkung der Säure, die durch die Durchblutungsversuche gezeigt werden konnte, oder sekundär die Zunahme der Respirationstätigkeit betrachtet werden muss.

Krämpfe epileptiformer Natur wurden nie beobachtet.

Wir wollen nun sehen, in wieweit die Kamphersäure mit den Köpern, die chemisch zur Kamphergruppe gehören, gleiche pharmakologische Eigenschaften teilt.

Der Kampher ist eines der ältesten und genauer untersuchten Arzneimittel. Über seine Wirkung sind die meisten Autoren bis auf einen Punkt, seine Wirkung auf das Zirkulationsystem der Warmblüter, einig.

Von den Körpern der Kampherarten wurden ausser dem gemeinen Kampher folgende Verbindungen pharmakologisch näher untersucht : das natürliche *Borneol* aus *Dryobalanops camphora*, der ihm isomere Ngaikampher aus *Blumea balsamifera*, das künstlich aus Terpentinöl dargestellte inaktive *Borneol* (1) und das ebenfalls künstliche *Borneol* von Schiff(2), das *Kampherol* aus Kamphoglykuronsäure (PELLACANI l. c.), der durch die Reduktion des Kampherorthochinons erhaltene *Oxykampher* (3), die stickstoffhaltigen Verbindungen wie *Kampheroxym* (4), *Bornylamin* und *Amidokampher* (5) der *Bromkampher*, das *Menthol* (PELLACANI l. c.) und endlich das *Thujon*, *Fenchon* und ähnl. (6 u. 7.)

Alle diese Verbindungen besitzen auch hinsichtlich ihrer pharmakologischen Wirkung ähnlichen Charakter. Bei Kaltblütern wirken alle mit Einschluss des Kamphers kurareartig lähmend auf die motorischen Endapparate im Skelettmuskel. Die Lähmung des Rückenmarks ist bei

(1) STOCKMAN : *The physiological action of Borneol*. The Journal of Physiology. 1888. Vol. 9, p. 65.

(2) PELLACANI : *Zur Pharmakologie der Kamphergruppe*. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1883. Bd. 17. S. 369.

(3) HEINZ u. MANASSE : *Oxykampher, ein Antidyspnoicum*. Deutsche med. Wochenschr. 1897. Therap. Beil. S. 41.

(4) ZEHNER : *Ueber die Wirkung des Kampheroxims*. Inaug. Diss. Marburg, 1892.

(5) A. LEWIN : *Zur Pharmakologie der Kamphergruppe*. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakologie. 1890. Bd. 27. S. 226.

(6) HILDEBRANDT : *Zur Pharmakologie der Kamphergruppe*. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakologie. 1902. Bd. 48. S. 451.

(7) JACOB, HAYASHI u. SZUBINSKI : *Untersuchungen über die pharmak. Wirkung der zyklischen Isoxime, etc.* Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakologie. 1903. Bd. 50. S. 204.

einigen, wie Kampher, Borneol, Kampherol und Kampheroxim, nachgewiesen. Auf das Froschherz wirken die Mehrzahl der Substanzen, wenigstens im Anfang, direkt reizend; sie heben den Muskarinstillstand auf. Eine Ausnahme davon machen Oxykampher, Kampheroxim, Fenchon und das von PELLACANI untersuchte künstliche Borneol, welche sogar von vorn herein auf dieses Organ lähmend wirken. Ausserdem scheinen Borneol, Oxykampher und Kampheroxim direkt den Skelettmuskel zu vergiften und seine Erregbarkeit zu vermindern.

Bei Warmblütern rufen alle, mit Ausnahme des Menthols und des Oxykaphers, periodisch auftretende Krämpfe hervor, welche zwar nicht ganz gleichartig sind, deren gemeinsame Ursache jedoch in einer Reizung der im Kopfmark gelegenen motorischen Zentren gesucht werden muss. HILDEBRANDT gibt an, das von den vom ihm untersuchten Substanzen der Kamphergruppe nur das Thujon typische allgemeine Krämpfe hervorbringt, während die anderen, Fenchon, Menthon, Puligon usw. diese Wirkung vermissen lassen. Doch hat das Fenchon nach JACOB auch unzweifelhaft krampferregende Eigenschaften. Auf das Atemzentrum wirkt der Kampher erregend (A. LEWIN l. c.), ihm schliessen sich in dieser Beziehung Kampherol, Bornylamin, Amidokampher und Thujon (1) eng an. Die anderen verhalten sich entweder indifferent oder haben einen lähmenden Einfluss.

Die Wirkung des Kamphers auf den Zirkulationsapparat der Warmblüter hat manches unklare an sich(2). Die früher allgemein angenommene Ansicht, dass das vasomotorische Zentrum im verlängerten Mark periodisch gereizt wird, d. h. der Blutdruck unabhängig von den epileptiformen Anfällen steigt, wurde aufs Neue in die Frage gestellt. Die in der letzten Zeit veröffentlichten Arbeiten beantworten die Frage meist in negativem Sinne. Ob das Herz selbst, wie man früher meinte, vom Kampher gereizt wird, ist auch noch nicht entschieden. Doch scheint den neuesten Angaben zufolge die Arbeitsfähigkeit des normal arbeitenden Herzens durch Kampher besonders bei starken Dosen mehr oder weniger abgeschwächt zu werden, während das *geschädigte* Herz vom Kampher günstig beeinflusst wird. Die peripheren Gefässe werden, nach übereinstimmenden Angaben, durch Kampher erweitert.

Von anderen Körpern dieser Gruppe liegen verschiedene Angaben vor. Drei von STOCKMAN untersuchte Borneolpräparate sollen den Blutdruck unabhängig von den Krämpfen periodisch steigern, während

---

(1) HILDEBRANDT: *Ueber Synthesen im Tierkörper*. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmakologie. 1901. Bd. 45. S. 119.

(2) Man vergleiche die vortreffliche Zusammenstellung von HEINZ: *Handbuch d. exp. Pathol. u. Pharmakologie*. Jena, 1905. Bd. 1. S. 956-968.

sie den Herzmuskel in anderem Sinne beeinflussen. Kampherol und Oxykampher wirken ebenfalls reizend auf das Gefässzentrum. Das Menthol, welches keine Krämpfe hervorruft, soll ebenfalls periodische Blutdrucksteigerung hervorrufen. Diese Wirkung wird aber bei dem von PELLACANI untersuchten Borneol und Oxykampher gänzlich vermisst. Auf das Herz wirken ausser den oben erwähnten drei Borneolpräparaten noch der Amidokampher lähmend ein, während die anderen meist reizend wirken.

Was zuletzt die Kamphersäure anbetrifft, so fehlen ihr gerade solche Wirkungen, welche die Substanzen der Kamphergruppe charakterisieren, nämlich : die lähmende Wirkung auf die motorische Nervenenden und das Rückenmark beim *Frosche* und die Reizung des Krampfzentrums der *Warmblüter*. Auf das *Froschherz* wirkte unsere Säure eher abschwächend. Die Wirkungen, die sie mit einigen Substanzen aus der Kamphergruppe gemeinsam hat, sind solche auf das Atemzentrum, die peripheren Gefässe und das Herz der *Warmblüter*.

Da die Kamphersäure frühzeitig, in verhältnissmässig kleinen Dosen das Atemzentrum reizt und das Atemvolumen deutlich vermehrt, so könnte sie vielleicht bei solchen Zuständen, bei denen Anregung der Respiration notwendig erscheint, versucht werden. Dass sie selbst in starken Dosen ohne merkbare Schädigung vertragen wird, ist schon mehrfach bestätigt worden.

## Sull'influenza delle sostanze emolitiche sulla funzione lipasica del fegato

PER

A. PITINI & E. DI PIAZZA.

Le recenti e numerose ricerche sui fermenti solubili, hanno dato un contributo assai interessante per la comprensione di alcuni fenomeni di nutrizione, e più specialmente quelle riguardanti la diastasi che sdoppia i grassi (lipasi).

Senza volere riassumere tutta la vasta letteratura di questo argomento diremo che questa diastasi è stata studiata in molti liquidi e tessuti organici: nel sangue, nel midollo osseo, nel liquido cefalo rachidiano, etc. Però ha richiamato soprattutto l'attenzione la lipasi epatica per la importanza funzionale di questo organo.

È noto che al fegato spettano due funzioni importantissime nella assimilazione dei grassi: esso prende i grassi e li fissa, funzione adipogena e adipopessica, e se ne libera decomponendoli e cedendoli ai bisogni dell'organismo, funzione adipolitica.

La funzione adipopessica è stata illustrata dagli studi di ROSENBERG, GILBERT, CARNOT, JOMIER; in quanto alla funzione adipolitica, RAMOND (1) ne ha formato oggetto di esperienze assai dimostrative.

Ramond afferma che nei cani neonati o vecchi il potere lipasico del fegato è minore che nei cani adulti; esso diminuisce per il salasso e per la inanizione. L'ossigeno è favorevole alla funzione lipasica e invece l'asfissia progressiva e l'anidride carbonica la rallentano, di più l'esercizio moderato l'aumenta. Il metodo adoperato da Ramond per misurare l'attività

---

(1) *Journal de physiol. et de pathol. gén.*, n° 2, 1905.

sdoppiante della lipasi epatica è stato quello delle determinazioni acidimetriche, ed è fondato su ciò : Il fegato normale di un animale, preso subito dopo la morte, ridotto in poltiglia e posto in etere, dá a questo una acidità crescente che si può facilmente misurare. Questa acidità è dovuta alla presenza di acidi grassi che sembra derivino principalmente dalla decomposizione dei grassi del fegato sotto l'influenza della lipasi. Secondo l'autore le variazioni della acidità del fegato sono proporzionali all'attività lipasica di esso e forse anche al suo contenuto in glicogeno.

Il metodo acidimetrico è stato adoperato anche da BITNY-CHLIAKHTO<sup>(1)</sup> nello studio del potere lipolitico della midolla ossea, etc.

La tecnica seguita dal Ramond è la seguente : Subito dopo morto l'animale si fa una poltiglia finissima di 25 grammi di fegato e si versa in una boccia, a perfetta chiusura, contenente 50 c.c. di etere solforico neutro o di acidità nota, e si agita bene e ripetutamente. L'etere scioglie i grassi del fegato e diventa acido per gli acidi grassi che si formano dallo sdoppiamento di quelli.

La determinazione acidimetrica è fatta tutti i giorni e nel modo seguente : Si versano 5 c.c. della soluzione eterea in un tubo da saggio aggiungendo, come indicatore, due gocce di soluzione al centesimo di fenolfaleina e si procede alla titolazione con una soluzione al centesimo di carbonato sodico.

Per far seguito alle esperienze da qualche tempo intraprese da uno di noi<sup>(2)</sup> sulle modificazioni della funzionalità epatica sotto l'influenza delle sostanze emolitiche, abbiamo ricercato, col metodo di Ramond, se i veleni ematici inducono un perturbamento nella funzionalità della lipasi epatica. Abbiamo fatto le nostre esperienze su conigli normali e su conigli avvelenati e riassumiamo qui i risultati principali.

Coniglio normale, di gr. 1200.

Giorni	I.	5 c.c. del miscuglio etereo sono neutralizzati da	gocce	60	di carb. Na	1 "j.
»	II.	»	»	80	»	»
»	III.	»	»	106	»	»
»	IV.	»	»	118	»	»
»	V.	»	»	126	»	»

Coniglio di gr. 1150.

Giorni	I.	5 c.c. del miscuglio etereo sono neutralizzati da	gocce	54	di carb. Na	1 "j.
»	II.	»	»	71	»	»
»	III.	»	»	88	»	»
»	IV.	»	»	100	»	»
»	V.	»	»	116	»	»

(1) Soc. de microb. de S. Petersb. luglio 1904.

(2) PITINI : *Arch. int. de Pharmacod. et de Thér.*, n° III-VI, 1905.



Coniglio di gr. 1300.

Giorni I.	5 c.c. del miscuglio etereo sono neutralizzati da gocce 54 di carb. Na 1 %
» II.	» » » » 61 »
» III.	» » » » 78 »
» IV.	» » » » 94 »
» V.	» » » » 100 »

#### Fenilidrazina.

Coniglio di kg. 1,100. Si iniettano per via ipodermica centigr. due di cloridrato di fenilidrazina in soluzione al 4 % e si ripete l'iniezione ad ogni tre giorni crescendo la dose di 1 centigr per volta. Muore nell' 11ª giornata.

Giorni I.	5 c.c. del miscuglio sono neutralizzati da gocce 15 di carb. Na 1 %
» II.	» » » » 28 »
» III.	» » » » 39 »
» IV.	» » » » 61 »
» V.	» » » » 94 »

Coniglio di gr. 900. Iniezione sotto cute di centigr. 4 della soluzione precedente, che i fa in seguito di 8 centigr., ogni due giorni e per due volte. Muore il 10º giorno.

Giorni I.	5 c.c. del miscuglio sono neutralizzati da gocce 24 di carb. Na 1 %
» II.	» » » » 37 »
» III.	» » » » 61 »
» IV.	» » » » 76 »

Coniglio di gr. 850. Iniezione ipodermica di centigr. 4 di fenilidrazina, dopo due giorni di cgr. 8, ripetuta un'altra volta ad uguale distanza di tempo. Muore il 6º giorno.

Giorni I.	5 c.c. del miscuglio sono neutralizzati da gocce 14 di carb. Na 1 %.
» II.	» » » » 26 »
» III.	» » » » 39 »
» IV.	» » » » 46 »

#### Pirogallolo.

Coniglio di gr. 1100. Si iniettano soto cute cgr. 20 di pirogallolo; dopo due giorni si ripete l'iniezione di 20 cgr. e al 5º giorno è trovato morto.

Giorni I.	5 c.c. del miscuglio sono neutralizzati da gocce 22 di carb. Na 1 %.
» II.	» » » » 28 »
» III.	» » » » 41 »
» IV.	» » » » 48 »

Coniglio di gr. 1150. Pirogallolo per via ipodermica alla dose di 20 cgr. ogni tre giorni; muore in 10ª giornata.

Giorni I.	5 c.c. del miscuglio sono neutralizzati da gocce 26 di carb. Na 1 %.
» II.	» » » » 50 »
» III.	» » » » 76 »
» IV.	» » » » 89 »

Coniglio di gr. 1050. Iniezione ipodermica di 25 cg. di pirogallolo che viene ripetuta dopo 2 giorni. Muore nelle giornata seguente.

Giorni I. 5 c.c. del miscuglio sono neutralizzati da gocce 22 di carb. Na 1 %.				
» III.	»	»	41	»
» IV.	»	»	55	»
» V.	»	»	70	»

Dai dati precedenti risulta sperimentalmente dimostrato che le sostanze emolitiche rallentano la funzione lipasica del fegato così come deprimono la funzione glicogenetica e quella antitossica.

I veleni ematici alterando la struttura degli elementi del sangue e le proprietà fisico chimiche dell'emoglobina, inducono in via secondaria una vera asfissia interna od intraorganica ed è così che il nostro risultato conferma l'influenza sfavorevole dell'asfissia progressiva sulla attività della lipasi epatica ammassa da Ramond. È pure verosimile che bisogna tener conto della esagerazione della funzione biligenica, effetto della emolisi.

In questa breve nota esponiamo pure qualche esperienza da noi fatta sull'influenza della tiroidectomia sulla funzione lipasica del fegato.

Dalle ricerche di DUCCESCHI, BALDONI, ed altri, risulta che la ablazione dell'apparecchio tiroideo modifica il metabolismo organico e diminuisce i processi ossidativi dei tessuti e l'attività del chimismo respiratorio; quindi abbiamo voluto studiare in queste condizioni come vari la lipasi epatica.

Abbiamo fatto finora solo qualche esperienza sui cani, che qui riportiamo :

Cane normale del peso di kg. 7,500.

Giorni I. 5 c.c. del miscuglio sono neutralizzati da gocce 15 di carb. Na 1 %				
» II.	»	»	22	»
» III.	»	»	35	»
» IV.	»	»	40	»
» V.	»	»	52	»
» VI.	»	»	70	»

Cane normale del peso di kg. 10.

Giorni I. 5 c.c. del miscuglio sono neutralizzati da gocce 19 di carb. Na 1 %				
» II.	»	»	27	»
» III.	»	»	39	»
» IV.	»	»	48	»
» V.	»	»	63	»

Cane di kg. 18.500. Si opera di tiro-paratiroidectomia, lasciando una sola paratiroide esterna, si sacrifica dopo un mese.

Giorno I 5 c.c. del miscuglio sono neutralizzati da gocce 30 di carb. Na 1 %				
» II.	»	»	77	»
» III.	»	»	102	»
» IV.	»	»	130	»
» V	»	»	142	»

Cane nero di kg. 11. Si opera di estirpazione totale della tiroide e di tre paratiroidi; muore al 6° giorno con fenomeni di tetania.

Giorni I.	5 c.c. del miscuglio sono neutralizzati da gocce	32 di carb. Na 1 0/0
» II.	»	» 46 »
» III.	»	» 68 »
» IV.	»	» 81 »
» V.	»	» 102 »

Da queste due esperienze risulterebbe che la tiroidectomia determina un certo acceleramento della funzione lipasica. Però non ci crediamo autorizzati in questa breve nota a trarre alcuna conclusione definitiva. Queste ricerche fanno parte di un lavoro in corso sulle variazioni della funzionalità epatica in alcune condizioni di modificato ricambio e di accumulo di prodotti tossici nell'organismo; e ne daremo conto a suo tempo.



## Influenza dell'adrenalina sulla secrezione biliare

PER

A. PITINI.

L'azione generale dell' adrenalina nei diversi animali, e per le diverse vie di assorbimento, è stata ampiamente sperimentata.

Tutto il quadro fenomenico dell'avvelenamento adrenalिनico secondo BOUCHARD e CLAUDE, BATTELLI, LESAGE, può riassumersi in paralisi del treno posteriore, convulsioni cloniche, opistotono, dilatazione pupillare e morte, che avviene per asfissia.

Oltre ai lavori sull' azione tossica generale, ne esistono numerosi altri nella letteratura riguardanti l'influenza sui diversi organi e sulle diverse funzioni.

Però in riguardo all'azione dell'adrenalina sulle funzioni epatiche non si trovano che scarse e controverse ricerche.

DOYON e KAREFF (1) studiarono per i primi l'azione dell'adrenalina sulla glicogenesi epatica e poterono constatare che essa determina diminuzione, e talvolta scomparsa, del glicogeno.

DRUMMOND e NOËL PATON (2) e BIERRY e GATIN-GRUZEWSKA (3) confermarono questi risultati, poiché ebbero ad osservare che nell'avvelenamento per adrenalina si ha impoverimento del fegato in glicogeno.

LOEPER e CROUZON (4) invece sostennero che l'adrenalina stimola la funzione glicogenica del fegato.

---

(1) Comptes rendus Société de Biologie, 1904. N° 2.

(2) Journal of phis. 1904. XXXI.

(3) Comptes rendus. Soc. Biol. 1905. N° 19.

(4) Comptes rendus. Soc. Biol. IV, 33.

Un'altro fenomeno che ha richiamato l'attenzione degli sperimentatori è la glicosuria consecutiva all'iniezione di adrenalina.

Fin da quando BLUM (1) per il primo, notò che iniettando estratto di capsule surrenali si ha glicosuria, numerosi autori si sono occupati dell'argomento, e mentre molti hanno confermato i risultati di BLUM, alcuni come HERTER e WAKEMAN (2), JOSSEMAND (3), non poterono mai svelare la presenza di glucosio nell'urina di conigli, sottoposti all'azione dell'adrenalina.

Il meccanismo per cui avvengono la diminuzione o scomparsa del glicogeno e la glicosuria non è ancora dimostrato; solo in quanto a quest'ultimo fenomeno, alcuni (BIERRY, HERTER e WAKEMAN) sono favorevoli all'ipotesi che la glicosuria da adrenalina sia in relazione con la sua azione sul pancreas.

Questi autori credono che forse sotto l'influenza dell'adrenalina il pancreas agisca modificando i processi glicoso formatori del fegato.

LEPINE (4) afferma il contrario basandosi sul fatto che l'adrenalina iniettata nelle vene di un cane, immediatamente dopo l'estirpazione del pancreas, determina glicosuria come in un cane normale.

BIERRY obietta a ciò, che è dimostrato (von MEHRING e MINKOWSKI) che l'ablazione del pancreas è sempre seguita da glicosuria, che questa si manifesta nelle prime 24 ore susseguenti all'estirpazione (PFLÜGER) e che l'adrenalina non modifica la glicosuria consecutiva alla spancreatizzazione.

Intraprendendo una serie di ricerche sulle modificazioni indotte dall'adrenalina sulla funzionalità del fegato, così discusse e controverse, ho cominciato con lo studiare le variazioni della funzione biligenetica, che fin'ora, per quel che so, non ha formato oggetto di studio.

Ho sperimentato sui cani operandi di fistola biliare secondo il metodo di LAZZARO (5) ed ho notate non soltanto le variazioni giornaliere della quantità di bile, ma anche ho determinato il grado viscosimetrico e crioscopico, adottando tutte le cautele necessarie in simili ricerche.

Trascrivo i risultati ottenuti :

---

(1) Arch. f. d. ges. Phys. 1902.

(2) Arch. f. pathol. Anat. und Phys. 1902.

(3) Thèse de médecine. Paris 1904.

(4) Semaine Médic. 1903.

(5) Archivio di Farmacol. e terap. Vol. I. N° 4.

Cane del peso di kg. 11. Fistola biliare permanente.

DATA.	Quantità in c.c.	Punto di congelamento. Δ	Viscosità tempo di deflusso medio a 40°.	OSSERVAZIONI.
1-2	70	0.59	1' 56" 3	Vitto giornaliero 1 gr. 400 di pane e acqua a volontà.
2-3	105	0.60	1' 52" 1	
3-4	90	0.64	1' 44"	
4-5	90	0.55	1' 51" 1	
5-6	119	0.60	1' 53" 2	
6-7	92	0.62	1' 48" 2	Iniezione ipodermica di 6 mmgr. di adrenalina blin (notevole reazione locale).
7-8	86	0.60	—	
8-9	66	0.69	1' 49" 3	Somministrazione per os di 3 mmgr. di adrenalina in 10 c.c. di acqua.
9-10	55	0.65	1' 47" 2	
10-11	55	0.59	—	
11-12	50	0.58	1' 46" 2	
12-13	92	0.58	1' 40" 3	
13-14	85	0.70	1' 38" 4	
14-15	97	0.68	1' 34" 4	
15-16	84	0.63	1' 36"	
16-17	79	0.70	1' 46"	
17-18	82	0.67	1' 44" 4	
18-19	87	0.67	1' 42" 3	Somministrazione per os di 3 mmgr. di adrenalina.
19-20	65	0.69	1' 53" 2	
20-21	62	0.68	—	Somministrazione per os di mmgr. 4 di adrenalina.
21-22	89	0.67	1' 41" 3	
22-23	94	—	1' 43" 2	Somministrazione per os di mmgr. 6 di adrenalina.
23-24	90	0.68	—	
24-25	77	0.64	1' 43" 4	
25-26	49	0.72	1' 42" 3	
26-27	69	0.70	1' 44" 2	
27-28	86	0.71	1' 41" 4	Si sospende l'esperienza.
28-29	83	0.74	1' 43" 2	
29-30	75	—	—	

Dai dati precedenti si ricava che l'adrenalina diminuisce la quantità di bile secreta dal fegato. In quanto ai risultati viscosimetrici e crioscopici, non avendo ottenuto variazioni apprezzabili, è da ritenere che l'adrenalina non agisce sulla circolazione biliare, perchè non viene modificata la viscosità, e neanche sulla quantità relativa di componenti solidi, perchè la bile non presenta gradi crioscopici assai differenti.

In quanto al meccanismo della diminuzione della secrezione biliare, potrò soltanto pronunziarmi quando avrò completate le ricerche che ho in corso su questo argomento, e forse può pensarsi che sia in dipendenza di una modificazione dei processi di ossidazione indotta dall'adrenalina, così come *HERTER* e *WAKEMANN* ammisero per spiegare la diminuzione del glicogeno epatico.



## Le sort des sulfates purgatifs dans l'intestin grêle

PAR

LE D<sup>r</sup> E. MERCKX.

### I. Historique des diverses hypothèses émises pour expliquer le mode d'action des purgatifs.

EN 1880 DUJARDIN-BEAUMETZ (1), après avoir exposé les diverses théories existant alors au sujet du mécanisme de l'action purgative, s'exprima de la façon suivante :

« Nous en avons dit assez pour montrer toute l'incertitude qui plane sur l'explication du mécanisme de l'action purgative des sels neutres. »

La question n'a guère été plus élucidée depuis lors. On n'a pas émis de nouvelles théories. Celle qui a le plus de crédit actuellement est une théorie mixte, une combinaison, ainsi que le prétend LAUDER BRUNTON (2) des idées, principalement de RADZIEJEWSKI et THIRY d'un côté, de VULPIAN, MOREAU et LAUDER BRUNTON lui-même, d'un autre côté.

Voici d'ailleurs les diverses théories :

1<sup>o</sup> La théorie la plus ancienne attribuait le rôle prépondérant aux phénomènes osmotiques et comptait principalement comme partisans : POISEUILLE, RABUTEAU, LIEBIG.

RABUTEAU (3) entre autres, fait intervenir l'action dialytique pour certains purgatifs, tels le sulfate de soude et de magnésie. Aussi il parle de « purgatifs dialytiques ». Les  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et  $\text{MgSO}_4$  provoqueraient tout simplement des courants osmotiques et leur influence se réduirait à des phénomènes physico-chimiques.

---

(1) DUJARDIN-BEAUMETZ : *Clin. therap.*, t. I. Paris, 1880.

(2) LAUDER BRUNTON : *De l'action des médicaments purgatifs; L'école de médecine*. 1875.

(3) RABUTEAU : *Bulletin de la société de biologie*; 1868. — *Traité de thérapeutique et de pharmacologie*. Paris, 1872.

Il tirait ces conclusions des expériences suivantes :

Introduisant des solutions salines concentrées dans l'intestin, il en résultait un effet purgatif. Ces solutions devaient, disait-il, d'après les lois de l'endosmose, enlever au liquide sanguin, pauvre en sels, une certaine quantité d'eau ! De là, augmentation du liquide intestinal. Comme contre-épreuve il injectait une solution purgative dans les veines d'un chien et prétendait avoir obtenu de la constipation, le passage osmotique se faisant en sens inverse. Cette théorie basée exclusivement sur les phénomènes osmotiques a vécu.

CLAUDE-BERNARD (1) demandait déjà à Poiseuille comment il expliquait d'après cette théorie que certaines substances dont le pouvoir endosmotique est très fort, tel le sucre, ne purgent pas ?

On pourrait répondre que le sucre se résorbe trop facilement.

Mais nous savons, ainsi que AUBERT et BUCHHEIM (2) l'ont fait remarquer, que le  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  et le  $\text{MgSO}_4$  produisent un effet purgatif avec des solutions diluées.

D'ailleurs l'examen de la muqueuse intestinale prouve qu'il y a quelque chose de plus que des phénomènes purement physiques.

Il y a, en effet, un catarrhe intestinal bien marqué, prouvé par la congestion de la muqueuse.

2<sup>o</sup> Une théorie appelée « mécanique » fut soutenue principalement par les Allemands THIRY, RADZIEJEWSKI, BRIEGER, SCHIFF et autres.

Ces auteurs croient que l'action purgative est due à l'accroissement des mouvements péristaltiques de l'intestin.

Leur théorie est basée surtout sur les expériences de RADZIEJEWSKI (3), expériences qui sont très bien relatées par MANQUAT dans son traité élémentaire de thérapeutique (Paris 1900). RADZIEJEWSKI est d'avis que les selles diarrhéiques sont constituées par les liquides intestinaux normaux non résorbés. Il prétend qu'il n'y a pas d'hypersécrétion, ni de transsudation intestinale, mais que les purgatifs, en augmentant les mouvements péristaltiques, empêchent la résorption des liquides intestinaux normaux.

Les selles diarrhéiques, en effet, ont pour ainsi dire une composition analogue aux selles normales, prétend-il, à part un excès d'eau et une plus grande richesse en sels de sodium et de potassium.

Les expériences de THIRY (4) confirmaient ces idées.

(1) CLAUDE-BERNARD : *Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses*, Paris, 1875.

(2) BUCHHEIM : *Arch. für physiol. Heilk.* Bd. XIII u. XIV, und *Virchow's Arch.*: Bd. XII.

(3) RADZIEJEWSKI : *Zur physiologischen Wirkung der Abführmittel*; Reichert's und Dubois-R. Arch. 1876.

(4) THIRY : *Ueber eine neue Methode den Dünndarm zu isoliren*; S. Akad. Wiss. Wien, 1863.

Cependant en France on avait des opinions bien différentes. En effet LEGROS et ONIMUS (1) dirent avoir constaté par l'entérographe que les contractions intestinales ne sont pas exagérées pour le sulfate de soude.

ARMAND MOREAU, LAUDER BRUNTON, VULPIAN à leur tour s'opposèrent à la théorie de RADZIEJEWski ; car, dit MOREAU (2) l'arrêt de l'absorption intestinale et l'accumulation de substances inabsorbées rend difficilement compte de ces entérorrhées étonnantes par leur abondance.

VULPIAN (3) non plus admet l'opinion de THIRY et de RADZIEJEWski.

Injectant 5 gr. de  $Mg SO_4$  pour 30 gr. d'eau, il n'observe pas de mouvements péristaltiques.

Vu ces idées diverses et contradictoires, on peut donc dire avec MANQUAT que la théorie mécanique, sans la rejeter toutefois d'une façon absolue, est cependant insuffisante pour expliquer tous les effets des substances purgatives.

3<sup>e</sup> Voici enfin la 3<sup>e</sup> théorie.

Elle est défendue par LEGROS, ONIMUS, MOREAU, LAUDER BRUNTON et VULPIAN, surtout.

C'est la théorie de l'irritation.

JOLYET et CAHOURS (4), FONSSAGRIVES (5), sont du même avis.

L'action des purgatifs salins consiste à produire une véritable irritation de l'intestin accompagnée d'une action sécrétoire réflexe, qui se passe dans les glandes.

La preuve en est donnée par les expériences de VULPIAN (1883) rapportées également par MANQUAT dans son traité élémentaire de thérapeutique t. I. (Paris 1900) :

Avant d'expérimenter, VULPIAN curarise les animaux qu'il emploie ; puis il leur injecte dans l'intestin grêle une solution de sulfate de magnésie (5 pour 30).

Il n'observe pas d'augmentation de la péristaltique. Après 2 1/2 heures il sacrifie l'animal ; et en ouvrant l'intestin il le trouve gonflé d'un liquide muqueux, blanchâtre et y remarque tous les symptômes d'un véritable catarrhe.

CONCLUSIONS. — Nous pouvons conclure avec MANQUAT que THIRY et RADZIEJEWski sont trop exclusifs quand ils prétendent que l'action

(1) LEGROS ET ONIMUS : *Recherches expérim. sur les mouvements de l'intestin*. Journ. de l'Anat. et de Phys. 1869.

(2) MOREAU : *Mémoire de physiologie* ; 1847-1854. — *Archives générales de médecine* ; 1870. — *Bulletin de l'Académie de médecine de France* ; 1879

(3) VULPIAN : *Appareil vasomoteur* ; t. I. 1885 — *Société de biol.* ; 1873.

(4) JOLYET ET CAHOURS : *Arch. de phys.* ; 1869.

(5) FONSSAGRIVES : *Traité de thérapeut. appliquée* ; t. II, Paris, 1872.

purgative s'explique par un entraînement plus rapide des liquides sécrétés, sous l'influence des mouvements péristaltiques trop actifs pour leur laisser le temps d'être résorbés. Cependant il ne faut pas rejeter toute participation des mouvements péristaltiques. Les expériences de RADZIEJEWSKY prouvent qu'ils existent. Mais ces expériences sont insuffisantes pour expliquer tous les effets des substances purgatives. Il faut y ajouter le catarrhe intestinal et l'irritation sécrétoire dont le mécanisme a été surtout étudié par VULPIAN.

Nous pouvons donc dire avec LAUDER BRUNTON (1) que : « les purgatifs produisent une sécrétion bien accusée de liquides aux dépens de l'intestin, aussi bien qu'ils accélèrent les mouvements péristaltiques ».

CLOPATT (2), BRIEGER (3), KUCHENEWSKI, ont des opinions semblables et défendent cette théorie mixte; irritation et accélération des mouvements péristaltiques de l'intestin.

## II. — Historique de la théorie de la dilution.

Ainsi que nous l'avons déjà dit, les principaux fondateurs de la théorie de la dilution par irritation intestinale sont : VULPIAN, MOREAU, BRUNTON, etc.

Pour démontrer leur théorie ces auteurs ont fait des expériences qui se rapprochent toutes, pour ainsi dire, de celles faites par MOREAU (4). Celui-ci isolait une anse intestinale et y déposait une solution concentrée (15 à 20 %) de sulfate de magnésie.

Il a vu ce sel déterminer une sécrétion abondante. Le même phénomène se produit pour le sulfate de soude.

En faisant l'autopsie de l'animal employé, il trouva dans l'anse intestinale isolée une grande quantité de liquide.

VULPIAN, dans l'expérience rapportée plus haut, page 303, trouve, en ouvrant l'intestin, tous les symptômes d'un catarrhe de la muqueuse. Celle-ci est gonflée, rouge, congestionnée, et dans le liquide remplissant l'intestin on trouve des produits de desquamation.

En examinant les selles diarrhéiques, il ne leur trouve pas non plus une composition semblable aux selles normales, tel que le prétendait RADZIEJEWSKI (5). Mais, il y découvre entre autres des produits de l'irritation : beaucoup de mucus et une grande quantité de suc intestinal.

(1) LAUDER BRUNTON : *De l'action des médicaments purgatifs*; L'école de médecine; 1875.

(2) CLOPATT : *Archiv. de méd. expér.* 1896.

(3) BRIEGER : *Zur physiologischen Wirkung der Abführmittel*; 1878, l. c.

(4) MOREAU : *Mémoire de physiologie*; 1847-1854. — *Archives générales de médecine*; 1870. — *Bulletin de l'Académie de médecine de France*; 1879.

(5) RADZIEJEWSKY : *Zur physiologischen Wirkung der Abführmittel*; 1876, l. c.

Ces idées au sujet de la dilution sont d'ailleurs indirectement confirmées par des expériences faites récemment, dans un autre but il est vrai, par P. CARNOT et P. AMET dans un article intitulé : « Sur la différence d'équilibration moléculaire des solutions salines introduites dans l'intestin, suivant leur nature chimique » (1).

Ces auteurs, de même que CLOPATT, prétendent que chaque corps a une action particulière sur l'intestin. Ils expérimentent sur des anses intestinales, isolées entre 2 fils, de même longueur et prises sur le même animal.

Ils ont étudié antérieurement l'équilibration moléculaire qui se produit dans l'intestin après l'introduction de diverses solutions d'un même sel mais de concentration différente.

Maintenant ils étudient des solutions sensiblement de même concentration abandonnées pendant le même temps dans les anses intestinales. Ils ont comparé d'abord le Na Cl, le Na Br et le Ca Cl<sub>2</sub>, puis, comparativement le Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub>, le Mg SO<sub>4</sub> et le Na Cl.

Voici des exemples qu'ils nous citent dans le tableau suivant :

	Quantité de liquide de l'anse.		Δ	
	Avant.	Après.	Avant.	Après.
<i>Après 1/2 heure.</i>				
Mg SO <sub>4</sub>	20	20	0.68	0.68
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	20	19	0.68	0.64
Na Cl	20	10	0.68	0.62
<i>Après 1 heure.</i>				
Mg SO <sub>4</sub>	20	37	0.98	0.76
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	20	32	0.98	0.68
Na Cl	20	13	0.98	0.68
<i>Après 2 heures.</i>				
Mg SO <sub>4</sub>	20	35	1	0.68
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	20	35	1	0.66
Na Cl	20	55	1.02	0.62

« Il résulte de ces différents chiffres, disent-ils, que la sécrétion aqueuse apparaît notablement plus forte et la résorption moins consi-

(1) CARNOT ET AMET : *Soc. de biol.*; 1905.

dérable, à concentration moléculaire égale, pour le  $Mg SO_4$  que pour le  $Na_2 SO_4$  et pour celui-ci que pour  $Na Cl$  ».

Les expériences de ces auteurs sont plus précises que celles faites antérieurement; et de plus ils font intervenir un nouveau facteur dans leurs expériences : la tension osmotique directement mesurée par la cryoscopie.

Comme on le voit les renseignements expérimentaux et analytiques sur le sort du  $Na_2 SO_4$  et du  $Mg SO_4$ , dans un intestin normal, se réduisent à peu de chose.

Les nombreuses expériences faites sur des fistules de THIRY ou des anses intestinales prises entre deux ligatures, nous montrent bien que l'intestin cherche à diluer ces solutions concentrées, et que sa péristaltique cherche à les évacuer.

Mais aucun auteur ne mesure l'effet de la lutte dans un intestin normal. Or, les quinze dernières années ont largement amplifié nos connaissances physiologiques de la digestion.

Une foule de réflexes sécrétoires et moteurs, partant de tous les niveaux du tube, nous ont été révélés.

Le tube digestif est devenu un tout admirablement organisé; et quand un aliment liquide ou une solution saline pénètre par la bouche, des réflexes moteurs et sécrétoires vont sans cesse l'arrêter, le diluer avant de le livrer plus loin, ou le soumettre à des résorptions qui le concentrent et ainsi de suite.

Prenons un exemple :

Examinons les questions qui se posent immédiatement à l'esprit, lors de l'introduction d'une solution de  $Na_2 SO_4$  à 5 %

Dès qu'elle entre dans l'estomac elle provoquera par son contact direct sur cet organe (LECONTE) (1) une sécrétion purement diluante, reconnue déjà par VON MERING en 1893 (2) pour les solutions alcooliques, sucrées et salées.

Jusqu'à quel point sera poussée cette dilution? Combien de temps prendra-t-elle?

Quel rôle jouera la sécrétion acide de l'estomac, elle qui s'inhibe ou s'excite déjà par les contacts à la bouche. (PAWLOW (3) et ses élèves :

(1) LECONTE : *Fonctions gastro-intestinales. — La cellule*, t. XVII, fasc. 2. — Louvain. 1900.

(2) VON MERING : *Verhandlungen des XII Congresses für innere Medic.*; zu Wiesbaden, 1893; et *Fortschritte der Medicin*; 1893.

(3) PAWLOW ET SCHUMOW-SOUWAROWSKY : *Innervation des glandes stomacales du chien*; *Arch. des sc. biol.*, t. II.

SANOTSKY (1); KHIGINE (2) par les contacts à l'estomac et à l'intestin grêle (LECONTE) (3) ?

L'influence du  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ne sera-t-elle pas inhibante de la sécrétion acide éventuelle, comme celle du sucre (STRAUSS (4)) et de la graisse (LOBASSOFF 1897) (5) ?

N'aurons-nous pas des sécrétions pathologiques de mucus à attendre ?

Pour le passage de la solution à travers le pylore, le réflexe découvert par HIRSCH en 1892 (6) et étudié par VON MERING en 1893 et SCHÜLE (7), MARBAIX (8), interviendra constamment.

Quelle sera la concentration que l'intestin acceptera en pratique ?

Jusqu'à quel point l'estomac pourra-t-il combattre la réceptivité de l'intestin (MARBAIX) ? et à quelle nouvelle dilution l'intestin soumettra-t-il la solution qu'il reçoit ?

Le contact sur la muqueuse intestinale de la solution salée provoquera-t-il, ou inhibera-t-il la sécrétion gastrique par le réflexe de LECONTE (1900); que feront les sécrétions biliaire et pancréatique (PAWLOW) ?

Quelle sera la concentration et la réaction de la solution de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  aux différents niveaux de l'intestin grêle et du gros intestin ?

Quelle sera la quantité de chlorure et de mucus qui s'y sera jointe ?

On pourrait pousser encore plus loin cette étude et examiner comme MARBAIX, si la périodicité des fonctions digestives ne fera pas différer la rapidité des phénomènes observés; et enfin si une irritabilité pathologique à un niveau ne peut pas troubler tous ces phénomènes.

Toutes ces questions et plusieurs autres encore, se posent pour chaque boisson et chaque aliment qu'on peut nous présenter. Et, loin de pouvoir résoudre ces questions pour la digestion d'une tasse de lait, nous ne savons pas même approximativement comment se comportera un élément aussi simple qu'une solution de sulfate de soude.

(1) SANOTSKY : *Stimulants de la sécrétion gastrique*; *Arch. des sc. biol. de St. Pétersbourg*; 1, n° 5.

(2) KHIGINE : *Activité sécrétoire de l'estomac du chien*. Ibidem.

(3) LECONTE : *Fonctions gastro-intestinales*. — *La cellule*, t. XVII, fasc. 2. — Louvain, 1900.

(4) STRAUSS : *Ueber das Verhalten der HCl Secretion bei Darreichung von Zuckerlösungen*; *Centralblatt für innere Medicin*, 1896.

(5) LOBASSOFF : *Excitabilité sécrétoire spécifique de la muqueuse du canal digestif*; *Arch. des sciences biolog.*; v. 4-5.

(6) HIRSCH : *Beiträge zur motorischen Funktion des Magens beim Hunde*; *Centralblatt f. klin. Med.*; 1892, n° 47.

(7) SCHÜLE : *Berl. med. Wochenschr.*; 1896. — *Untersuchungen über Secretion und Mobilität des normalen Magens*; *Zeitschr. f. kl. Medic.* XXVIII, XXIX. — *Studien über Funktionen des menschlichen Mundspeichels*; *Arch. f. Verdauungskr.*, v. 2.

(8) MARBAIX : *Le passage pylorique*; — *La cellule*, t. XIV, fasc. 2. — Louvain, 1898.

### III. - But et plan du travail.

En entreprenant ce travail, nous nous proposons de rechercher l'action du sulfate de soude et du sulfate de magnésie sur l'intestin grêle.

Nous commençons par répondre aux questions que nous croyons les plus intéressantes sur le rôle des purgatifs.

Le choix des purgatifs n'a de sérieuse importance que dans les affections gastro-intestinales, et parmi celles-ci nous estimons, avec notre maître, que les lésions de l'intestin grêle sont les plus graves et les plus difficiles à guérir.

Elles sont les plus graves, parce que la physiologie nous apprend que c'est de l'intestin que partent les réflexes qui règlent l'évacuation de l'estomac; si l'intestin irrité n'accepte pas le chyme, la stase alimentaire et la gastrectasie sont constituées.

Cette idée, qui s'impose aujourd'hui à tous ceux qui tiennent compte des réflexes découverts depuis 15 ans, pénètre peu à peu dans le monde médical et nous voyons dans le traité de SOUPAULT <sup>(1)</sup> que cette origine de la gastrectasie commence à se faire valoir contre les anciennes théories insoutenables de faiblesse musculaire ou d'atonie de l'estomac.

Ces gastrectasies qui s'accompagnent constamment de constipation, sont à juste titre classées parmi les affections les plus rebelles du tractus digestif.

Dans les cas graves on recourt à des lavages continuels de l'estomac et certains proposent la gastro-entérostomie.

Beaucoup de cas légers ne présentent que des digestions ralenties avec constipation et c'est dans ces cas que le choix du purgatif est de première importance, *afin de ne pas nuire*.

Parmi les purgatifs, les sels neutres sont à juste titre considérés comme les moins irritants; ce sont donc les sulfates sodiques et magnésiques qui se présentent d'abord à notre expérimentation. D'ailleurs il importe, même au point de vue théorique et physiologique, de savoir enfin comment des sels comme le sulfate de soude traversent l'intestin et spécialement sa portion la plus intéressante, le jéjunum.

Le pouvoir diluant de l'estomac et de l'intestin arrive-t-il à réduire toutes les solutions prises à la même concentration?

Cette concentration est-elle si faible qu'on ne puisse lui attribuer aucun rôle irritant? Jusqu'à quel point la résorption et la dilution se combinent-elles?

Nous nous préoccupons moins de savoir comment ces sulfates arrivent à mettre le gros intestin en branle: d'ailleurs quand nous saurons

(1) SOUPAULT: *Traité des maladies de l'estomac*. Paris, 1906



sous quelle forme et à quel moment le sulfate arrive au cœcum, il suffira d'analyser les selles pour entrevoir d'assez près le mécanisme purgatif proprement dit.

Tel étant le but que nous nous étions proposés, il nous fallait surprendre chez des animaux parfaitement sains, le liquide intestinal sulfaté à son passage à différents niveaux.

Nous n'avons pas voulu risquer de faire deux fistules intestinales à un même chien; l'entretien d'une fistule entraîne déjà assez de risques de dépérissement.

D'autre part il était désirable de faire sur un même sujet toute la série d'expériences pour un même niveau de l'intestin.

Après avoir perdu quelques animaux, nous sommes arrivés à tenir deux chiens en parfaite nutrition pendant un an, sans que les fistules parussent constituer la moindre gêne pour eux.

Les expériences achevées, nous avons tué ces deux animaux pour mesurer exactement à quel niveau siégeait la fistule.

#### IV. — Méthodes et Précautions.

La fistule étant établie nous attendons que l'animal soit parfaitement rétabli de l'opération, paraisse gai et gagne en poids. En attendant il faut tenir la fistule fermée.

Pour fermer la fistule nous n'employons pas les canules métalliques anciennes. Toutes présentent le grand inconvénient de ne pas s'adapter toujours à la conformation de la fistule, qui tend continuellement à se rétrécir ou à s'élargir selon les circonstances. Les canules ordinaires étant des pièces raides, métalliques, dont on ne sait pas changer la forme, elles ne ferment les fistules que très imparfaitement. Le liquide coule à côté et l'animal souffre.

Pour peu qu'on ait affaire alors à un chien hargneux, il arrache la canule, ou, la mordillant, il agrandit tellement l'ouverture qu'il n'y a plus moyen d'y adapter quoique ce soit. On est obligé alors de sacrifier l'animal. Pour qu'une canule soit bonne, il faut qu'elle s'adapte bien à toutes les parties et ferme hermétiquement la fistule, ensuite qu'elle ne fasse pas souffrir.

Les fermetures extemporanées que nous employons répondent le mieux à ces deux exigences. Elles se composent de trois pièces : une pièce interne, une pièce moyenne et une externe. Les pièces internes et externes sont destinées à tenir en place sans violence la pièce moyenne qui est la vraie obturatrice.

A/ *La pièce interne* se compose d'un fil de fer ayant environ 1 mm. d'épaisseur et une longueur de 3 à 4 cm. à peu près. Autour de ce fil de fer nous glissons un tube en caoutchouc, l'enserrant fortement et le

débordant un peu des deux côtés, pour que par ses extrémités il ne puisse pas blesser la paroi intestinale. Au milieu de cette pièce nous nouons un fil de soie très résistant. Au moyen d'un stylet nous recherchons la direction de l'anse intestinale pour voir si elle est coudée et dans quel sens; ou si elle se présente parallèle à la paroi abdominale. D'après cela nous réglons la forme de la pièce interne qui est introduite toute entière dans l'intestin; on la retient en place par le fil de soie.

*b/ La pièce moyenne* ou *intermédiaire* bouchera la fistule. Elle se compose d'un tube en caoutchouc de longueur et de diamètre variable suivant la longueur et le diamètre du trajet fistuleux que nous mesurons par un stylet. Ce tube sera glissé sur le fil de soie qui retient la pièce interne. Ensuite un morceau de bois est introduit dans ce tube en caoutchouc. Il faut que ce morceau de bois glisse difficilement, sa longueur correspond à celle de son enveloppe de caoutchouc. Il est facile de le tailler ainsi; enfin il faut souvent le renouveler.

*c/ La pièce externe* est formée d'un morceau de caoutchouc durci, rectangulaire, plus grand que l'ouverture de la boutonnière. Le fil de soie qui vient de la pièce interne est nouée sur cette pièce externe.

Par ce système nous obtenons une fermeture excellente et les abords de la plaie ne se mouillent plus. Il a l'avantage de ne pas faire souffrir l'animal qui dès lors ne s'occupe plus de sa fistule.

Nos chiens reçurent une nourriture de choix et ne présentèrent guère d'anomalies digestives pendant les périodes d'expériences.

Nous faisons les expériences tous les deux jours au maximum pour chaque animal, et cela le matin avant l'heure habituelle du repas. Alors nous lions le chien momentanément; nous dégageons la fistule sans faire mal, et faisant saisir par un aide la tête, nous introduisons entre les mâchoires un morceau de bois rectangulaire percé à son milieu d'une ouverture circulaire; de cette façon le chien est immobilisé et ne sait pas mordre sur la sonde molle, que nous glissons par cette ouverture dans son œsophage. La solution des sels est tiède à 37°-38° et est injectée par une grosse seringue que nous adaptons à la sonde.

Après les premiers jours, le chien supporte cette petite opération sans résistance. Dès que la solution est injectée nous le dégageons et le laissons courir librement autour de nous pendant quelque temps. Nous notons le temps qui s'écoule depuis le moment de l'injection jusqu'au moment de l'apparition d'un premier suintement à travers la fistule. Alors nous reprenons le chien et le plaçons debout et libre sur une table, un évitant de lui occasionner le moindre mal. Les animaux très familiarisés semblaient plutôt contents de ce qu'on s'occupât d'eux.

Un tube en verre, à bout mousse, était glissé dans la fistule et servait

à recueillir le liquide intestinal dans des éprouvettes. Le suc cessant de couler, nous fermons la fistule et l'animal mange comme d'habitude.

Pour les analyses nous ne prenons que des échantillons. Dans ces échantillons nous analysons le chlorure et le sulfate, et déterminons la tension osmotique.

### V. Méthodes de dosage.

Nous dosons le chlorure dans les liquides recueillis par la méthode de VOHLHARDT après incinération. Nous prenons chaque fois les précautions suivantes : le liquide intestinal à doser est évalué par double pesée et non par volume. Le chlorure est dosé par titration de l'excédant de  $\text{AgNO}_3$  au sulfo-cyanure avec l'alun ferri-ammoniacal comme indicateur. Les limites des erreurs sont inappréciables.

Le sulfate est dosé après incinération comme sulfate barytique, précipité à chaud dans un excédant d'acide chlorhydrique, mais au lieu de filtrer le sulfate de baryum nous le centrifugeons, reprenons par l'eau distillée et centrifugeons jusqu'à ce que l'eau de lavage ne contienne plus de chlore. Alors seulement nous transvasons le sulfate dans les capsules de platine pour le sécher, l'incinérer et le peser. Nous croyons obtenir ainsi le maximum d'exactitude surtout pour les petites quantités de sulfates.

La détermination du point de congélation s'est toujours faite sur une quantité minimale de  $20 \text{ cm}^3$ .

Le  $0^\circ$  était déterminé par une double estimation et le  $\Delta$  par deux congélations successives pour lesquelles nous ne permettions jamais un surrefroidissement de plus de 0,7 à 0,8.

Les cristaux additionnés pour provoquer la congélation étaient formés dans un échantillon séparé du même liquide que celui soumis à l'analyse.

Le dosage exact des sulfates est soumis à certains aléa : Nous n'oserions assurer une exactitude de 1 % sur des quantités aussi minimes; le sulfate barytique n'est pas absolument insoluble dans les eaux de lavage, il s'en dissout  $\frac{1}{15000}$  et un lavage assez abondant est indispensable. De plus le précipité adhère très opiniâtement aux parois des vases dans lesquels il se forme.

Suivant de nombreux dosages comparatifs, nous pouvons au moins assurer qu'une erreur de  $\frac{1}{20}$  est exclue : or nos chiffres n'exigent nullement une telle précision.

La richesse des solutions de sulfate sodique à administrer n'était pas aussi simple à déterminer. La plus importante à déterminer exactement était celle dont la tension osmotique avoisine la tension sanguine. Le sulfate sodique est hygroscopique et pour connaître la valeur de ses solutions nous évaluons la densité à  $9^\circ$  d'une solution 10 fois trop forte que nous diluons ensuite. La cryoscopie des solutions nous prouva que c'était le meilleur moyen d'établir ces solutions.

Concentration d'après la densité à 9°.	$\Delta$ trouvé
2,2 ‰	0,66
1,76 ‰	0,52
1,32 ‰	0,42

C'est presque intégralement le point de congélation prévu pour le  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , dont la solution physiologique  $\Delta$  0,57, doit se trouver vers 2,03 ‰.

Pour le sulfate magnésique la précision est plus facile et moins importante, toutes nos solutions restant certainement hypotoniques.

OBSERVATIONS. — Les deux chiens qui ont servi à toutes nos expériences étaient des animaux d'environ 6 kilos chacun.

Sacrifiés après l'achèvement de ce travail, leurs intestins furent retirés et conservés dans une solution de formol, puis mesurés quand ils eurent subi toute leur rétraction.

La fistule du premier se présentait alors à 35 cm. de l'estomac et à 1 mètre du cœcum. La fistule du second se présentait à 1,35 mètre de l'estomac et à 15 cm. du cœcum. La fistule supérieure se trouve donc à peu de chose près au bout du quart supérieur de l'intestin grêle.

Or, nous savons que c'est là le niveau de la pleine digestion des aliments et le plus précieux pour la nutrition, le niveau qui mérite le plus d'être épargné par les irritants. Par les expériences de MARBAIX nous savons aussi qu'on est là au milieu de la région d'où partent les puissants réflexes qui commandent le passage pylorique.

La fistule inférieure est virtuellement au bout de l'intestin grêle; par ce qui passe à son niveau nous pourrions juger de l'effet global des sécrétions gastriques et intestinales.

Nous aurons donc ainsi les renseignements les plus importants sur le sort des sulfates dans l'intestin grêle.

## 1<sup>re</sup> PARTIE.

### Sort du sulfate sodique dans l'intestin grêle.

Pour la clarté de l'exposition nous examinerons d'abord les faits physiques que présentent nos expériences: rapidité et durée du passage, réaction et aspect des liquides sulfatés qui passent aux deux niveaux des fistules. Dans un second chapitre nous étudierons la dilution du sulfate lors de son passage aux deux fistules. Nous verrons en 3<sup>me</sup> lieu la quantité de chlorures qui se sont joints aux sulfates. Enfin nous donnerons les tensions osmotiques des échantillons qui sont recueillis. Nous comparerons le tout après cet examen.

## CHAPITRE I.

**Phénomènes physiques et mécaniques.**

Il y a lieu d'observer ici le minimum de sulfate à ingérer pour le faire apparaître au niveau des fistules, le début et la durée de l'écoulement. Remarquons que les échantillons que nous prenons ne constituent qu'une fraction de ce qui passe. Le liquide intestinal passe par flots. A dessein nous n'obstruons pas l'intestin pour tout recueillir, parce que nous savons par les expériences de HIRSCH (1), VON MERING (2) et MARBAIX (3), qu'en empêchant le liquide d'arriver plus loin, on accélère le débit en amont, du moins pour la partie supérieure de l'intestin grêle. En enlevant une partie du liquide, que nous estimons en moyenne à un quart de ce qui passe, nous provoquons déjà peut être une accélération du débit, dont l'importance ne présente ici qu'un intérêt secondaire.

**1° Limites de concentration qui ne donnent rien ou donnant un maximum au point de vue de l'écoulement à chaque fistule.**

Au point de vue de l'écoulement du liquide y a-t-il une limite de concentration qui ne donne rien ?

A/ *A la fistule supérieure* nous pouvons dire qu'il apparaît toujours du liquide même si on injecte de l'eau pure, à condition toutefois que la quantité de liquide injectée soit assez considérable; dans ce cas, la fistule étant située au bout du 1<sup>r</sup> quart de l'intestin grêle, le liquide injecté n'a pas eu le temps d'être absorbé complètement avant d'arriver à la fistule.

Cependant la quantité de liquide qu'on peut recueillir est faible. En donnant au lieu de l'eau une solution très faible de sulfate de soude, loin en-dessous de la solution physiologique, nous nous trouvons à peu près dans les mêmes conditions.

B/ *A la fistule inférieure* l'administration d'eau pure ne donnerait rien; à moins de faire ingérer une très grande quantité d'eau capable de surcharger l'intestin (ce que nous n'avons pas fait) l'intestin grêle absorbe le tout. Si l'on donne une solution de sulfate de soude dont la concentration est loin en dessous de la solution physiologique et que le liquide injecté dans l'estomac ne dépasse pas une certaine quantité, rien ne passe

---

(1) HIRSCH : *Beiträge zur motorischen Funktion des Magens beim Hunde; Cen tr al blatt f. klin. Med.*; 1892. n° 47.

(2) VON MERING : *Verhandlungen des XII Congresses, fur innere Medic., zu Wiesbaden, 1893, et Fortschritte der Medicin*; 1893.

(3) MARBAIX : *Le passage pylorique; — La cellule*, t. XIV fasc. 2 Louvain, 1898

par la fistule. C'est comme si l'on injectait de l'eau. Par exemple : 100 cm<sup>3</sup> d'une solution de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> à 8 ‰ ne donnent rien pour notre chien de six kilos. Mais en donnant 150 cm<sup>3</sup> de la même solution nous obtenons un écoulement et recueillons 18 cm<sup>3</sup> en 23'.

EN RÉSUMÉ : à la fistule supérieure il n'y a pas de limite de concentration ne donnant aucun écoulement de liquide. Cependant si l'on reste en dessous de la solution physiologique et que la quantité injectée n'exécède pas 100 cm<sup>3</sup>, le liquide coule peu abondamment. Dès que la concentration du liquide injecté est supérieure à celle de la solution physiologique, la fistule supérieure donne abondamment, alors même que la quantité de liquide donnée n'est pas élevée.

A la fistule inférieure nous n'obtenons rien ou presque rien, du moment qu'on reste en dessous de la solution physiologique, à moins de recourir à de très fortes quantités de liquide.

**2° Quelle est la rapidité avec laquelle le liquide fait son apparition à chaque niveau pour chaque concentration ?**

FISTULE SUPÉRIEURE.			FISTULE INFÉRIEURE.		
Volume de la solution de Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> introduite.	Concentration en sulfates. ‰	Temps écoulé avant l'apparition du liquide.	Volume de la solution de Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> introduite.	Concentration en sulfates. ‰	Temps écoulé avant l'apparition du liquide.
150 cm <sup>3</sup> .	8	6 minutes.	150 cm <sup>3</sup> .	8	18 minutes.
100 »	22,05	< 1 min.	100 »	22,05	15 »
100 »	44,10	id.	100 »	44,10	10 »
50 »	88,20	id.	50 »	44,10	10 »
			50 »	88,20	5 »

Ce tableau nous montre que :

1/ A la fistule supérieure du moment que l'on dépasse la concentration de la solution physiologique le liquide apparaît pour ainsi dire immédiatement.

2/ A la fistule inférieure le liquide apparaît d'autant plus vite que la concentration est plus forte.

Exemple : si la concentration est de 88.20 ‰, le liquide apparaît au bout de 5 minutes, tandis que à 44.10 ‰ en 10 minutes et à 22.85 ‰ en 15 minutes seulement.

En dessous de la solution physiologique il faut attendre longtemps avant que le liquide ne commence à couler; en moyenne 20 minutes à 1/2 heure.

REMARQUE : La quantité de liquide injectée ne semble pas influencer la rapidité avec laquelle le liquide fait son apparition à l'ouverture fistulaire. Ainsi en donnant 100 ccm<sup>3</sup> ou 50 ccm<sup>3</sup> d'une même solution à 44.10<sup>00</sup>/<sub>100</sub> de sulfate de soude, le liquide n'apparaît qu'après 10 minutes.

### 3° Quelle est l'abondance de l'écoulement constitué ?

Nous ne pouvons qu'en juger approximativement, car nous ne voulons intentionnellement recueillir qu'une partie de ce qui passe. Toutefois le passage du liquide se fait non d'une façon continue mais par flots dont chaque fois une partie est jetée dans le tube d'écoulement. Si les flots se répètent souvent nous recueillons beaucoup. Dans les cas extrêmes les flots se suivent presque sans intervalles. Nous estimons la quantité que nous recueillons au tiers de ce qui passe en réalité à la fistule supérieure et au quart pour la fistule inférieure. C'est la proportion que l'analyse du sulfate nous indique et la différence entre les deux fistules dépend probablement de leur conformation. La résorption du sulfate forme ici une quantité négligeable, croyons-nous. La comparaison des quantités que nous recueillons donne donc une idée approximative de ce qui passe. Le plus intéressant est de tenir compte ici du temps et du volume.

Le tableau A (figuré à la fin de l'ouvrage pages 330 et 331), représente par 2 millim. carrés chaque cm<sup>3</sup> qui s'écoule. Quand l'allure de l'écoulement changeait, nous changions l'éprouvette de réception. Dans ce tableau on juge facilement des valeurs comparatives de l'écoulement. Seules les faibles doses donnent de bas chiffres. A la fistule supérieure la solution à 8<sup>00</sup>/<sub>100</sub> donne lieu à des passages réellement sobres, en moyenne 1 cm<sup>3</sup> par minute.

Tout autre est l'écoulement pour les solutions à 22, 44, et 88<sup>00</sup>/<sub>100</sub>. Ce sont de vraies fusées abondantes, presque continues; on n'a guère le temps de changer d'éprouvette sans perdre quelque chose. Les portions de 20 cm<sup>3</sup> en 3 minutes que nous voyons à la fistule supérieure; de 15 cm<sup>3</sup> en 1 minute à la fistule inférieure, marquent des moments de réelle fuite du liquide.

En d'autres mots l'abondance de l'écoulement constitué est d'autant plus grande que la concentration est plus forte. L'abondance augmente également quand la quantité de la solution introduite est grande.

### 4° Durée de l'écoulement.

En comparant dans le tableau A, les durées d'écoulement à la fistule supérieure comme à la fistule inférieure, on constate que plus la dose est forte et plus vite l'écoulement est achevé : cela saute aux yeux.

Si on compare ensuite, les deux doses équivalentes de 50 gr. à 44<sup>00</sup>/<sub>100</sub>

et de 100 gr. à 22 ‰ on constate que les valeurs de passage à la fistule inférieure se ressemblent étonnamment. Mais, il faut se défier de ces apparences. Nous verrons que le choix des deux formes n'est pas indifférent pour l'intestin supérieur.

En tous cas, il semble bien probable que plus la dose est forte moins il faut de temps pour tout chasser jusqu'au gros intestin ; et nous ne serons pas loin de la vérité en admettant qu'en général le médicament qui passe le plus vite par l'intestin grêle est aussi le plus irritant.

Avant de passer à l'analyse des liquides qui arrivent par les fistules, notons encore ces quelques particularités :

Ces liquides présentent une réaction neutre au papier de tournesol. Le premier liquide qui apparaît est trouble, teinté par un peu de bile, renfermant des restes de la digestion antérieure. Ensuite il devient jaune clair, puis opalescent, blanchâtre ; enfin spumeux jusqu'au moment où il cesse d'apparaître. On reconnaît facilement quand l'écoulement est terminé : le tube enfoncé et amorcé dans la fistule ne donne plus rien.

## CHAPITRE II.

### Dilution du sulfate de soude au niveau des deux fistules.

Il nous suffit de montrer en tableau les résultats de nos minutieuses analyses.

A/ Fistule supérieure :

Volume de la solution de $\text{Na}_2\text{SO}_4$ introduite.	Concentration ‰ en sulfates.	Concentration ‰ du $\text{Na}_2\text{SO}_4$ écoulé par la fistule sup.				
		4,1	4	3,9		
150 cm <sup>3</sup> .	8					
100 "	22,05	14	10,1	10		
100 "	22,05	11	10,5	10		
100 "	44,10	14	13	12,5		
50 "	54,10	19	17	16		
50 "	88,20	25	25	25	19	
50 "	88,20	25	24	24		

REMARQUONS : 1° La dilution est très notable et réduit la concentration des sulfates au moins à la moitié de sa valeur primitive, même dans le cas où la solution absorbée est inférieure à la solution physiologique.



En effet une solution de sulfate sodique isotonique avec le sang contiendrait 21 ‰ de sel.

2° Les solutions très concentrées ont manifestement subi la plus forte dilution. Mais il est important de constater que la dilution des fortes solutions ne parvient pas toutefois à les rendre isotoniques pour leur passage à travers l'intestin grêle supérieur. (Voir page 319.)

Pourtant nous n'atteignons pas encore, avec nos doses, la concentration des eaux minérales purgatives qui contiennent environ 100 ‰.

3° Les premières portions qui s'écoulent, sont à peine un peu plus concentrées que les ultérieures. L'exemple répété avec les portions de 88 ‰ présente même une constance remarquable. Pour les concentrations faibles, les premières portions sont un peu plus concentrées que les ultérieures.

B/ Fistule inférieure :

Volume de la solution de Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> introduite.		Concentration ‰ en sulfate.	Concentration ‰ du Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> écoulé par la fistule inf.				
150 cm <sup>3</sup> .		8	9				
100 »		22,05	15	10,8	17	16	
100 »		22,05	14	14	15	14	
100 »		44,10	18	18	18	19	
50 »		44,10	14	18	18	20	
50 »		88,20	14	13	16	16	17
50 »		88,20	12	15	14		
mélange de	100 cm <sup>3</sup> de Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>						
	26,64 ‰						
	+ 10 ccm <sup>3</sup> d'eau physiologique.	13,22	5	12	12	17	

Ce tableau nous suggère les remarques suivantes :

1° On constate d'emblée que pour les solutions concentrées, la dilution a achevé son œuvre au bout de l'intestin grêle : les solutions les plus concentrées livrent, au passage de la fistule inférieure, un liquide en général moins riche en sulfates que les solutions diluées.

2° Abstraction faite de la portion très faible à 8 ‰ qui n'atteint que très mal la fistule inférieure, ce qui arrive à cette fistule, présente des concentrations un peu variables mais peu différentes, malgré les concentrations très variées introduites.

3<sup>o</sup> Très fréquemment, nous voyons ici, que les premières portions qui s'écoulent sont plutôt moins concentrées que les ultérieures.

Mettons en regard les chiffres livrés par les expériences homologues. Ils viennent de deux animaux du même poids.

Volume de la solution de Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> introduite.	Concentration ‰ en sulfate.	Quantité ‰ de Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> écoulée.								
		Fistule supérieure.				Fistule inférieure.				
150 cm <sup>3</sup> .	8	4,1	4,1	3,9		9				
100 »	22,05	14	10,4	10		15	18,8	17	16	
100 »	22,05	11	10,5	10		14	14	15	14	
100 »	44,10	14	13	12,5		18	18	18	19	
50 »	44,10	19	17	16		14	18	18	20	
50 »	88,20	25	25	25	19	14	13	16	16	17
50 »	88,20	25	24	24		12	15	14		

Nous constatons ce fait assez surprenant que les solutions qui passaient fortement affaiblies dans l'intestin supérieur, se sont régulièrement concentrées au bout de l'intestin; seules les solutions à 88 ‰ ont continué de se diluer et passent sous une concentration exceptionnellement faible.

La dernière expérience du tableau précédent (p. 317) montre que la résorption parvient à concentrer le liquide au-dessus de sa valeur initiale.

### CHAPITRE III.

#### Richesse en chlorures du suc écoulé.

Il importait d'être renseigné sur la richesse en chlorures du liquide sulfaté qui passe. La dilution se fera en effet avec des liquides plus ou moins chlorés. Rien ne nous permet de prévoir le jeu des chlorures que la sécrétion, l'osmose et la résorption peuvent soumettre à des mouvements en sens inverse.

Nous pouvons, sans crainte de nuire à la clarté de l'exposition, donner d'emblée le tableau de toutes nos analyses de Cl.

Nous calculons les chlorures comme si c'était exclusivement du Na Cl. Rappelons que tous les liquides écoulés se montraient parfaitement neutres et seules les premières portions étaient parfois teintées d'un peu de bile.

Tableau d'analyse pour les chlorures, à la fistule supérieure et inférieure.

Volume de la solution de Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> introduite.	Concentration ‰ en sulfate.	Quantité ‰ de Na Cl écoulée.								
		Fistule supérieure.				Fistule inférieure.				
150 cm <sup>3</sup> .	8	4	3,5	4			1	0,6		
100 »	22,05	2	1	2	1	1	0,5	0,6	0,4	0,5
100 »	22,05	2,1	2,1	2,6	2,5	2,5	0,4	0,4	0,3	0,3
100 »	44,10	4	4	4	4	4	2	0,6	0,4	0,5
50 »	44,10	2,5	2,5	2,4	0,6	0,6	0,1	0,1	0	0
50 »	88,20	2,5	2,4	2,4			1,4	1,4	1	1
mélange de	100 ccm <sup>3</sup> à 26,24 ‰						1,7	1,5	1,7	1,2
	100 ccm <sup>3</sup> d'eau phys.	Na cl 4 ‰								

A la fistule supérieure, la richesse en chlorures n'est notable que pour la solution très faible, hypotonique, de 8 ‰; elle le fut aussi pour la dose de 100 gr. à 44 ‰; pour les autres solutions la richesse en chlorures est relativement faible. Le plus souvent 2 à 2.5 ‰ aussi bien pour les 50 gr. à 88 ‰ que pour les 100 gr. à 22 ‰.

Ce qui frappe le plus, c'est la disparition presque totale des chlorures à la fistule inférieure. Nous pensons qu'il doit s'agir ici d'une vive résorption des chlorures. C'est d'autant plus remarquable que les sulfates, entretemps, ne se sont pas dilués, sauf pour les solutions concentrées, qui d'ailleurs ne subissent pas une raréfaction comparable à celle des chlorures. Dans la plupart des cas les chlorures à la fistule inférieure sont réduits à une fraction négligeable, à moins de 1 ‰.

## CHAPITRE IV.

### Tension osmotique des liquides écoulés.

La quantité de liquide de chaque échantillon ne permettait pas de faire la congélation isolée de chacun d'eux : nous choisissons un échantillon abondant de la pleine évacuation pour chaque cas.

Nous donnons aussi d'emblée les résultats comparés des deux fistules.

Volume de la solution de $\text{Na}_2\text{SO}_4$ introduite.	Concentration ‰ en sulfates.	$\Delta$ de la solution ingérée.	$\Delta$ des solutions ayant passé par l'intestin.	
			Fistule supér.	Fistule infér.
150 cm <sup>3</sup> .	8		0,45	
100 »	22,05	0,62	0,64	0,66
100 »	44,10	1,2		0,57
50 »	44,10	1,2	0,89	
50 »	88,20	2,4	1,08	0,67

Il est évident que les solutions qui passent à la fistule supérieure après l'administration des doses un peu élevées, sont hypertoniques : l'analyse des sulfates le laissait d'ailleurs prévoir.

Mais à la fistule inférieure, l'équilibre osmotique avec le sérum sanguin s'est établi à peu de chose près.

**Conclusions qui découlent de l'examen du Tableau général d'analyse des échantillons pour  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  à la fistule supérieure et inférieure.**

En mettant en regard l'ensemble des analyses qui concernent le sulfate sodique (Tableau B, figuré à la fin du travail, page 334), nous constatons :

1° Un effort de dilution puissant dans tous les cas, mais n'aboutissant pas encore à l'isotonie dans l'intestin grêle supérieur; il y reste trop de sulfate encore et  $\Delta$  est trop élevé.

2° La dilution s'est opérée par un liquide chloruré, alors que la tension osmotique se serait mieux trouvée de l'absence des chlorures. Ceux-ci sont vraiment de trop à la fistule supérieure.

À la fistule inférieure l'intestin a achevé son œuvre d'équilibration, les sulfates sont suffisamment dilués dans tous les cas; les chlorures inopportuns ont quasi disparus; la  $\Delta$  est tombée à peu près à celle du sérum; le liquide peut être considéré comme non irritant au point de vue de la tension osmotique.

## II<sup>e</sup> PARTIE.

### Sort du sulfate magnésique dans l'intestin grêle.

On classe souvent dans le même groupe le sulfate sodique et magnésique; beaucoup de médecins considèrent ces sulfates comme se valant au point de vue de l'innocuité.

Il nous importait de savoir si réellement le sort du sulfate de

magnésie est à peu près le même que celui du sulfate de soude, ou si nous nous trouvions là devant un rival beaucoup plus irritant de l'intestin grêle. Dans l'exposé de nos expériences nous prendrons comme point de comparaison les résultats de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

Remarquons que dans ces expériences nous n'avons pas administré des solutions contenant 8 ‰ de sulfate magnésique anhydre : les cristaux de sel anglais contiennent plus de la moitié de leur poids en eau. En administrant 4 ‰ de sel anhydre, la solution contenait déjà plus de 8 ‰ de sel anglais hydraté, environ 8,2 ‰; en doublant encore cette concentration pour le sel anglais, nous serions sortis des solutions potables, tandis que pour le sulfate sodique, bien des eaux minérales atteignent la concentration de 10 ‰ de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ .

D'ailleurs on ne peut pas comparer ainsi des sels différents au point de vue osmotique; ce n'est pas 8,8 ‰ de  $\text{MgSO}_4$  mais c'est 17 ‰ qui correspond à 8,8 ‰ de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , et toutes nos solutions de  $\text{MgSO}_4$  sont hypotoniques.

Nous fîmes donc avec le sel anglais les mêmes expériences en appliquant les mêmes méthodes que pour le sulfate sodique et cela chez les mêmes chiens. Les analyses du sulfate et du chlorure sont faites de la même façon. Nous calculons le sulfate en sulfate magnésique anhydre.

## CHAPITRE I.

### Phénomènes physiques et mécaniques.

Examinons comme pour le sulfate sodique :

1° *Les limites de concentration qui ne donnent rien :*

A/ *A la fistule supérieure.*

A ce niveau il n'y a pas de limite de concentration qui ne donne rien.

B/ *A la fistule inférieure :*

Voici ce que nous observons :

En donnant 150 cm<sup>3</sup> d'une solution de  $\text{MgSO}_4$  à 8 ‰ le liquide commence à couler après 16 minutes, mais en petite quantité : nous ne recueillons que 4 cm.<sup>3</sup> En donnant seulement 100 cm.<sup>3</sup> de la même solution, rien n'apparaît.

A ces doses donc, le sulfate magnésique arrive difficilement à la fistule inférieure. Se résorbe-t-il en route, où est-il retenu dans l'estomac? Nos expériences ne permettent pas de le dire.

2° *Quelle est la rapidité avec laquelle le liquide fait son apparition à chaque niveau pour chaque concentration.*

FISTULE SUPÉRIEURE.			FISTULE INFÉRIEURE.		
Volume de la solution de Mg SO <sub>4</sub> introduite.	Concentration en sulfates ‰.	Temps écoulé avant l'apparition du liquide.	Volume de la solution de Mg SO <sub>4</sub> introduite.	Concentration en sulfates ‰.	Temps écoulé avant l'apparition du liquide.
150 cm <sup>3</sup> .	8	3'	150 cm <sup>3</sup> .	8	16'
100 »	20	< 1'	100 »	15	7'
100 »	40	< 1'	100 »	20	5'
			100 »	40	4'

En comparant ce tableau à celui du Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> (page 314) nous devons surtout remarquer que la période latente à la fistule inférieure est réduite à la moitié de celle de Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> pour des solutions ayant le même pour cent environ de sel. Mais si nous comparons celles qui ont des tensions osmotiques comparables, nous constatons que la réduction est beaucoup plus forte encore.

22 ‰ de Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub> donnait 10 minutes, tandis que 40 ‰ de Mg SO<sub>4</sub> donne 4 minutes seulement.

3<sup>o</sup> *La durée de l'écoulement* (ainsi que l'indique le Tableau C, pages 332 et 333) est notable pour les solutions employées : Il faut 24 à 35 minutes aux 2 fistules pour que tout le liquide ait passé.

A la fistule inférieure nous voyons bien se dessiner le même raccourcissement de la période d'écoulement à mesure que les doses s'accroissent, mais le phénomène est moins net que pour le Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub>.

4<sup>o</sup> *Quant à l'abondance de l'écoulement aux faibles doses*, il est généralement plus vif que pour le sulfate sodique :

A/ A la fistule supérieure nous voyons les faibles doses donner lieu à des passages très abondant, et ne se calmer qu'ultérieurement. On dirait que l'estomac s'est débarrassé coûte que coûte de la majeure partie de son contenu. Ce n'est qu'après avoir chassé ainsi l'excédant, qu'il s'établit une certaine régularité.

L'allure des faibles doses de sel anglais ressemble à celle des solutions concentrées de Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub>.

B/ A la fistule inférieure, la précipitation des flots du début est effacée pour le 8 ‰; mais le 20 ‰ a conservé la même allure; le 15 ‰ présente l'allure intermédiaire.

Quant à la forte dose 40 ‰ elle présente l'irrégularité de la dose à 88 ‰ de Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub>. Il y a là un moment de péristaltiques, que l'animal, probablement, perçoit comme crampe douloureuse.

## CHAPITRE II.

**Dilution de sulfate de magnésium au niveau des deux fistules.**

Voici le tableau de nos analyses :

A/ Fistule supérieure :

Volume de la solution de $Mg SO_4$ introduite.	Concentration en sulfate ‰.	Concentration ‰ de $Mg SO_4$ écoulée.			
150 cm <sup>3</sup>	8	6	5	4	4
150 »	8	5	5	5	4
100 »	15	10	13	13	12
100 »	20	16	13	14	13
100 »	20	15	14	14	13
100 »	40	19	20	10	17

Nous pouvons noter en examinant ces chiffres :

1° De même que pour le sulfate de soude la dilution est très marquée même pour la solution la plus inférieure. Cependant cette dilution est loin d'atteindre celle que subit le  $Na_2 SO_4$ .

2° Ce sont encore une fois les solutions les plus concentrées qui se diluent le plus.

3° Les premières parties de liquide que nous recueillons sont un tant soit peu plus concentrées que les dernières. A ce point de vue le  $Mg SO_4$  ressemble de nouveau au  $Na_2 SO_4$ .

B/ Fistule inférieure :

Volume de la solution de $Mg SO_4$ introduite.	Concentration en sulfates ‰.	Concentration ‰ de $Mg SO_4$ écoulé.			
150 cm <sup>3</sup> .	8	7	9		
100	15	12	17	17	20
100	20	15	18	16	19
100	20	15	16	17	18
100	40	17	19	18	20

Ce tableau montre que :

1° Contrairement à ce qui arrive pour le  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , les solutions les plus concentrées du  $\text{Mg SO}_4$  donnent à la fistule inférieure un liquide plus riche en sulfates que les solutions diluées.

2° De même que pour le  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , toutes les concentrations donnent des résultats qui se ressemblent assez bien; à part pour la solution à 8 ‰ qui arrive difficilement à l'extrémité inférieure de l'intestin grêle.

3° Les premières portions sont toujours moins concentrées que les suivantes.

Comparons également pour le sulfate de magnésie, les résultats livrés par les expériences homologues.

Volume de la solution de $\text{Mg SO}_4$ introduite.	Concentration en sulfates ‰.	Concentration de $\text{Mg SO}_4$ écoulé.							
		Fistule supér.				Fistule inférieure.			
150 cm <sup>3</sup> .	8	6	5	4	4	7	9		
100 »	15	10	13	13	12	12	17	17	16 20
100 »	20	16	13	14	13	15	18	16	19
100 »	20	15	14	14	13	15	16	17	18
100 »	40	19	20	18	17	17	19	18	20
100 »	40	20	19	18	17	18	18	19	20

Nous avons vu que pour le sulfate de soude les solutions qui apparaissaient à la fistule supérieure, fortement affaiblies, se concentraient régulièrement au bout de l'intestin; que seules les solutions très concentrées à 88 ‰ continuaient de se diluer et passaient sous une concentration très faible.

La plupart des solutions de sulfate de magnésie se concentrent dans l'intestin grêle.

### CHAPITRE III.

#### Richesse en chlorures des liquides écoulés.

Donnons d'emblée le tableau d'analyse pour les chlorures, à la fistule supérieure et à la fistule inférieure.



Volume de la solution de Mg SO <sub>4</sub> introduite.	Concentration en sulfates ‰.	Quantité de Na Cl reçue ‰.							
		Fistule supér.				Fistule infér.			
150 cm <sup>3</sup> .	8	4	5	6	7	1	1,5		
100 »	15	1,9	2	3	3	2	2	2	2
100 »	20	2	2	2	5	2	4	4	2
100 »	20	3,5	3	3	4	1,8	2	3	3
100 »	40	3	3	3	4	3	4	3	2
100 »	40	3	3,5	3	4	1,6	2	3	3

Ce qui nous frappe dans ce tableau c'est d'abord :

1<sup>o</sup> Qu'à la fistule supérieure la richesse en chlorures est beaucoup plus notable pour le Mg SO<sub>4</sub> que pour Na<sub>2</sub> SO<sub>4</sub>. En moyenne elle est de 3 à 4 ‰. Elle est très forte pour la solution, très hypotonique 8 ‰; elle est plus faible pour la dose de 100 gr. à 20 ‰. La tension osmotique ne s'oppose pas ici à l'arrivée des chlorures.

2<sup>o</sup> Ce sont les dernières portions de liquide qui renferment le plus de chlorures.

3<sup>o</sup> Contrairement à ce qui arrive pour le sulfate de soude à la fistule inférieure, les chlorures des solutions de Mg SO<sub>4</sub> disparaissent peu ou pas du tout, excepté pour la solution très hypotonique à 8 ‰, où ils tombent à 1 ‰. A part cette restriction-ci les chlorures ne sont donc pas résorbés.

## CHAPITRE IV.

### Tension osmotique des liquides écoulés.

La tension de tous les liquides écoulés était sous la normale du sérum sanguin.

#### Résultats comparés de deux fistules.

Volume de la solution de Mg SO <sub>4</sub> introduite.	Concentration en sulfates ‰.	Δ de la solution ingérée.	Δ des solutions ayant passé par l'intestin.	
			Fistule supér.	Fistule infér.
150 cm <sup>3</sup> .	8		0,339	
100 »	20	0,28	0,53	0,65
100 »	40	0,56	0,62	0,53

Le liquide qui passe à la fistule supérieure, après absorption de la solution à 8 ‰, est loin d'avoir atteint la tension osmotique, malgré les

chlorures qui s'y sont ajoutés, même presque toute leur tension dépend des chlorures. On ne s'étonne pas trop alors de voir résorber quasi intégralement ce liquide dans l'intestin grêle comme une vulgaire solution physiologique.

Il n'en est pas de même pour les solutions à 20 ‰ et à 40 ‰ au même niveau. La tension augmente graduellement jusqu'à dépasser même légèrement l'isotonie : à la concentration de 40 ‰,  $\Delta = 0,62$ . Remarquons qu'à cette dose les sulfates se sont dilués fortement, alors que la teneur en chlorures se maintient.

A la fistule inférieure la solution de 20 ‰ donne à la cryoscopie un chiffre dépassant légèrement la tension osmotique,  $\Delta = 0,65$ ; mais contrairement à ce qui arrive pour la fistule supérieure, la tension pour les solutions à 40 ‰ tombe en dessous de l'isotonie. Ici  $\Delta = 0,53$ . En somme les liquides passant à la fistule supérieure et inférieure après l'ingestion de solutions à 20 ‰ et 40 ‰ oscillent autour de la tension normale (0.5g) sans s'en écarter vivement.

**Conclusions qui découlent de l'examen du tableau général d'analyse des échantillons pour  $Mg SO_4$  à la fistule supérieure et inférieure.**

Jetons un coup d'œil sur l'ensemble des analyses qui concernent le sulfate magnésique. (Tableau D, page 335.)

En examinant ce tableau général nous observons que pas plus ici que pour le sulfate de soude, la teneur en sulfates et en chlorures ne correspond à la tension osmotique. L'échantillon donnant 14 ‰ de  $Mg SO_4$  et 3 ‰ de  $Na Cl$  aurait pour ces sels seuls,  $\Delta = 0,40$  environ. Or il a 0,53; et c'est là l'échantillon qui a le moins de molécules étrangères.

L'effort de dilution s'est fait dans l'estomac. On pourrait considérer une dilution ultérieure comme incertaine. La dilution s'est faite avec une solution plus chlorurée que pour  $Na_2 SO_4$  et ces chlorures ne se résorbent pas dans l'intestin inférieur. La raison en semble bien être que la tension osmotique ne dépasse pas la tension normale.

Rappelons-nous, que dans l'ensemble, ces liquides intestinaux étaient chassés plus rapidement à travers l'intestin que pour  $Na_2 SO_4$ .

Malgré l'isotonie du liquide, le sulfate de magnésie s'est montré très irritant si on tient compte de la rapidité avec laquelle il est chassé de l'intestin grêle vers le gros intestin. En effet, poussé par des péristaltiques plus violentes il passe plus vite que le sulfate sodique.

N. B. — Dans le but de pouvoir mieux comparer les analyses du sulfate sodique et du sulfatém agnésique nous représentons à la page 336 un tableau général réunissant les analyses de ces sels.

## CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

Il s'agit pour nous de savoir jusqu'à quel point les purgatifs salins sont irritants pour l'intestin grêle, et éventuellement jusqu'à quel point la concentration des doses absorbées, influence la concentration du liquide qui passe à travers cette partie de l'intestin.

Nos expériences nous ont donné à ce sujet des renseignements suffisamment concordants; quoiqu'une forte dilution intervienne dans tous les cas, où la dose puisse être purgative, cette dilution n'est pas capable de réduire toutes les solutions absorbées à la même concentration, ni au bout de l'intestin grêle, ni a fortiori dans le jéjunum, qui certainement constitue, par ses réflexes, la partie la plus importante du tube digestif.

Ces faits sont de toute évidence pour le sulfate de sodium. Ainsi, quand on prend par la bouche une solution dépassant notablement la concentration physiologique (tension osmotique du sérum), cette solution **livrera** dans le jéjunum un liquide certainement irritant, à ne le considérer qu'au point de vue de sa tension osmotique à ce niveau. De plus, la **rapidité de son** passage et l'abondance du liquide intestinal qu'il provoque, augmente assez **régulièrement** avec sa concentration. Tout se passe donc comme si l'estomac et l'intestin, placés devant des solutions de plus en plus concentrées, luttent par des péristaltiques de plus en plus rapides pour chasser le sulfate jusqu'au cæcum; tandis que les réflexes diluants ne parviennent à ramener la solution à la tension osmotique qu'au bout de l'intestin grêle.

Pour le sulfate magnésique, la solution prise, n'est presque jamais à la tension osmotique du sang et des cellules. Malgré cela l'estomac et l'intestin réagissent sur ces solutions comme si elles étaient au moins aussi irritantes que les solutions de sulfates sodiques hypertoniques.

Une solution isotonique de sulfate sodique n'est-elle pas irritante pour l'épithélium intestinal et gastrique? N'agit-elle que comme solution difficile à résorber?

L'innocuité de la solution isotonique de sulfate sodique sur les cellules du sang nous permet de croire, jusqu'à preuve du contraire, qu'une solution pareille ne joue dans l'intestin que le rôle de corps étranger, excitant quasi mécaniquement la péristaltique. Mais pour obtenir le passage d'un liquide isotonique au niveau du jéjunum, il n'est pas permis de faire absorber des solutions fortement hypertoniques de sulfate sodique. Quant au sulfate magnésique l'intervention d'un facteur autre que la tension osmotique est incontestable.

Donc, pour les solutions en discussion, le purgatif de choix pour

obtenir le minimum de nocivité au jéjunum, sera le sulfate sodique à concentration isotonique ou légèrement hypertonique.

Dans l'application pratique, il faudra tenir compte aussi du fait que toutes ces solutions s'engagent quasi sans tarder à travers l'intestin et d'autant plus vite que la solution est plus concentrée.

Si pour une raison de commodité ou d'appétence on permet au sujet de prendre à jeûn une solution concentrée (eau de Janos, d'Apenta etc.), l'eau ou les tisanes dont on fait suivre le purgatif pour opérer la dilution dans l'estomac doivent être absorbées *immédiatement* et en quantité suffisante pour ramener le sulfate sodique à la solution à peu près isotonique.

Pour le sulfate magnésique, presque toujours hypotonique, les solutions diluantes ne feront qu'adoucir l'irritation chimique mais ne sauraient jouer de rôle pour la tension osmotique.

Quoique nous ne nous soyons pas occupés de l'action des sulfates sur le gros intestin, nous voyons pourtant dans nos expériences, que le colon ne reçoit le sulfate sodique qu'en solution isotonique ou à peu de chose près, quelle que soit la concentration du liquide absorbé.

La résorption des sulfates dans l'intestin grêle n'est probablement pas appréciable, vu la rapidité du passage.

Nous pouvons donc nous représenter tout le sulfate sodique ingéré, par un sujet normal, comme jeté dans le colon en solution isotonique après 30 à 50 minutes.

Le retard de l'effet purgatif, l'abondance de la résorption, souvent notable à la longue (5 à 10 grammes par jour pour le sulfate sodique chez l'homme), dépendent alors de la physiologie du gros intestin.

Le jeu des chlorures sécrétés et résorbés est intéressant au point de vue théorique, après l'absorption du sulfate sodique.

Le liquide diluant livré par l'estomac et l'intestin, est encore chloruré, alors que la solution qui passe est hypertonique. Le passage de chlorure dans ces circonstances n'est pas favorable à la tendance vers l'isotonie.

Deux hypothèses se présentent ici à nous : ou bien la présence des chlorures est inévitable dans toute sécrétion diluante d'origine irritative ou non, ou bien le sulfate sodique irrite chimiquement et n'agit pas seulement comme solution hypertonique et le chlorure est en proportion de cette irritation chimique.

Mais dans son passage ultérieur dans l'intestin, nous voyons les chlorures subir manifestement une résorption élective par rapport au sulfate sodique. Cette résorption du chlorure n'a pas lieu de la même façon pour le sulfate magnésique, dont les solutions sont toujours hypotoniques. Il semble donc, que l'intestin placé devant une solution

hypertonique d'un mélange de sulfates sodiques et de chlorures, résorbe presque électivement les chlorures.

Nous ne nous sommes pas préoccupés des molécules inconnues qui dans tous ces sucs intestinaux se révèlent par la cryoscopie en dehors des sulfates et des chlorures. En effet, la tension osmotique est presque toujours notablement plus élevée qu'elle ne devrait l'être, d'après son contenu en sulfate et en chlorure sodique. Les échantillons de suc intestinal après l'administration de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , s'ils ne contenaient que les sulfates et chlorures analysés, auraient comme  $\Delta$  approximativement :

A la fistule supérieure :

$\Delta = 0,33$	au lieu de	$0,45$	; différence :	$0,12$ .
$\Delta = 0,42$	»	$0,64$	»	$0,22$ .
$\Delta = 0,63$	»	$0,89$	»	$0,26$ .
$\Delta = 0,82$	»	$1,08$	»	$0,26$ .

A la fistule inférieure :

$\Delta = 0,45$	au lieu de	$0,66$	; différence :	$0,21$ .
$\Delta = 0,53$	»	$0,57$	»	$0,04$ .
$\Delta = 0,50$	»	$0,67$	»	$0,17$ .

Remarquons enfin que l'absence presque complète de bile dans les sucs de passage dans l'intestin grêle, nous montre que les sulfates purgatifs ne provoquent guère la sécrétion biliaire.

Tels sont les phénomènes observés chez les chiens normaux et à jeûn.

Il n'est pas probable que la physiologie de l'homme normal, prenant les mêmes sels à jeûn, diffère notablement de celle du chien. Il faudra malheureusement des circonstances spéciales, qu'on attendra peut-être longtemps encore, avant d'en obtenir confirmation.

En attendant, il nous faut agir en pratique comme si les fonctions chez le chien et chez l'homme se calquaient les unes sur les autres. Pourtant il faut mettre en suspicion d'anomalie notable, au point de vue qui nous occupe, les *gastroclastiques* et tous ceux dont l'évacuation gastrique est ralentie, d'autant plus que l'expérience empirique a montré que les cures aux eaux minérales purgatives (Carlsbad) conviennent mal à ce genre de malades..

TABLEAU A.

Tableau général indiquant la rapidité de l'apparition du liquide; la rapidité, la quantité et la durée de chaque écoulement pour Na<sup>2</sup> SO<sub>4</sub>.

A/ Fistule supérieure :

Volume de la solution de Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> donné.	Concentration en sulfates ‰.	Temps qui s'écoule avant l'apparition du liquide intestinal.	Durée de chaque écoulement de suc, ainsi que la quantité recueillie dans chaque éprouvette.
150 cm <sup>3</sup>	8	0'-6"	<p>15' 10 cm<sup>3</sup> 14' 20 cm<sup>3</sup> 29'--50' minutes</p>
100 "	22,05		<p>10' 20 cm<sup>3</sup> 7' 15 cm<sup>3</sup> 14' 20 cm<sup>3</sup> 26' minutes</p>
100 "	44,10		<p>15' 20 cm<sup>3</sup> 7' 10 cm<sup>3</sup> 16' 5 cm<sup>3</sup> 20' minutes</p>
50 "	88,20		<p>20' 20 cm<sup>3</sup> 2' 20 cm<sup>3</sup> 7' 10 cm<sup>3</sup> 12' 10 cm<sup>3</sup> 50' minutes</p>

150 cm<sup>3</sup>

8

100 »

22,05

50 »

44,10

100 »

44,10

50 »

88,20

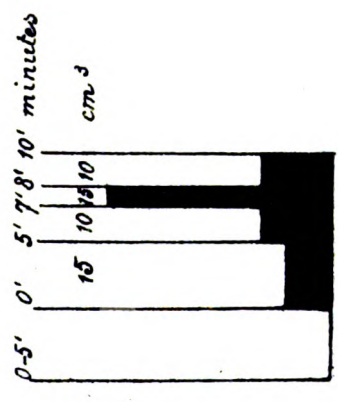
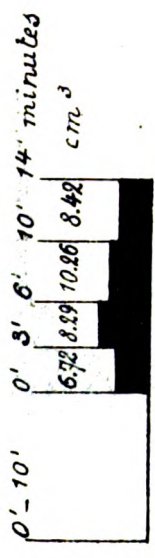
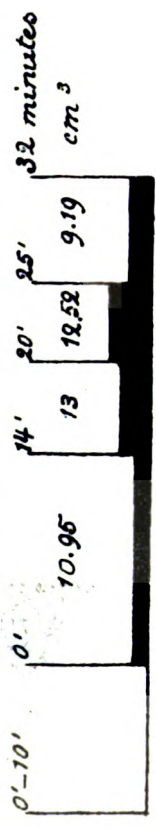
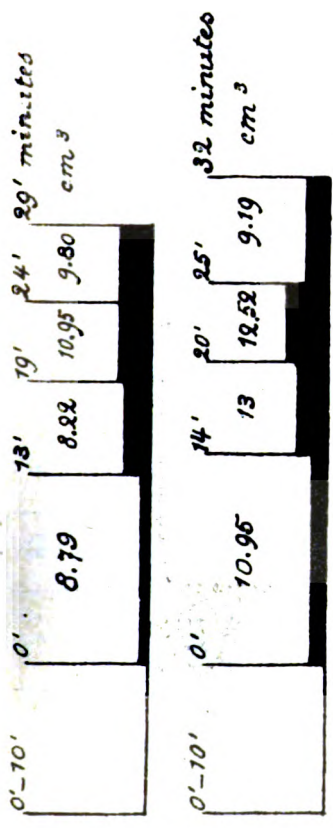


TABLEAU C.

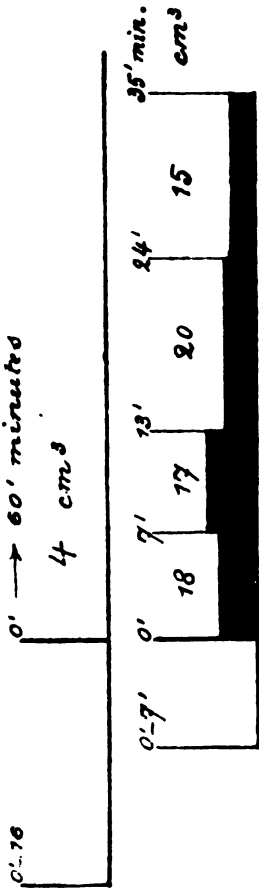
Tableau général indiquant la rapidité de l'apparition du liquide; la quantité, la durée et la rapidité de chaque écoulement pour Mg SO<sub>4</sub>.

A/ Fistule supérieure :

Volume de la solution de Mg SO <sub>4</sub> donnée.	Concentration en sulfates ‰.	Temps qui s'écoule avant l'apparition du liquide intestinal.	Durée de chaque écoulement du suc, ainsi que la quantité recueillie dans chaque éprouvette.
150 cm <sup>3</sup>	8	0-3' 0"	<p>18' 15' 18' 27' minutes cm<sup>3</sup></p>
100 »	20	0-2' 10"	<p>10' 19' 16' 24 minutes cm<sup>3</sup></p>
100 »	40	0'	<p>20' 7' 21' 18' 29' minutes cm<sup>3</sup></p>



B/ Fistule inférieure :

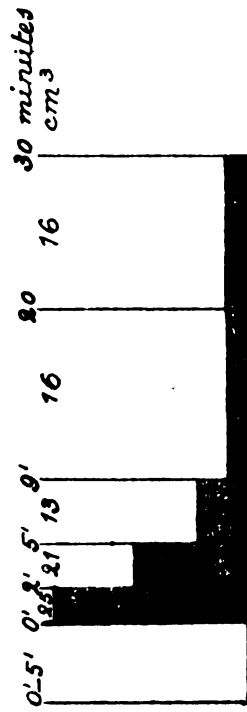


8

150 cm<sup>3</sup>

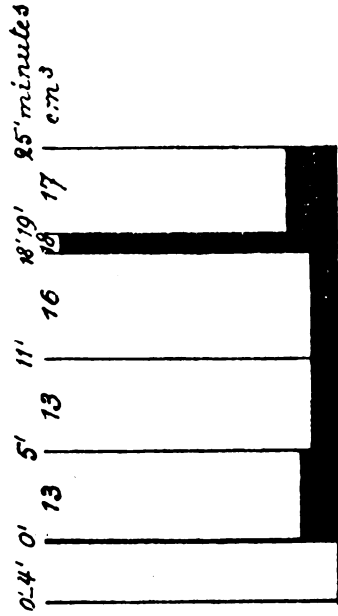
15

100 »



20

100 »



40

100 »

TABLEAU B.

Tableau général d'analyse des échantillons à la fistule supérieure et à la fistule inférieure Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Volume de la solution de Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> introduite.	Concentration en sulfates ‰	Δ de la solution ingérée.	FISTULE SUPÉRIEURE.			FISTULE INFÉRIEURE.												
			Quantité de Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> reçue ‰	Quantité de Na Cl reçue ‰	Δ du liquide qui a passé	Quantité de Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> reçue ‰	Quantité de Na Cl reçue ‰	Δ du liquide qui a passé										
150 cm <sup>3</sup>	8		4,1	4 (*)	3,9	4	3,5	4	9	1	0,6							
100 »	22,05	0,62	14	10,4	10	2	1	2	1	15	10,8	17	16	0,5	0,6	0,4	0,3	
100 »	22,05	0,62	11	10,5	10	2,1	2,1	2,6	2,5	14	14	15	14	0,4	0,4	0,3	0,3	
100 »	44,10	1,2	14	13	12,5	4	4	4	4	18	18	18	19	2	0,6	0,4	0,5	
50 »	44,10	1,2	19	17	16	2,5	2,5	2,4		14	18	18	20	0,6	8,1	0,1	0	
50 »	88,20	2,4	29	25	25	19	2,5	2,5	3	14	13	16	16	17-17	1,4	1	0,5	0,9
50 »	88,20	2,4	25	24	24	2,5	2,4	2,4		12	15	14		1,4	1,4	1	1	0,67

(\*) N. B. Les chiffres en caractères gras indiquent les échantillons qui ont été soumis à la cryoscopie.

TABLEAU D.

Tableau général d'analyse des échantillons à la fistule supérieure et à la fistule inférieure pour Mg SO<sub>4</sub>.

Volume de la solution de Mg SO <sub>4</sub> introduite.	Concentration en sulfates ‰	Δ de la solution ingérée.	FISTULE SUPÉRIEURE.				FISTULE INFÉRIEURE.			
			Quantité de Mg SO <sub>4</sub> reçue ‰	Quantité de Na Cl reçue ‰	Δ du liquide qui a passé.	Quantité de Mg SO <sub>4</sub> reçue ‰	Quantité de Na Cl reçue ‰	Quantité de Mg SO <sub>4</sub> reçue ‰	Quantité de Na Cl reçue ‰	Δ du liquide qui a passé.
150 cm <sup>3</sup>	8		6 5 4 4 4	5 6 7		7 9	1 1,5			
150 »	8		5 5 5 4 1,6	1,9 3 3	0,339	12 17 17 16 20	2 2 2 2			
100 »	15	0,21	10 13 13 12 1,9	2 3 3		15 18 16 19	2 4 2 2			
100 »	20	0,28	16 13 14 13 2	2 2 5		15 16 17 18	1,8 2 3 3		0,65	
100 »	20	0,28	15 14 14 13 3,5	3 3 4	0,53	17 19 18 20	3 4 3 2			
100 »	40	0,56	19 20 18 17 3	3 3 4	0,62	18 18 19 20	1,6 2 3 3		0,53	
100 »	40	0,56	20 19 18 17 3	3,5 3 4						

Tableau général d'analyse des échantillons à la fistule supérieure et à la fistule inférieure pour le Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et le MgSO<sub>4</sub>.

Volume de la solution de sulfates introduites.	Concentration en sulfates ‰	Δ de la solution ingérée.	FISTULE SUPÉRIEURE.				FISTULE INFÉRIEURE.				
			Quantité de sulfates reçue ‰	Quantité de Na Cl reçue ‰	Δ du liquide qui a passé	Quantité de sulfates reçue ‰	Quantité de sulfates reçue ‰	Quantité de Na Cl reçue ‰	Δ du liquide qui a passé.		
			4,1 4 3,9	4 3,5 4	0,45	9	1 0,6				
150 cm <sup>3</sup>	8										
100 »	22,05	0,62	14 10,4 10	2 1 2 1	0,64	15 10,8 17 16	0,5 0,6 0,4 0,3	0,65			
100 »	22,05	0,62	11 10,5 10	2,1 2,1 26 2,5		14 14 15 14	0,4 0,4 0,3 0,3	0,57			
100 »	44,10	1,2	14 13 12,5	4 4 4 4	0,89	18 18 18 19	2 0,6 0,4 0,5				
50 »	44,10	1,2	19 17 16	2,5 2,5 2,4		18 18 18 20	0,6 0,1 0,1 0				
50 »	88,20	2,4	29 25 25	2,5 2,5 3	1,08	14 13 16 16 17	1,4 1 0,5 0,9	0,67			
50 »	88,20	2,4	25 24 24	2,5 2,4 2,4		12 15 14	1,4 1,4 1 1				
150 cm <sup>3</sup>	8		6 5 4 4	4 5 6 7		7 9	1 1,5				
150 »	8		5 5 5 4	1,6 1,9 3 3	0,339						
100 »	15	0,21	10 13 13 12	1,9 2 3 3		12 17 17 16 20	2 2 2 2				
100 »	20	0,28	16 13 14	2 2 2 5		15 18 16 19	2 4 4 2				
100 »	20	0,28	15 14 14 13	3,5 3 3 4	0,53	15 16 17 18	1,8 2 3 3	0,65			
100 »	40	0,56	19 20 18	3 3 3 4	0,62	17 19 18 20	3 4 3 2				
100 »	40	0,56	20 19 18	3 3,5 3 4		18 18 19 20	1,6 2 3 3	0,53			

## Bibliographie.

- TROUSSEAU et PIDOUX : *Traité de thérapeutique*. Paris, 1855.
- REQUIN : *Thèse de concours pour la chaire de matière médicale*, Paris, 1839.
- BOUCHARDAT : *Traité de matière médicale et de thérapeutique*, t. II. — *Principes de thérapeutique générale*. Paris, 1875.
- COLIN : *Physiologie comparée*, t. I. Paris, 1854. — *Bulletin de l'Académie de médecine de France*, 1879.
- MOREAU : *Mémoire de physiologie*, 1847-1854. — *Archives générales de médecine*, 1870. — *Bulletin de l'Académie de médecine de France*, 1879.
- VULPIAN : *Appareil vasomoteur*, t. I, 1885. — *Société de biol.*, 1873.
- THIRY : *Ueber eine neue Methode den Dünndarm zu isoliren* : S. B. Akad. der Wiss. Wien, 1863.
- RADZIEJEWSKY : *Zur physiologis en Wirkung der Abführmittel*, 1870. *O. Reichert's und Dubois Reymond's Arch.*
- BRIEGER : *Zur physiologischen Wirkung der Abführmittel*, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1878.
- LEGROS et OMINUS : *Recherches expériment. sur les mouvements de l'intestin*. — *Journal de l'anatomie et de la physiologie*, 1869.
- RABUTEAU : *Bulletin de la société de biologie*, 1868. — *Traité de thérapeutique et de Pharmacologie*. Paris, 1872.
- JOLYET et FREMY : *Archives de phys.*, 1865.
- CLAUDE BERNARD : *Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses*, Paris, 1857.
- LUTON : *Effets purgatifs des injections hypodermiques de Mg SO<sub>4</sub>*. — *Bulletin de la société méd. de Reims*, 1873. — Article : « Purgatifs » *nouveau diction. de méd. et chir. pratiques*. Paris, 1874.
- OULMONT et LAURENT : *Arch. de phys.*, 1870.
- JOLYET et CAHOURS : *Arch. de phys.*, 1869.
- GUBLER : *Leçons de thérapeut.* Paris, 1880.
- DUJARDIN-BEAUMETZ : *Clin. thérapeut.*, t. I. Paris, 1880.
- DESLANDER : Art. « Purgatifs » *Diction. de méd. et chir.* en 15 vol., t. XIII. Paris, 1835.
- GUERSANT : Article : « Purgatifs » *Dictionn. de méd. et chir. pratiques*, en 30 vol. Paris, 1842.
- BUCHHEIM : *Arch. für physiol. Heilk.*, Bd. XIII, XXIV u. *Virchow's Arch.*, Bd. XII.
- NASSE : *Beiträge zur Physiol. der Darmbewegung*. Leipzig, 1866.
- KOHLER : *Virchow's Arch.*, Bd. XVII, 1870.
- FALK : *Virchow's Arch.*, Bd. LIV, 1872.
- NOTHNAGEL et ROSSBACH : *Nouveaux éléments de matière médic. et de thérapeut.* trad. du doct. Alquier. Paris, 1880.

- LAUDER BRUNTON : *Of the action of purgative medicines, The Practitioner*, 1874.
- MIAHLE : *Recherches sur les purgatifs*. — *Bullet. de l'Acad. de méd.*, 1870. — *Arch. génér. de méd.*, t. XVII, 1878.
- CAVILLE et VULPIAN : *Des effets purgatifs par les injections sous-cutanées*. — *Bullet. de soc. de biol.*, 1874.
- ARMAINGAUD : *Injections hypodermiques des subst. purgat. Bordeaux médical*, 1877.
- LEVEN : *De l'action des subst. purgat. sur l'estomac et l'intestin*. — *Bullet. de soc. de biol.*, 1878.
- ZUELZER : *De l'influence des purgatifs salins sur les échéances organiques*. — *Deut. med. Wochenschr.*, 1876.
- GIACOMMI : *Traité de thérapeut. appliquée*, t. II. Paris, 1872.
- SOULLIER : *Traité de thérap. et pharmacol.*, t. II. Paris, 1891.
- CARNOT et AMET : *C. r. de la Soc. de biol.*, 1905.
- FONSSAGRIVES : *Traité de thérapeut. appliquée*, t. II. Paris, 1872.
- CLOPATT : *Archiv. de méd. expér.*, 1896.
- VERMEULEN : *Over secretie des darmslymolies onder purgeermiddelen*. Leiden, 1880.
- EBSTEIN : *Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, Bd. 26.
- VON MERING : *Verhandlungen des XII Congresses, für innere Medic.*, zu Wiesbaden, 1893 — et, *Fortschritte der Medicin*, 1893.
- HIRSCH : *Beiträge zur motorischen Funktion des Magens beim Hunde*. — *Centralblatt f. klin. Med.*, 1892, n° 47.
- STOKVIS : *Voordrachten over geneesmiddelleer*. Haarlem, 1897.
- BUCHHEIM et WAGNER : *Ueber die Wirkung des Glaubersalzes*, Heilk. heft, I.
- DESLANDES : *Diction. de médecine et chir. pratiques*, t. XII. Paris, 1835.
- SOUPAULT : *Traité des maladies de l'estomac*. Paris, 1906.
- MANQUAT : *Traité élémentaire de thérapeutique*, t. I. Paris, 1900.
- LECONTE : *Fonctions gastro-intestinales*. — *La Cellule*, t. XVII, fasc. 2. Louvain, 1900.
- MARBAIX : *Le passage pylorique*. — *La Cellule*, t. XIV, fasc. 2. Louvain, 1898.
- GRÜTZNER, P. : *Ueber die Bewegungen des Darminhaltes*. — *Arch. f. d. ges. Phys.*, Bd. 71.
- COHNHEIM, O. : *Ueber Dünndarm-Resorption*. — *Zeitschrift f. Biol.*, Bd. XXXVI et Bd. XXXIX.
- HEIDENHAIN, R. : *Neue Versuche über die Aufsaugung im Dünndarm*. — *Pflüger's Arch.*, Bd. 56.
- LEUBUSCHER und TECKLENBURG : *Ueber den Einfluss des Nervensystems auf die Resorption*. — *Virch. Arch.*, Bd. 138.
- REIDT : *Preliminary report on experiments upon intestinal absorption without osmosis*, Brit. Journ., 1896.
- GLEY et RONDEAU : *Soc. de biolog.*, 1898.

- HÖBER, R. : *Ueber Resorption im Dünndarm.* — *Pflüger's Arch. f. die ges. Phys.*, Bd. 74.
- WALLACE, G. und CUSHNY, A. : *Ueber die Resorption im Dünndarm nnd der Bauchhöhle.* — *Zeitschr. f. Biol.*, Bd. 37.
- ECKHARD, C. : *Ueber den Einfluss der Galle auf die peristaltischen Bewegungen des Dünndarms.* — *Centralbl. f. Phys.*, Bd. XIII, n° 3.
- WALLACE, G. und CUSHNY, A. : *Ueber Darmresorption und die salinischen Abführmittel.* — *Pflüger's Arch. f. d. ges. Phys.*, Bd. 77.
- MOLLER : *Anatomische Beiträge zur Frage von der Sekretion und Resorption in der Darmscheidhaut.* — *Zeitschr. f. wissenschaft. Zoologie*, Bd. LXVI, 1899.
- OTT : *The peristaltic action of the intestine.* — *Action of certain agents upon it.* — *Laboraty of the Medic. chir. College Fe*, 1897.
- PAWLOW et SCHUMOW-SOUWAROWSKY : *Innervation des glandes stomacales du chien.* — *Arch. des sc. biol.*, t. II.
- REID : *Intestinal epithelium and absorption.* — *Journ. of phys.*, vol. XXII, p. LVI.
- RAISER, K. : *Beiträge zur Kenntnis der Darmbewegungen.* — Inaug. Diss. Giessen. Worms.
- RUZIEKA, S<sup>t</sup> : *Experimentelle Beiträge zu der Lehre von der Resorption.* — *Wiener med. Blätter.*
- BASTIANELLI : *Die physiologische Bedeutung des Darmsaftes.* — *Moleschott's Untersuch.*, XIV.
- VOIT : *Beiträge zur Frage der Secretion und Resorption im Dünndarm.* — *Zeitschr. f. Biol.*, XXIX.
- GLEY et LAMBLING : *La réaction du contenu des parois de l'intestin grêle chez l'homme.* — *Compt. rend. de la soc. de biol.*, 1894.
- COHNHEIM : *Ueber die Resorption im Dünndarm und der Bauchhöhle (Habilitationsschrift).* München, 1898.
- STRAUSS : *Ueber das Verhalten der HCl Secretion bei Darreichung von Zuckerlösungen.* — *Centralblatt für innere Medicin*, 1896.
- SCHÜLE : *Berl. med. Wochenschr.*, 1896. — *Untersuchungen über Secretion und Motilität des normalen Magens.* — *Zeitschr. f. kl. Medic.*, XXVIII, XXIX. — *Studien über Funktionen des menschlichen Mundspeichels.* — *Arch. f. Verdauungskr.* V. 2.
- LOBASSOFF : *Excitabilité sécrétoire spécifique de la muqueuse du canal digestif.* — *Arch. des sciences biolog.* V. 4-5.
- LONGET : *Traité de physiologie*, Paris, 1868.
- J. MÜLLER : *Handbuch der Physiol. des Menschen*, 1844. Paris, Utrecht.
- SCHIFF : *Leçons sur la physiologie de la digestion.* Paris, 1868.
- CONTEJEAN : *Journal de l'anatomie et de la physiologie*, 1893.
- DUCCESCHI : *Arch. per le scienze Med.* XXI, 1897.

- ARSONVAL et WEISS, etc. : *Traité de physique biologique*, t. I. Paris, 1901.  
(Cryoscopie).
- SANOTSKY : *Stimulants de la sécrétion gastrique*. — *Arch. des sc. biol. de St Pétersbourg*, I, 5.
- BRANDT : *Zeitschr. f. Biologie*, 1893.
- KHIGINE : *Activité sécrétoire de l'estomac du chien*. — *Arch. des sc. biol. de St Pétersbourg*, I, 5.
- VERHAEGEN : *Les sécrétions gastriques*. *La Cell.*, t. XII, 1<sup>r</sup> fasc. Louvain, 1896.
- ROSENHEIM : *Virchow's Archiv.*, Bd. III, 1888.
- HOFFMEISTER und SCHÜTZ : *Arch. f. exp. Pathol. und Pharm.*, Bd. XX, 1886.
- VAN BRAAM : *Pflüger's Archiv.*, Bd. VI, 1872.
- MORITZ : *Zeitschr. f. Biol.* Bd. XXXIII, 1895.
- QUINCKE : *Arch. f. exper. Pathol. und Pharm.* Bd. XXV, 1896.
- KELLING : *Sammlung klinischer Vorträge*, N<sup>o</sup> 114, 1896.
- OPPENHEIMER : *Deutsch. med. Wochenschrift*, N<sup>o</sup> 7, 1889.



## La respiration dans certaines intoxications médicamenteuses et microbiennes.

PAR LE

Dr A. FONTEYNE.

### Avant-Propos.

Les expériences, que nous fîmes, il y a quelques années, avec Monsieur le Professeur Ide, sur la circulation des animaux, intoxiqués par divers toxiques médicamenteux, nous montrèrent le plus souvent, à côté de faibles variations circulatoires, des troubles respiratoires beaucoup plus marqués. Nous vîmes souvent par exemple les inscriptions de la respiration devenir de plus en plus marquées dans la courbe circulatoire, alors que la tension sanguine se maintenait à la hauteur normale.

Ces variations dans la tension intrathoracique, alors que l'animal respirait par une canule trachéale devaient dépendre, ou bien d'une certaine brusquerie de l'inspiration ou de l'expiration, éventuellement des deux mouvements successifs, ou bien d'une augmentation volumétrique de chaque respiration. En tous cas c'était dans la respiration que nous vîmes le plus régulièrement apparaître l'anxiété ou le trouble de l'organisme intoxiqué et ces symptômes respiratoires, nous parurent s'accroître régulièrement à mesure que s'élevaient les doses du poison injecté.

Sauf pour quelques drogues spécialement étudiées, au point de vue de leur action sur les respiration, comme la morphine, l'héroïne et l'alcool, la littérature ne nous apportait à ce sujet que peu de relations sans lien entre elles. On ne se préoccupe d'observer la respiration que pour éviter l'asphyxie.

Or il nous semblait que pour beaucoup de poisons, l'observation du rythme respiratoire, pouvait renseigner sur le degré d'intoxication, comme

l'observation thermométrique au lit du malade renseigne sur l'importance des toxines microbiennes résorbées.

Dans ces circonstances, il nous parut intéressant de comparer, dans plusieurs intoxications, les variations respiratoires, qui se prêtent à la mensuration.

Notre plan fut de soumettre une même espèce animale à une série d'intoxications médicamenteuses et microbiennes, pour étendre l'étude de la respiration à la symptomatologie.

L'espèce animale qui s'imposait pour ce genre de recherches est bien celle du lapin. Cet animal peu sensible, subit presque sans réagir les petites opérations auxquelles il fallut le soumettre : trachéotomie, ligature d'une jugulaire et d'une carotide. Nous pouvons donc étudier sur cet animal l'influence isolée d'un poison, sans le secours troublant et inégal des anesthésiques.

Pour les médicaments à examiner, il nous fallait choisir en général ceux que l'on peut injecter dans la circulation sans occasionner de troubles mécaniques; donc en premier lieu des poisons solubles et en second lieu des poisons qui ne réagissent pas directement sur le plasma sanguin.

Ces deux conditions limitent assez fort le champ d'expérimentation à moins de l'étendre aux sels et aux poisons peu employés en thérapeutique. Nous avons limité d'autre part nos expériences sur les toxines microbiennes, à celle que nous pûmes nous procurer à l'institut bactériologique de Monsieur le Professeur Denys : la toxine dyphtérique, les pneumocoques et les staphylocoques. Malheureusement les staphylocoques et pneumocoques virulents pour le lapin furent trop rares et leur obtention par passage à travers le lapin nous prit souvent énormément de temps. Nous ne sommes pas parvenus, malgré un long travail, à obtenir de streptocoques virulents pour le lapin.

Voici en quelques traits le schéma de notre travail. Nous traitons chaque médicament à part, de la manière suivante :

A/ *Historique.* — Nous donnons là les expériences principales qui présentent quelque intérêt à notre point de vue. Nous y parlons de la toxicité du médicament et des symptômes d'intoxication. Nous donnons spécialement une courte revue des principales expériences faites sur la circulation et la respiration dans l'intoxication par le médicament en question.

B/ *Recherches personnelles.* — 1<sup>o</sup> Variations intrathoraciques; nous y notons tout ce que la courbe circulatoire nous permet de constater.

2<sup>o</sup> Rythme respiratoire ou fréquence respiratoire.

3<sup>o</sup> Volume d'air expiré par minute et par respiration.

Les intoxications microbiennes sont étudiées à peu près de la même manière.

**Méthodes.**

Il nous fallait dans nos expériences prendre la tension carotidienne, de manière à reconnaître les oscillations imprimées par la respiration à la tension intrathoracique. Ensuite il nous fallait mesurer assez exactement le volume de la respiration, tout en opposant au passage de l'air la moindre résistance. Enfin, il fallait recourir aux injections intraveineuses, pour obtenir le plus vite possible les modifications dues à des doses déterminées.

La tension carotidienne fut déterminée et inscrite au moyen d'un manomètre à mercure, dans le genre de celui de FRANÇOIS FRANCK; il présentait une large surface mercurielle du côté de l'animal, et un tube très mince du côté du flotteur inscripteur. Cette forme de manomètre donne des oscillations très nettes, même pour des lapins d'environ deux kilogrammes. Il résulte de cette disposition du manomètre, que dans nos diagrammes le centimètre de tension mercurielle est marqué par un écart d'un centimètre, contrairement à ce que l'on trouve dans les diagrammes habituels où l'inscripteur réduit de moitié l'oscillation réelle.

Entre le manomètre à mercure et la colonne sanguine nous mettons une solution de  $Mg, SO_4$ , densité 1050, le liquide recommandé par M. le Professeur Heymans, et qui nous a rendu de bons services. Pourvu que la canule carotidienne soit assez large, l'expérience peut se prolonger longtemps, sans coagulations sanguines.

La mensuration du volume d'air expiré est assez difficile pour les petits animaux. Il faut faire respirer l'animal à travers un système de soupapes, qui ne permette pas à l'air expiré de revenir en arrière. Aux soupapes à valves en lames de caoutchouc, qui opposent trop de résistance au passage de l'air, nous avons préféré la soupape à eau.

Elles sont construites comme le montre la figure ci-contre. Le tube A permet l'introduction de l'air inspiré; un tube E également ouvert en haut, sert éventuellement à établir la communication avec le tambour à levier de Marey. Par le tube B nous recueillons les gaz expirés. Le tube O est mis en communication avec la canule trachéale. Nous nous sommes surtout évertués à rendre la partie commune CO, aussi courte que possible, pour que la colonne

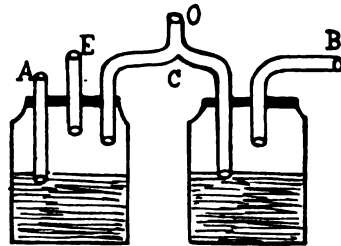


Fig. 1.

d'air résiduelle de ce tube ne dépasse pas en volume l'air des voies laryngées et nasales des respirations normales. Les soupapes à eau, avec des tubes plongeants très larges et touchant à peine le niveau de l'eau, constituent l'appareil respirateur offrant le minimum de résistance à l'air

inspiré et à l'air expiré. Toutefois la résistance est toujours encore perceptible comme on le voit dans beaucoup d'expériences.

Dans nos expériences nous mesurons à tout instant l'air expiré. C'est la construction de l'instrument de réception de cet air qui nous a causé le plus d'ennuis. Nous avons en vain cherché à nous procurer des gazomètres donnant au moins le centilitre. Après plusieurs essais infructueux, avec divers appareils, nous nous sommes finalement arrêtés à l'instrument suivant qui remplit le mieux nos desideratas.

Il est en effet commode à manier et recueille l'air expiré avec le moins de pression possible. Il se compose d'un cylindre fermé en haut, ouvert en bas et muni en outre d'une tubulure latérale vers son  $1/8$  inférieur. L'air expiré passe par les soupapes à eau et gagne de là le

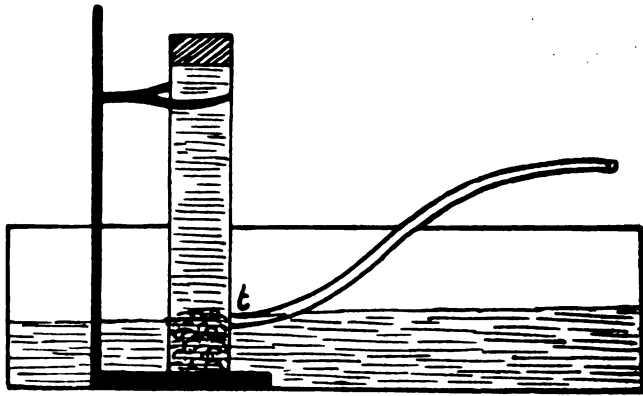


Fig. 2.

tube récepteur par sa tubulure latérale. (On pourrait aussi remplacer la soupape d'expiration par le tube récepteur lui-même.)

Le tube récepteur plonge dans un grand bac d'eau et repose sur un soutien, de manière à ce que le niveau de l'eau du bac couvre exactement la tubulure latérale. Nous évitons l'aspiration d'air qui se produit infailliblement quand le niveau de l'eau du bac est en dessous de la tubulure latérale. Mais rien ne nous empêche de réaliser le minimum de pression possible. Cette pression est représentée par le poids d'une colonne d'eau, qui ne doit pas dépasser 1 à 3 millimètres. La forme et la dimension de ce tube s'imposent de la manière suivante : il doit avoir un diamètre suffisant pour que les plus grosses bulles d'air expiré restent notablement moins larges que lui ; d'autre part, il est inutile de l'élargir à l'excès pour pouvoir saisir facilement le moment où toute l'eau en sera chassée. L'ouverture inférieure par où l'eau s'échappe ne peut opposer aucune résistance, ce qui exige aussi un diamètre de 4 centimètres au moins. La capacité de tout le cylindre de haut jusqu'en  $t$ , était pour un appareil 200, pour un autre 300 cm<sup>3</sup>.

Quand l'air expiré venait s'engouffrer dans le cylindre, il était facile de suivre l'abaissement successif du niveau d'eau, et de saisir l'expiration qui faisait déplacer l'eau en *t*. Généralement le nombre d'expirations oscillait entre 10 et 25, suivant le tube et l'animal.

Nous primes d'emblée l'habitude de répéter toujours trois fois l'expérience à petit intervalle, pour pouvoir nous dire, p. ex., « l'animal vide le récepteur par son air d'expiration en 10, 11 et 10 respirations ». L'appareil s'est montré très pratique, très suffisant et très commode à manier; en quelques secondes on pouvait le remplir et le replacer exactement dans sa position primitive.

D'ordinaire l'animal était trachéotomisé.

Dans certaines de ces expériences et dans un grand nombre d'expériences sur les intoxications microbiennes, faites uniquement sur la respiration, nous ne trachéotomisons pas l'animal et recourons au dispositif suivant : Nous mettons à l'animal une muselière en caoutchouc. Cette muselière ferme hermétiquement autour de la gueule et du nez de l'animal. Une couche épaisse de graisse mise sur les bords du caoutchouc, nous garantit mieux encore l'étanchéité de la muselière. Sur la muselière s'adapte un petit embout en verre, qui se termine par une partie effilée. Cette partie effilée est en communication avec la soupape à eau.

L'expérience suivante nous montre que les deux méthodes, trachéotomie et muselière, se valent :

Nous prenons un lapin de 1 kil., nous lui mettons la muselière et il vide le tube de 200 cm<sup>3</sup> en 23, 22, 23 mouvements respiratoires.

L'animal trachéotomisé, vide le tube en 23, 22, 21 (anxiété au début) 23 mouvements respiratoires.

L'animal respire dans les deux expériences le même nombre de fois à la minute, 76, 77 fois à la minute.

Enfin nous recourons habituellement aux injections intraveineuses. Les solutions doivent être parfaites, la tentative d'introduire des émulsions, quelques fines qu'elles soient, échouèrent, les animaux gagnant de l'agitation et des dyspnées anormales.

Les solutions furent introduites lentement par une canule liée dans une jugulaire. Elles furent maintenues à la température de 38° à 40° par un appareil à doubles parois, comme celui des réfrigérants de laboratoire.

Nous injectons aussi sous la peau certaine substance médicamenteuse, tel l'alcool éthylique, l'éther sulfurique, le chlorhydrate d'héroïne et de morphine. Ces injections sous-cutanées se font avec le liquide à la température ambiante.

En général donc, l'animal était trachéotomisé et des canules étaient introduites dans une carotide et une jugulaire. Cette opération se faisait d'ordinaire, sans provoquer d'excitation durable de l'animal.

**Expérience préalable.**

Avant d'exposer nos expériences, nous voulons d'abord résoudre deux questions importantes pour notre travail :

1<sup>o</sup> Les injections intra-veineuses d'eau physiologiques ont-elles une action sur la respiration ?

Je me borne à citer ici de HEINZ. Il injecte dans la veine jugulaire de lapins pesant environ 1250 grammes, 4 cm<sup>3</sup> d'une solution d'eau physiologique à 30<sup>o</sup> centigrade.

L'animal qui respirait en moyenne 104,6 cm<sup>3</sup> avant l'expérience, respire environ 100 cm<sup>3</sup> après l'injection. Cette différence si faible peut être négligée dans nos calculs et être due à d'autres choses qu'à l'injection. Nous verrons aussitôt par une expérience *a fortiori*, c'est-à-dire avec des injections d'eau salée hypertonique que ces infusions veineuses sont sans influences sur le type respiratoire.

3<sup>o</sup> Les solutions injectées doivent-elles être isotoniques avec le sang ?

Nous nous trouvons souvent en effet devant l'alternative, ou bien d'injecter des liquides isotoniques dont la tension osmotique fut produite en partie par Na Cl, en partie par le sel médicamenteux, ou bien d'injecter une solution contenant suffisamment de Na Cl pour obtenir la tension normale et en surplus le sel médicamenteux. *A priori* il nous serait difficile de prévoir ce qui vaut le mieux, il faudrait savoir si le sel médicamenteux ne disparaît pas rapidement de la circulation.

Nous nous sommes d'abord assuré que l'injection d'une solution plus hypertonique que la plus forte que nous devons injecter, reste sans influence sur la respiration.

Nous injectons à un animal des solutions d'eau salée, dont la congélation se faisait à — 1, 12<sup>o</sup>, dont la tension osmotique donc était double de celle de l'eau physiologique. Cette solution dépassait de loin la tension osmotique de la solution médicamenteuse la plus concentrée que nous injectons.

Lapin de deux kilogrammes, trachéotomisé et canule dans la veine jugulaire.

**I. RYTHME RESPIRATOIRE.**

Normalement il respire 57, 54 fois à la minute.

Injection de 10 cm<sup>3</sup> d'eau salée 57, 56 fois à la minute.

Injection de 20 cm<sup>3</sup> d'eau salée 58, 57 " "

Injection de 50 " " 58, 58, 58 fois à la minute.

**II. PROFONDEUR RESPIRATOIRE.**

L'animal remplit le cylindre de 200 cm<sup>3</sup> normalement en 8, 8, 7 3/4 mouvements respiratoires.

Après injection de 10 cm<sup>3</sup> d'eau salée, 8, 8, 8 mouvements respiratoires.

Après injection de 20 cm<sup>3</sup> d'eau salée, 7 3/4, 8, 7 3/4 mouv. respiratoires.

Après injection de 50 cm<sup>3</sup> d'eau salée, 7 3/4, 8, 8 " "

### III. VOLUME D'AIR EXPIRÉ PAR MINUTE.

L'animal expire normalement 1400 cm<sup>3</sup> d'air par minute.

Après injection de 10 cm<sup>3</sup> d'eau salée, 1432 cm<sup>3</sup> d'air par minute.

" " " 20 " " 1420 " "

" " " 50 " " 1410 " "

### IV. VOLUME D'AIR EXPIRÉ A CHAQUE MOUVEMENT RESPIRATOIRE.

Le lapin expire normalement 25 cm<sup>3</sup> d'air à chaque mouvement respiratoire.

Après injection de 10 cm<sup>3</sup> d'eau salée, 25,1 cm<sup>3</sup> d'air à chaque mouvement respiratoire.

Après injection de 20 cm<sup>3</sup> d'eau salée, 24,9 cm<sup>3</sup> d'air à chaque mouvement respiratoire.

Après injection de 50 cm<sup>3</sup> d'eau salée, 25 cm<sup>3</sup> d'air à chaque mouvement respiratoire.

Tableau synoptique.

Sel en excès par kilogr. d'animal.	Volume par 10 M. R.	Nombre de M. R. en 1 minute.	Volume d'air expiré par minute.
Normalement	250	57, 54	1400
0,045 grammes	251	57, 56	1432
0,09 "	249	58, 57	1420
0,22 "	250	58, 58, 58	1410

CONCLUSION. — La respiration reste inchangée dans son rythme et dans sa profondeur. Nous ne nous occupons pas pour le moment de l'explication de ce phénomène. La lenteur de l'injection y est sans doute pour beaucoup, l'organisme a le temps d'équilibrer la tension s'il y a lieu, ou bien l'hypertension elle-même n'est pas grave.

D'ailleurs pour la plupart des solutions de médicaments actifs, la tension osmotique n'entre pas en ligne de compte, si nous dissolvons le médicament dans l'eau physiologique; d'autre fois nous avons comparé l'injection intra-veineuse et l'injection sous-cutanée sans obtenir de différences: héroïne, morphine, alcool, éther. Nous n'avons donc plus à nous occuper pour le résultat de nos expériences, ni du volume de liquide injecté ni de sa tension osmotique.

## PREMIÈRE PARTIE.

## LES INTOXICATIONS MÉDICAMENTEUSES.

**Chlorhydrate d'héroïne.**

Nous nous trouvons ici devant un dérivé de la morphine, qui présente au plus haut degré une action sédative sur le centre respiratoire. Nous n'étudions ce médicament que pour comparer son type respiratoire si spécial avec la respiration toxique d'autres substances médicamenteuses et des toxines qui ne semblent pas aussi parfaitement électives.

**Historique.**

*Dose mortelle.* — DRESER donne comme dose minimale mortelle pour le lapin 0,1 gr. d'héroïne par kilo. La vie se prolonge malgré une respiration extrêmement rare et sans convulsions (contra codéine).

Chez l'homme les doses dangereuses paraissent plus variables. WAINCIER a vu des symptômes d'intoxication apparaître après l'administration de 2 doses de 5 milligrammes. Pour quelques-uns, l'héroïne est supportée à des doses très fortes (KLINK). KROPIL prétend que l'héroïne est plus dangereuse que la codéine.

*Premiers effets.* — L'action hypnotique se présente plus vite pour l'héroïne que pour la morphine et la codéine. DRESER injecte à des grenouilles des solutions aqueuses à molécules égales de morphine, de codéine et d'héroïne. Il constate que lorsqu'une solution de 0,005 gr. de morphine et 0,0056 gr. de phosphate de codéine ne donnaient aucun effet, 0,0049 d'héroïne, avait une action hypnotique; un quart d'heure après l'injection, la grenouille qu'on couchait sur le dos, resta couchée pendant une paire de secondes, puis elle se releva sans secours. Des doses doubles de morphine et de codéine n'ont pas donné cet effet; 40 minutes après une injection de 0,0098 gr. d'héroïne, la grenouille resta un temps assez long (5 minutes) sur le dos; la respiration était ralentie, et les respirations se montraient par groupes, entrecoupées par des pauses. Chose curieuse, l'effet est aussi très net chez les poissons.

DRESER fait nager trois groupes de poissons dans trois solutions différentes. L'un bocal contient une solution de 0,10 gr. de morphine dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau; le second bocal contient 0,10 gr. d'héroïne dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau et l'autre 0,42 gr. de phosphate de codéine en 100 cm<sup>3</sup> d'eau.

Le poisson dans la solution de codéine est le plus turbulent, celui dans la morphine est un peu agité alors que celui dans l'héroïne nage sans manifester aucun trouble. Après 60 minutes de séjour dans la solution



d'héroïne, le poisson flotte faiblement endormi, avec les nageoires au dessus de l'eau, accolés aux parois du vase; ce que les deux autres poissons ne parvenaient pas à faire.

Après trois heures de séjour, le poisson de la codéine était mort, les deux autres vivaient encore et, transportés dans l'eau fraîche, ils se remirent bientôt.

*Influence sur la respiration.* — Les mouvements des branchies du poisson à l'héroïne montrent nettement le ralentissement de la respiration de cet animal (DRESER).

Chez le lapin, il suffit de  $1/100$  de la dose mortelle d'héroïne (1 mgr.) pour ralentir les mouvements respiratoires avec accroissement de la durée de l'inspiration, et par suite augmentation de l'air introduit à chaque mouvement respiratoire, sans que pour cela l'excitabilité du centre respiratoire soit diminuée (DRESER).

LEWARDOWSKY, expérimentant sur des lapins, met hors de doute, que l'héroïne diminue d'une manière spécifique l'excitabilité du centre respiratoire.

Dans les expériences de IMPENS, la respiration tombe d'ordinaire à la  $1/2$  du volume normal, après une injection de petites doses (environ 0,05 mgr. par kilo) ou des doses considérables (dose maximale).

Aucun des corps sur lesquels IMPENS expérimente (morphine, codéine, péronine, dionine et héroïne) n'a donné dans ce sens des résultats aussi marqués que l'héroïne.

SANTESSON soutient que l'héroïne a faibles doses (0,3, 0,5, 0,7 mgr. par kilo) chez le lapin, n'augmente pas d'une manière constante le volume d'un mouvement respiratoire pris isolément.

Il donne même des expériences où il montre que l'injection sous-cutanée de 1,4 mgr. d'héroïne par kilo de lapin, fait diminuer la fréquence respiratoire de 67, 72 à 10, sans approfondir le mouvement respiratoire individuel.

Ce qui n'est pas contesté, et cela me paraît le plus important, dit plus loin SANTESSON, c'est la diminution du volume respiratoire en une minute.

DRESER injecte 0,001 gr. d'héroïne chez un lapin de 800 gr. et voit la respiration de 110-106 tomber à 54. Quarante-huit minutes après l'injection, chaque mouvement respiratoire est caractérisé par une durée plus longue de l'inspiration. DRESER est d'accord avec SANTESSON et IMPENS et d'autres, en ce qui regarde la diminution notable du volume respiratoire en une minute. Ainsi il tombe de  $675 \text{ ccm}^3$  à  $336 \text{ cm}^3$ , vingt-cinq minutes après l'injection, de 0,001 gr. d'héroïne à des lapins de 2 à 3 kilos. Mais il combat l'opinion de SANTESSON pour ce qui regarde le volume individuel d'un mouvement respiratoire. Contrairement à

SANTESSON, DRESER admet que le volume respiratoire d'un mouvement respiratoire augmente de 5 cm<sup>3</sup> à 14 cm<sup>3</sup> dans la même expérience.

*Chez l'homme.* — Plusieurs cliniciens ont observé le ralentissement de la respiration chez des malades, auxquels ils avaient administré de l'héroïne (PALESEO, GUERADEL, GUNADEL, GUINARD et d'autres).

GUINARD ajoute que les inspirations longues et soutenues sont suivies d'une expiration brève et rapide. MANQUAT a administré l'héroïne à deux malades et a noté une diminution très marquée du nombre de respirations et un accroissement de la durée de l'inspiration. Le Dr WINTERNITZ donne cette expérience de l'héroïne sur l'homme. Un individu expire normalement 5793<sup>3</sup> d'air en une minute avec une fréquence de 16 à 17 respirations. Quarante-cinq minutes après l'injection sous-cutanée, de 0,007 gr. d'héroïne, le volume respiratoire est de 4576 ccm<sup>3</sup> et la fréquence respiratoire de 12 à 13. Cette expérience montre que l'injection sous-cutanée de 7 mgr. d'héroïne diminue la grandeur respiratoire par minute de 1 litre environ et la fréquence de 5 à 6 mouvements respiratoires.

Et le volume d'air de chaque mouvement respiratoire, qui avant l'héroïne était de 351 ccm<sup>3</sup>, est de 365 ccm<sup>3</sup> après cette injection. Nous avons donc ici un médicament dont l'action sur la respiration a frappé d'emblée l'attention. Le ralentissement graduel de la respiration ne fait pas de doute. La diminution de l'air expiré par minute aussi est évidente.

On n'est pas d'accord pour reconnaître toujours une augmentation de la profondeur respiratoire des inspirations isolées. La plupart des auteurs ont constaté une augmentation de ce volume (DRESER, WINTERNITZ, contra SANTESSON). Le type respiratoire de l'héroïne est donc à peu près défini.

#### Recherches personnelles.

L'intérêt de cette étude est de mettre ce médicament en comparaison avec d'autres, pour voir s'il imprime une allure spéciale à la respiration, ou si son type respiratoire n'est que l'exagération de divers autres.

#### I. VARIATIONS INTRA-THORACIQUES.

Il y a trois remarques préalables à faire avant de parcourir nos résultats.

1<sup>o</sup> Nous avons pratiqué l'injection d'héroïne par voie sous-cutanée, préférant ne pas courir inutilement les risques de troubles incidents, que peuvent entraîner toutes les injections intra-veineuses. Mais l'effet d'une injection sous-cutanée se fait parfois attendre, aussi des expériences préalables doivent nous démontrer quel est l'intervalle opportun qu'il convient de laisser entre l'injection et le moment d'observation. Des expériences nous ont ainsi appris, que pour les diverses doses injectées,

on peut considérer les effets obtenus après 6, 8 ou 10 minutes comme typiques. Les résultats notés quelques minutes plus tard sont parfois un peu plus intenses, mais la nature des modifications est à peine quantitative.

2° L'héroïne, chez le lapin, provoque une certaine instabilité de la tension sanguine; instabilité très rare chez les animaux normaux et chez les intoxiqués d'autres poisons. Cela dépend peut-être d'un reste d'effet directement convulsifiant; peut-être de l'état partiellement asphyxique: en fait cela nous importe peu. A travers les ondulations de la courbe circulatoire, nous cherchons seulement à lire les variations intrathoraciques respiratoires, tout en constatant l'existence d'une circulation plus ou moins satisfaisante. La tension circulatoire est instable et réagit vivement aux moindres influences. Ainsi l'asphyxie directe (mettant le doigt sur la canule) et les compressions de l'abdomen donnent une réaction presque immédiate qui persiste assez longtemps après la suppression de la cause.

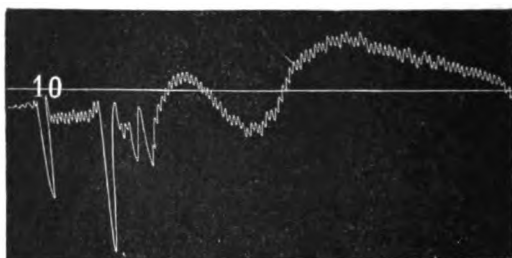
3° L'animal en expérience présentait un tracé carotidien marquant nettement la respiration avant toute intoxication. C'était sans doute une allure respiratoire prise par l'animal, à cause d'une gêne ou d'une douleur périphérique; pourtant on avait beau attendre, les ondulations ne disparaissaient pas. C'était d'autant moins important que l'animal ne présentait aucune anomalie de fréquence ou de profondeur respiratoire et que l'héroïne même comme médicament asphyxique ne présente qu'une marche progressive dans ses phénomènes.

Ces remarques faites, nous voyons dans les graphiques sous-jacents, que l'héroïne calme l'excitation respiratoire. Le ralentissement commence très tôt, s'accroît vivement vers la dose 0,05 gr. (fig. 7), au point de rendre la courbe tout à fait exceptionnelle et à partir de ce moment-là même, le phénomène ne fait que s'accroître pour aboutir à une respiration comme on n'en trouve pour aucun poison, sauf la morphine aux doses extrêmes. Or ici remarquons que nous n'avons pas donné de dose mortelle; plusieurs heures après l'expérience, l'animal était revenu.



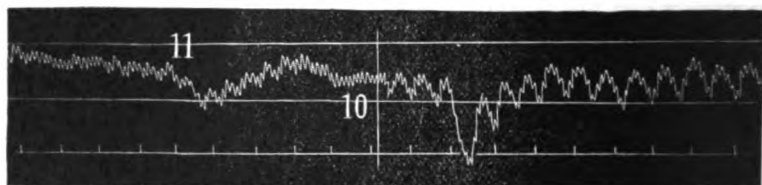
R. = 60 par minute.

Fig. 3. — Graphique I : Animal normal, poids 2 k. 500 gr.



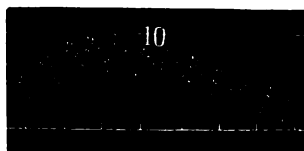
R = 54 par minute.

Fig. 4. — Graphique II : Cinq minutes après l'injection de 0,01 gr. d'héroïne par kilogr. de lapin. Nous injectons une solution de chlorhydrate d'héroïne à 10 %.



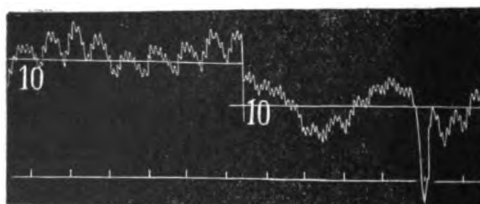
R. = 54

Fig. 5-6 — Graphique III : Treize minutes après l'injection de 0,01 gr. par kilogr. à gauche l'animal respire librement, à droite il respire à travers l'appareil.



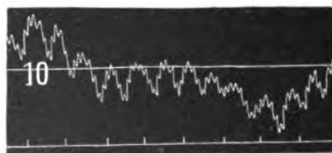
R. = 54.

Fig. 7. — Graphique IV : Immédiatement après l'injection de 0,025 grammes d'héroïne par kilo, l'animal respirait librement.



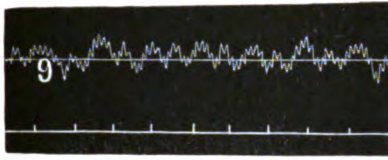
R. = 51.

Fig. 8. — Graphique V : Cinq minutes après la même dose à l'appareil à gauche et l'animal respirant librement à droite.



R. = 42.

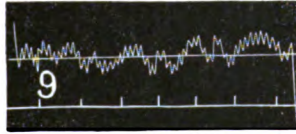
Fig. 9. — Graphique VI : Dix minutes après la même dose, l'animal respire avec tout l'appareil.



R. = 39.

Fig. 10. — Graphique VII : Sept minutes après l'injection de 0,05 gr. d'héroïne par kilo de lapin.

A partir de ce moment le ralentissement de la respiration devient exceptionnel et typique : elle se marque vivement dans l'ondulation circulaire, chacune des descentes que nous constatons dans les tracés ci-dessus correspondent à une inspiration.



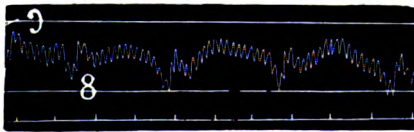
R. = 22.

Fig. 11. — Graphique VIII : Quinze minutes après la même dose.



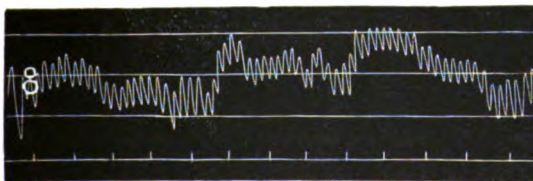
R. = 16.

Fig. 12. — Graphique IX : Quatre minutes après l'injection de 0,10 gr. d'héroïne par kilo de lapin.



R. = 12.

Fig. 13. — Graphique X : Huit minutes après l'injection de la même dose.



R. = 8.

Fig. 14. — Graphique XI : Quinze minutes après la même injection.

Comme on le voit dans ces courbes, la circulation et la respiration se comportent d'une façon uniforme et spéciale. Pour la circulation, après quelques ondulations dont la cause nous échappe, la tension descend graduellement sans atteindre les limites dangereuses, alors que la respiration est très ralentie. L'animal à ce moment sommeille et semble ne se réveiller momentanément qu'à chaque respiration. La marche de la tension sanguine ressemble assez bien à celle de la tension du sommeil chloralique, aussi n'est-elle peut-être en partie due qu'à l'influence du sommeil même.

Le pouls ralentit graduellement, mais ce ralentissement n'atteint pas, de loin, celui de la respiration. Les rapports sont les suivants :

	Pouls.	Respiration.
Normal . . . . .	300	60
Après injection de 0,02 centigr. .	250	45
" " " 0,05 " .	250	43
" " " 0,10 " .	220	22
" " " 0,20 " .	210	7

La respiration de l'héroïne ne se caractérise pas seulement par le ralentissement, mais quand elle est fortement ralentie, elle présente un rythme remarquable. L'inspiration est prolongée et l'expiration est brève. Les respirations sont séparées par une pause parfois 4 et 5 fois plus longue que la durée de l'inspiration et de l'expiration prises ensemble.

## II. RYTHME RESPIRATOIRE.

L'animal (de plus haut) respire :

Normalement 60 fois à la minute.

Après injection de  $\frac{3}{10}$  de  $\text{cm}^3$  d'héroïne à 10 % 45 fois à la minute.

Après injection de  $\frac{5}{10}$  de  $\text{cm}^3$  d'héroïne " 42 " "

Après injection de 1  $\text{cm}^3$  d'héroïne " 22-24 " "

4 minutes après injection de 2  $\text{cm}^3$  d'héroïne 16 fois à la minute.

15 " " de 2  $\text{cm}^3$  " 8-9 " "

Un second lapin de 900 gr. avec le masque en caoutchouc respire :

Normalement 70-72 fois à la minute.

Après injection de  $\frac{1}{10}$  de  $\text{cm}^3$  d'héroïne à 10 % 54-52 fois à la minute.

Après injection de 0,5 " " " 28-30 " "

Après injection de 0,75 " " " 20-22 " "

## III. PROFONDEUR RESPIRATOIRE.

Le premier lapin vide le tube de 300 cm<sup>3</sup>.

Normalement en 18-19-18 respirations.

Après injection de 2/10 cm<sup>3</sup> en 16-15-16 respirations.

Après injection de 5/10 » en 12-13-12 »

Après injection de 1 » en 12-12 1/2-12 »

5 minutes après injection de 2 cm<sup>3</sup> en 11-11 1/2-11 respirations.

15 » » de 2 cm<sup>3</sup> en 10 1/2-10-10 »

Le second lapin vide le tube de 200 cm<sup>3</sup>.

Normalement en 18-18-19 respirations.

Après injection de 1/10 cm<sup>3</sup> d'héroïne en 15-14-15 respirations.

Après injection de 0,5 » en 13-13 1/2-13 »

Après injection de 0,75 » en 12-12 1/2-12 »

*Volume d'air expiré en une minute.*

Le premier lapin expire :

	Par minute.	Par respiration.
Normalement . . . . .	1000 cm <sup>3</sup>	16,6
Après injection de 2/10 de cm <sup>3</sup> . . .	843 »	18,7
» » » 5/10 » . . . . .	700 »	26,1
» » » 1 » . . . . .	575 »	26,1
5 m. apr. » » 2 » . . . . .	417 »	26,1
15 » » » 2 » . . . . .	255 »	32

Le second lapin expire :

Normalement . . . . .	777 cm <sup>3</sup>	11,1
Après injection de 1/10 cm <sup>3</sup> . . . . .	720 »	13,3
» » de 0,5 » . . . . .	430 »	15,3
» » de 0,75 » . . . . .	303 »	16,6

CONCLUSION. — a/ La pression sanguine n'est pas fortement influencée par les hautes doses d'héroïne, elle ne baisse que d'environ 15 à 20 mm. de mercure.

b/ Le pouls ralentit notablement de 300 à 250 et moins.

c/ Comme SANTESSON, IMPENS, DRESER, WINTERNITZ, etc., nous constatons un ralentissement notable de la respiration, et une diminution de volume d'air expiré par minute, au cours des injections de chlorhydrate d'héroïne.

d/ Contrairement à SANTESSON, nous constatons l'approfondissement de plus en plus marqué d'une respiration de plus en plus marquée au fur et à mesure qu'avance l'intoxication. Nous sommes en ceci parfaitement d'accord avec DRESER.

e/ Comme GUINARD, nous remarquons un prolongement de l'inspiration et une expiration brève.

f/ Les pauses entre la respiration sont quelquefois si longues, que l'animal semble s'endormir entre deux respirations.

Tableau synoptique.

Chlorhydrate d'héroïne par kilogr.	Volume de 10 R.	Fréquence respiratoire à la min.	Volume par minute.
<b>Injections sous-cutanées.</b>			
1 <sup>o</sup> Lapin normal. . . . .	166 cm <sup>3</sup>	60	1000 cm <sup>3</sup>
0,1 cm <sup>3</sup> . . . . .	187 "	45	843 "
0,20 " . . . . .	188 "	42	700 "
0,5 " . . . . .	261 "	22-24	575 "
5 min. après 0,1 cm <sup>3</sup> . . . . .	261 "	16	417 "
15 " " 0,1 " . . . . .	320 "	8-9	255 "
→	—	—	—
2 <sup>o</sup> Lapin normal. . . . .	110 "	70-72	777 "
0,1 cm <sup>3</sup> . . . . .	133 "	54-52	720 "
0,05 " . . . . .	153 "	28-38	430 "
0,074 " . . . . .	166 "	20-22	333 "

Nous pouvons nettement schématiser la respiration dans cette intoxication de la manière suivante :

Respiration normale



Après injection sous-cutanée de 0,10 gram. d'héroïne par kilo de lapin.





## Alcool Ethylique.

L'alcool a été l'objet d'un grand nombre d'expériences. La place importante que ce médicament occupe dans la thérapeutique, la facilité avec laquelle il peut être de la manière la plus variée administrer à des animaux, et les formes agréables sous lesquelles l'homme peut prendre ce corps, expliquent suffisamment le grand nombre d'expériences tant sur les animaux que sur l'homme que la littérature contient.

### Historique.

**TOXICITÉ.** — Une dose de 4,7 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'alcool à 20 % en injection intra-veineuse, tue un kilogramme de matière vivante; en injection sous-cutanée, 8 cm<sup>3</sup> sont nécessaires (BOUCHARD).

DUJARDIN-BAUMETZ et AUDIGÉ donnent des chiffres peu différents; pour eux, la dose moyenne toxique d'alcool éthylique étendue d'eau et opérant par voie intra-vasculaire est de 7 gr. 75; mais, disent-ils, quand l'alcool est employé pur, la dose toxique limite doit être légèrement plus élevée; sans doute parce que l'alcool pur s'oppose à l'absorption.

JOFFROY et SERVEAUX ont lentement injecté le liquide à la t<sup>e</sup> de l'animal et sont arrivés à la conclusion, que la valeur de l'équivalent toxique vrai, de l'alcool éthylique du commerce par voie intra-veineuse est de 7 cc. 95 pour le chien, et 7,75 chez le lapin, soit en poids 6,36 gr. (chien) et 6,20 gr. (lapin).

L'alcool éthylique chimiquement pur, donne 8 cc. 65 (6 gram. 92) pour le chien et 8 cc. 15 (6 gram. 52) pour le lapin. La toxicité des alcools chimiquement purs est moindre, que celle de l'alcool du commerce regardé comme pur (JOFFROY et SERVEAUX).

L'alcool chimiquement pur est moins toxique, que l'équivalent alcoolique de toutes les productions alcooliques commerciales ou naturelles : eau de vie, vins rouges et blancs, etc. (DAREMBERG).

Dans des expériences récentes de J. J. VANDEVELDE, la toxicité des alcools, est étudiée suivant une nouvelle méthode. Cette méthode est basée sur divers principes que l'auteur expose. Il conclut que « les alcools monoatoniques, y compris l'alcool méthylique ont un pouvoir toxique, qui augmente avec le poids moléculaire ».

HERMANN, trouvant que des animaux, intoxiqués par l'alcool, tenus à une t<sup>e</sup> moyenne vivaient plus longtemps que d'autres maintenus à la t<sup>e</sup> ambiante, conclut chez les premiers à une plus rapide élimination d'alcool par les poumons et par la peau.

HESE et LUCHSINGER constatèrent les mêmes faits que HERMANN, mais il y ajoutent que ces expériences sont seulement vraies pour des animaux

tenus à t° moyenne; les animaux tenus chauds, meurent plus vite que ceux à la t° ordinaire.

BINZ a considéré l'élimination des alcools par les poumons comme très faible, et son assistant BODLÄNDER l'a trouvée au maximum de 4 %.

HESSE, qui en réchauffant les animaux les met en de meilleures conditions d'éliminer les alcools, conclut à la faible élimination de l'alcool par l'organisme, vu que ces animaux meurent plus vite.

Il prend deux lapins de même âge et leur injecte une même dose de 0,02 gr. d'alcool sous la peau; il continue cette injection de 1/4 en 1/4 d'heure. Il met un lapin à la t° de 40°, il laisse l'autre à la t° ordinaire. Celui à 40° meurt 4 h. 20 après la première injection avec une t° de 39°8 et après avoir reçu 0,36 gram. d'alcool. Le second lapin a reçu la même quantité et 4 h. 20 après l'injection sa t° est de 31°5. On le met dans une chambre de chauffé à 39°2, l'animal respire bien et survit.

INTOXICATION. — D'après STOKVIS et ZEEHUISEN, l'image de l'intoxication par l'injection intraveineuse d'alcool éthylique, se caractérise constamment par :

- 1° un abaissement de la t°;
- 2° une diminution des réflexes;
- 3° une accélération suivie de ralentissement des mouvements respiratoires;
- 4° des phénomènes variables du côté de la circulation.

D'autre part l'action résorptive de l'alcool se caractérise par une dépression du centre respiratoire, une diminution notable de la fréquence et une plus grande profondeur des respirations (STOKVIS).

Dans l'intoxication aiguë par l'alcool on distingue deux stades, un stade d'excitation de peu de durée, et un stade beaucoup plus long, d'après la dose d'alcool, de dépression.

D'après SCHMIEDEBERG, le stade d'excitation, ne doit pas être regardé comme un véritable stade d'intoxication; il considère ce symptôme manifeste, comme un commencement de la paralysie du cerveau.

BAER introduit une solution alcoolique dans l'estomac de lapins au moyen d'une sonde stomacale. Il constate l'existence de trois stades dans l'intoxication par l'alcool; un stade léger qu'il obtient avec des doses d'alcool éthylique de 2,5 jusque 4,1 gr. par kilo.

Il est caractérisé par des symptômes de paralysie une diminution faible de la sensibilité, une augmentation légère de fréquence de la respiration et du pouls, et une différence peu notable de la t°.

b/ Le stade moyen est obtenu après introduction dans l'estomac de 4,45 gr. à 6,15 gr. d'alcool éthylique.

Il se distingue par un très court stade d'excitation, puis quelques

phénomènes incertains auxquels fait suite une paralysie des extrémités, se montrant 5 minutes et au plus tard 10 minutes après l'introduction d'alcool.

Quinze minutes après, l'animal se laisse renverser et rouler de tous côtés; sa sensibilité est abolie, la fréquence respiratoire est diminuée et la  $t^o$  a baissée.

*c/* Les symptômes du 3<sup>o</sup> stade se résument dans la disparition de tout symptôme d'excitation.

Quelques minutes après l'introduction d'alcool se manifeste aux extrémités une parésie qui se communique bien vite à tout le corps. La sensibilité et les réflexes deviennent faibles et sont rapidement abolis. La respiration ralentit fortement, la  $t^o$  baisse dans de grandes proportions et la mort s'ensuit par paralysie du centre respiratoire. Ce stade s'obtient par des doses de 7,44 gr. d'alcool éthylique par kilo.

Les expériences concordantes de FREY, DESTRÉE, TAVERNARI, SCHEFFER, montrent que l'alcool (ou les boissons alcooliques) prises en quantités modérées, mettent la fibre musculaire non fatiguée, mais surtout la fatiguée en état de fournir un travail plus considérable. Cette action se montre presque immédiatement après la prise de l'alcool, elle disparaît rapidement et est remplacée par une diminution notable de l'effort utile.

#### Influence de l'alcool sur la circulation.

Voici quelques données sur cette question, qui ne touche qu'accessoirement à notre étude.

1<sup>o</sup> *Chez les animaux.* — Les petites doses d'alcool n'ont chez l'homme, le chien ou le chat aucune influence appréciable sur l'activité cardiaque (NOTHNAGEL et ROSSBACH, MANQUAT).

Dans l'ivresse, les battements cardiaques augmentent de force et de nombre, la tension sanguine est accrue (MANQUAT, GUTNIKOW).

Sous l'influence de doses trop considérables, la fréquence du cœur diminue, la pression sanguine s'abaisse (NOTHNAGEL et ROSSBACH, MANQUAT).

Ces phénomènes seraient dus, d'une part à l'excitation vive des nerfs de l'estomac (pneumogastrique abdominal); d'autre part, à une action directe sur les appareils nerveux du cœur, ainsi que sur le centre pneumogastrique du cerveau: l'on voit en effet, chez les animaux alcoolisés, les contractions cardiaques et la pression sanguine se relever quand on sectionne le pneumogastrique au niveau du cou. Une action dilatatrice produite directement sur les vaisseaux par la paralysie de leurs muscles, peut être la cause de l'hypéremie p. ex. de l'estomac. Du reste on trouve tous les vaisseaux périphériques fortement dilatés, lorsque l'affai-

blissement de la force cardiaque est devenue à la fin, tout à fait extrême (NOTHNAGEL et ROSSBACH).

L'action résorptive de l'alcool sur le cœur et la circulation est manifeste à haute dose, et se traduit par un ralentissement du pouls, un abaissement de la pression et un affaiblissement de la circulation (GUTNIKOW).

HEMMETER, BOCK et BOECKE, expérimentant sur des cœurs isolés de grenouilles, trouvent que les faibles doses d'alcool (0,15 gr. pour 0,45 cm<sup>3</sup> de sang d'après DRESER) n'ont pas d'action manifeste sur le système musculaire du cœur; mais qu'aux fortes doses, l'action paralysante se fait nettement sentir. Si l'on dépasse une certaine concentration, les manifestations cardiaques se traduisent par une moindre durée de la systole et une prolongation de la diastole cardiaque (BOCK, BOECKE, HEMMETER).

DIEBALLA conclut de même que l'effet direct de l'alcool peut être seul considéré comme paralysant, cette paralysie se traduit le mieux par une diminution de la grandeur du pouls, et une dépression de la diastole.

Un cœur isolé de grenouille dont les contractions sont arrêtées par suite du passage d'une solution trop concentrée d'alcool (DIEBALLA) ou par son séjour pendant 20 minutes dans de l'alcool absolu à 90° (HEUBEL), se remet rapidement (24 minutes après, d'après HEUBEL) à battre, après qu'on y a fait repasser une solution normale (DIEBALLA, HEUBEL). Ces contractions persistent longtemps encore, après leur réapparition sous le passage de la solution normale (HEUBEL).

Le professeur NOVI, a déterminé comment se comporte l'oxygène mobile dans le sang du chiens intoxiqués par l'alcool.

Cette oxygène mobile qui est diminuée une heure après l'administration d'alcool, augmente de 1 à 6 heures après l'injection.

2° *Chez l'homme.* PARKES et WOLLOWICZ, trouvent chez un homme sain de 28 ans, une fréquence de pouls de 73,5 à la minute.

Cette moyenne est établie sur 10 jours, pendant lesquels l'individu s'abstient de son litre ou 2 1/2 litres de bière par jour.

Pendant 10 autres jours, il donne à l'homme 220 cm<sup>3</sup> de vin par portion de 28 cm<sup>3</sup>. Le pouls bat alors en moyenne 88,5 fois à la minute.

Après cessation de l'administration du vin, il faut quelques jours avant que le pouls ne revienne à sa fréquence normale.

Puis il donne à l'individu pendant une autre période, 340 cm<sup>3</sup> de cognac par jour en prises de 48 cm<sup>3</sup>. Le pouls monte à 91,4 à la minute. Ces expériences plusieurs fois répétées ont constamment donné le même résultat.

Les expériences de WEISSENFELD rapportées plus loin indiquent de fortes hausses de la tension sanguine pour des doses 75 cm<sup>3</sup> de vin. Les soigneuses expériences récentes de KOCHMANN sur l'homme montrent que certaines doses d'alcool peuvent augmenter la tension modérément.

**Influence de l'alcool sur la respiration.**

a/ *Chez les animaux.* ALBERTINA et LUSANA, chez le chien, BINZ chez divers animaux à sang chaud, ont constaté l'augmentation de la capacité respiratoire après des doses moyennes d'alcool.

HEINZ injecte à des lapins de 2220 grammes, 2,5 cm<sup>3</sup> d'alcool sous la peau, et la capacité respiratoire qui était de 175 cm<sup>3</sup> en moyenne avant l'injection, monte à 204 cm<sup>3</sup> après l'injection. Ces animaux ne manifestaient aucun trouble moteur.

WILMANS dans une série d'expériences sur des animaux, chez lesquels il introduit l'alcool par voie intra-veineuse, au moyen d'une seringue de PRAVAZ et d'après le procédé de l'anglais BURDON-SANDERSON, constate l'augmentation du volume respiratoire, allant de 1690 cm<sup>3</sup> à 1710 cm<sup>3</sup>.

SINGER trouve constamment une augmentation notable du volume de la respiration par minute, mais aussi de chaque respiration, prises isolément.

Il injecte à un lapin 2,5 gr. d'alcool à la t<sup>re</sup> du sang. Après 13 minutes l'augmentation du volume de la respiration pendant 30 secondes est du normal 400 cm<sup>3</sup> à 510; et chaque respiration qui normalement valait 27,5 cm<sup>3</sup> vaut maintenant 28,8 cm<sup>3</sup>.

b/ *Chez l'homme.* ZUNTZ a trouvé que de petites doses d'alcool augmentent la capacité respiratoire chez l'homme normal d'environ 9 % en moyenne.

WEISSENFELD fait une série d'expériences sur sa propre personne. Il est âgé de 23 ans, pèse 83 kilo, est fort, en bonne santé et habitué à une faible consommation d'alcool. Il fait ces expériences avec un dispositif spécial, le matin à 8 heures, couché commodément sur un bon matelas, la tête relevée et l'embouchure de l'appareil entre les dents et les lèvres.

Il emploie comme alcool un bon vin vieux de 30 ans, de très bon arôme et agréablement corsé; sa contenance en alcool est de 13,7 % de son poids. Il conclut :

a/ Que la prise de bonnes doses d'alcool (75 cm<sup>3</sup> de vin augmente le volume respiratoire de 3,60 l. à 5,30 l.).

b/ Que le volume est encore augmenté alors que le sommeil survient pendant l'intoxication alcoolique.

c/ Que de bonnes doses de vin (75 cm<sup>3</sup>) augmentent la tension sanguine de 140 à 190 mm. de mercure (manomètre de BASCH).

WENDELSTADT expérimentant sur l'homme en arrive à la conclusion que de bonnes doses d'alcool, font augmenter le volume respiratoire dans la plupart des cas, chez des personnes non fatiguées. Elles augmentent en tout cas, le volume respiratoire chez des personnes fatiguées.

Ainsi un homme de 16 ans, convalescent et non habitué à l'alcool,

voit son pourcentage respiratoire augmenter de 3,00 (normal) à 3,73 après la prise de 4,25 gram. d'alcool.

D'après LOEWY, de faibles doses d'alcool absolu (35 à 40 cm<sup>5</sup>) ont chez les hommes laissé les courbes respiratoires normales presque pures.

Chez l'un des deux, habitué à l'alcool, des doses de 60 cm<sup>5</sup> ont donné le même effet.

Tous les auteurs sont donc d'accord sur l'augmentation du volume respiratoire (BINZ, HEINZ, ALBERTINI, ZUNTZ, WEISSENFELD, WILMANS, WENDELSTADT, SINGER, JACQUET et v. D. MÜHLEN).

La question se pose : à quoi attribuer cet effet ?

Est-ce comme le prétend JACQUET, un simple reflexe qui est apporté au centre respiratoire par les fibres périphériques du n. vague et de la partie sensorielle du glosso-pharyngien. L'école de BINZ le nie. En effet, après injection dans le sang d'une faible quantité d'alcool, en évitant toute excitation périphérique sensible, les phénomènes se représentent avec la même intensité.

Le centre respiratoire est influencé directement par l'alcool. L'alcool est un excitant de la respiration. Mais, si cette augmentation du volume respiratoire est l'effet d'une stimulation, pourquoi persiste-elle (STOKVIS) alors que l'alcool ou les boissons alcooliques ont amené l'homme ou la bête dans une narcose profonde (SINGER, WEISSEN) alors même qu'on approche de la terminaison fatale comme l'a démontré SINGER ?

Cet approfondissement de la respiration n'est pas le résultat d'une stimulation du centre, mais est la conséquence d'une plus grande oxydation, dès la circulation d'alcool dans le sang (STOKVIS).

Des expériences de SINGER, il ressort que le plus grand emploi de CO<sup>2</sup>, coïncide avec une respiration plus profonde. Dès que l'animal dort, la consommation d'acide carbonique et l'approfondissement de la respiration diminuent.

Les opinions semblent devoir être conciliées, car l'augmentation du volume respiratoire, après l'absorption d'alcool est dû à un processus compliqué, dû en partie à un pur reflexe parce que toutes les excitations sur toute l'étendue des corps augmentent l'échange organique et est le résultat aussi de la destruction de l'alcool dans le sang.

En résumé, le volume respiratoire par minute aussi bien chez les animaux que chez l'homme augmente après administration d'alcool (BINZ, HEINZ, WEISSENFELD, WILMANS et d'autres) le volume de chaque respiration individuelle augmente également (SINGER).

#### Recherches personnelles.

Il semble donc, après la lecture de cette historique, que le type respiratoire de l'intoxication par l'alcool est nettement déterminé.

Aussi n'avions-nous entrepris les expériences suivantes que tentés par la facilité de l'introduction du médicament et pour mettre nos résultats en regard de ceux obtenus par l'injection d'autres substances.

L'exposé de nos expériences nous montre que le type respiratoire n'est pas aussi simple, que les expérimentateurs l'ont établi avant nous.

### I. VARIATIONS INTRATHORACIQUES.

Avant d'entreprendre l'exposé de nos expériences, il importe que nous fassions les remarques suivantes :

I. Nous avons l'une fois fait l'injection intra-veineuse du médicament en solution diluée dans de l'eau physiologique, cette solution contenait 1 % d'alcool à 90° et avait une tension cryoscopique de 94, supérieure donc de 38 à celle de l'eau physiologique et du sang.

Dans d'autres expériences nous avons fait l'injection d'alcool directement sous la peau.

En comparant ces expériences nous remarquons que nous avons obtenu des résultats semblables au point de vue de la respiration à des doses très différentes.

Si nous tenons compte d'une part de toxicité plus grande de l'alcool introduit par voie intra-veineuse que par voie sous-cutanée comme le démontrent DUJARDIN-BAUMETZ, AUDIGÉ, JOFFROY, SERVEAUX et d'autres.

Si d'autre part nous remarquons que l'absorption de l'alcool introduit sous la peau est moins rapide et peut être aussi moins complète, que l'absorption de l'alcool introduit directement dans les veines, la différence des doses donnant des résultats semblables s'explique facilement.

II. Les résultats que nous notons dans nos expériences sont inscrites au moment de la plus grande manifestation des phénomènes que nous observons. Nous avons ainsi remarqué, que dans les introductions par voie intra-veineuse d'alcool, le maximum des phénomènes d'intoxication se montrait environ 6 minutes après la fin de l'introduction.

Dans les injections sous-cutanées, nous avons souvent dû attendre plus longtemps, et nous notons même parfois des résultats très différents aux mêmes doses, suivant que nous observons l'animal à des moments différents après l'injection.

L'absorption plus tardive de l'alcool injecté sous la peau explique cette différence.

III. L'on pourrait aussi croire que l'introduction sous la peau d'alcool à 90°, excite fortement l'animal. Cette introduction doit être pour l'animal, comme l'analogie d'une forte brûlure sous-cutanée.

Nous devons dire que nous n'avons qu'à une seule dose (8 cm<sup>3</sup>) constaté un moment d'excitation de l'animal.

Le lapin criait pendant quelques instants, la respiration et le pouls s'accéléraient, mais bientôt, comme nous le notons, dans nos résultats, l'animal se calma et s'endormit.

Ces remarques faites, nous allons procéder à l'exposé de nos courbes.

L'on remarque aisément que le tracé respiratoire, qui n'existe pas dans la courbe normale, apparaît dès l'introduction de la plus minime quantité d'alcool dans la veine, il va en s'accroissant de plus en plus, au fur et à mesure que nous introduisons notre solution.

Dans le graphique 3, le tracé respiratoire avec et sans appareil est pour ainsi dire le même.



R. = 75.

Fig. 15. — Graphique I : Animal normal, poids 2 kil. 500.



R. = 78.

Fig. 16. — Graphique II : Après injection intraveineuse de 0,016 gr. d'alcool par kilo de lapin ou au correspondant de 1 gr. d'alcool à 90° chez l'homme. (1)

Sans appareil.



Avec appareil.



R. = 72.

Fig. 17.18. — Graphique III : Après introduction intra-veineuse de 0,048 gr. d'alcool à 90° par kilo de lapin, ou au correspondant de 3 gr. chez l'homme.

(1) Nous prenons comme terme de comparaison l'homme adulte d'un poids de 60 kilogrammes.





R. = 63.

Fig. 19. — Graphique IV : Après introduction intra-veineuse de 0,096 gr. d'alcool à 90° par kilo de lapin ou au correspondant de 6 gr. chez l'homme.

Dans ces courbes l'on voit que les troubles circulatoires n'apparaissent qu'aux doses 6 fois supérieures à celles qui modifient déjà manifestement la respiration.

La tension circulatoire ou pression cardiaque se maintient nettement jusqu'à la dose de 6 gram. ou après un moment d'anxiété circulatoire, la pression s'inscrit 1 cm. de mercure plus bas.

La respiration dans cette expérience, accélérée au début, ralentit au fur et à mesure que l'introduction d'alcool progresse.

Le pouls et la respiration suivent une marche uniforme comme le tableau suivant l'indique :

	Pouls.	Respiration.
Normal . . . . .	300	75
Au correspondant de 1 gr. . . . .	310	78
Au correspondant de 3 gr. . . . .	288	72
Au correspondant de 6 gr. . . . .	252	63

La respiration subit des modifications variables dans sa fréquence et son volume que nous détaillons dans le paragraphe suivant.

## II. RYTHME RESPIRATOIRE.

Nous comptons les mouvements respiratoires de l'animal, à plusieurs reprises différentes et nous prenons un chiffre moyen.

Notre premier animal pèse 2 kil. 500, c'est le même que plus haut.

Il respire normalement 75 fois à la minute.

Au correspondant de 1 gr. 77-78 fois à la minute.

»       »       3 gr. 72   »       »

»       »       6 gr. 63   »       »

»       »       9 gr. 54   »       »

Un second animal de 2 kilos auquel nous injections l'alcool directement sous la peau, respire :

Normalement 70 fois à la minute.

Après injection de 2 mm<sup>3</sup> d'alcool absolu 82 fois à la minute.

»	»	5	»	»	»	86	»	»
»	»	1	cm <sup>3</sup>	»	»	75	»	»
»	»	2	»	»	»	60	»	»
»	»	4	»	»	»	57-54	»	»
»	»	8	»	»	»	54-55	»	»

Un troisième lapin de 750 gr. respire :

Normalement 88-86 fois à la minute.

7 minutes après injection de 2 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu sous la peau, 55 fois à la minute.

12 minutes après cette injection, 55 fois à la minute.

III. PROFONDEUR RESPIROIRE.

Le premier animal vide le tube de 300 cm<sup>3</sup> :

Normalement en 22, 21, 20, 21 mouvements respiratoires.

Au correspondant de 1 gramme d'alcool en 20, 21, 20 mouvements respiratoires.

Au correspondant de 3 gr. d'alcool en 16, 18, 16 mouvements respiratoires.

»	»	6	»	»	»	13, 15, 13	»	»
»	»	9	»	»	»	16, 18, 16	»	»

Le second animal vide le tube de 200 cm<sup>3</sup> :

Normalement en 13-14 mouvements respiratoires.

Après injection de 2 mm<sup>3</sup> d'alcool absolu en 12, 12 1/2 mouvements respir.

»	»	5	»	»	»	12, 12 1/2, 12	»
»	»	1	cm <sup>3</sup>	»	»	8, 8 1/2, 8	»
»	»	2	»	»	»	7 1/2, 8, 7 1/2	»
»	»	4	»	»	»	14, 13, 14	»
»	»	8	»	»	»	13, 13 1/2, 14	»

Le troisième animal vide le tube de 200 cm<sup>3</sup> :

Normalement en 20, 20, 20 mouvements respiratoires.

12 minutes après injection de 2 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu en 24, 25, 24 mouvements respiratoires.

Le premier animal expire :

	Par minute.	Par respiration.
Normalement . . . . .	705 cm <sup>3</sup> .	9
Au correspondant de 1 gr. d'alcool . . . . .	770 "	10
Au correspondant de 2 gr. d'alcool . . . . .	900 "	12,4
Au correspondant de 6 gr. d'alcool . . . . .	960 "	15,2
Au correspondant de 9 gr. d'alcool . . . . .	900 "	16,6

Le second animal expire :

	Par minute.	Par respiration.
Normalement . . . . .	1076 cm <sup>3</sup> .	15,3
Après injection de 2 mm <sup>3</sup> . d'alcool absolu . . .	1366 "	16,6
Après injection de 5 " " . . .	1433 "	18
Après injection de 1 cm <sup>3</sup> . d'alcool absolu . . .	1850 "	24,6
Après injection de 2 " " . . .	1500 "	25
Après injection de 4 " " . . .	800 "	14,5
Après injection de 8 " " . . .	771 "	13

Cet animal qui a été trachéotomisé pour l'expérience ne dort que peu profondément après injection sous-cutanée de 8 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu. Nous le détachons et il ne présente qu'une marche titubante et se relève très facilement quand on le renverse.

Le troisième animal expire :

	Par minute.	Par respiration.
Normalement . . . . .	830 cm <sup>3</sup> .	10

Nous lui injectons 2 cm<sup>3</sup> d'alcool absolu sous la peau, l'animal n'est pas trachéotomisé; nous prenons son volume respiratoire au moyen du museau en caoutchouc décrit plus haut.

Sept minutes après l'injection, l'animal est replet, il se laisse renverser, sans se relever. Il ne sait plus marcher.

Douze minutes après l'injection il se laisse mettre le museau sans devoir l'attacher.

Il expire alors par minute 457 cm<sup>3</sup>, par respiration 8.3.

CONCLUSION : De ces diverses expériences, il résulte :

1/ que l'alcool en injection intra-veineuse est plus toxique que lorsqu'on l'injecte directement sous la peau.

En effet, l'injection intra-veineuse d'environ 24 centigrammes donne lieu aux mêmes manifestations que l'injection sous-cutanée de 1 cm<sup>3</sup>.

2/ qu'aux faibles doses, la respiration devient plus rapide; alors qu'elle ralentit aux doses plus élevées.

3/ que la respiration devient de plus en plus profonde jusqu'aux doses très fortes. A ces doses, la profondeur respiratoire va en diminuant.

4/ que le volume d'air expiré par minute, augmente aux doses

faibles et moyennes, pour diminuer ensuite et tomber en dessous du volume normal aux doses très fortes.

5/ que la capacité d'un mouvement respiratoire pris isolément, augmente jusqu'aux doses moyennes, pour diminuer ensuite et tomber aux doses très fortes en dessous de la normale.

**Tableau synoptique.**

Alcool par kilo d'animal.	Volume par 10 M. R.	Nombre de M. R. par minute.	Volume d'air expiré par minute.
<b>Injection intra-veineuse.</b>			
Normal . . . . .	60 cm <sup>3</sup>	75	705 cm <sup>3</sup>
1,6 centigr. . . . .	100 "	77 à 78	770 "
4,8 " . . . . .	124 "	72	900 "
9,6 " . . . . .	152 "	63	960 "
14,4 " . . . . .	166 "	54	900 "
<b>Injection sous-cutanée.</b>			
Normal . . . . .	153 "	70	1076 "
1 mm <sup>3</sup> . . . . .	166 "	82	1366 "
2 " . . . . .	180 "	86	1433 "
1/2 cm <sup>3</sup> . . . . .	246 "	75	1850 "
1 " . . . . .	250 "	60	1500 "
2 " . . . . .	145 "	57,54	800 "
4 " . . . . .	130 "	54,55	771 "

Le mode respiratoire par l'intoxication par l'alcool, qui d'après tous les auteurs se caractérise :

A/ par un stade d'accélération,

B/ suivi d'un stade de ralentissement,

ne parait plus aussi simple quand on examine le volume d'air expiré.

Il se traduit alors, comme le montre la figure schématique ci-contre, par le type suivant : (1)

Normal



Stade d'accélération :



(1) Ce schéma est fait d'après les données de l'expérience respiratoire sur le lapin n° 2.

Stade de ralentissement :

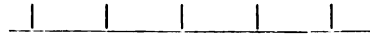
1<sup>er</sup> phase



2<sup>me</sup> phase



3<sup>me</sup> phase



1/ Un stade d'accélération de la respiration avec mouvement respiratoire un peu plus profond.

2/ Un stade de ralentissement de la respiration comprenant trois phases :

A/ Une première phase caractérisée par un ralentissement léger de la respiration avec mouvements respiratoires plus profonds et volume respiratoire par minute plus grand qu'au stade précédent.

B/ Une seconde phase où le ralentissement est plus considérable, où chaque mouvement respiratoire est plus profond qu'à la phase précédente mais le volume d'air expiré par minute est moindre qu'à la phase précédente, quoique ce volume soit encore notablement plus grand qu'à l'état normal; chaque mouvement respiratoire est plus superficiel que normalement et le volume d'air expiré par minute est beaucoup en dessous du volume expiré normalement par l'animal.

C/ Une 3<sup>me</sup> phase; le ralentissement ici est encore plus marqué, la respiration est beaucoup plus lente qu'à l'état normal; chaque mouvement respiratoire est plus superficiel que normalement, et le volume d'air expiré par minute est beaucoup en dessous du volume normal.

Tous ces phénomènes respiratoires sont bien plus marqués que les phénomènes circulatoires concomittants.

### Ether sulfurique.

Nous avons entrepris ces expériences sur l'éther sulfurique pour les mettre en regard de celles de l'alcool. L'éther sulfurique, tout comme l'alcool, est un excitant général de l'organisme et à ce point de vue il peut être comparé à ce corps, quoique son action excitante soit plus passagère.

#### Historique.

L'éther est le seul véritable concurrent de chloroforme comme anesthésiant général. Dès 1857 PEARSON et BEDDOES lui connaissaient cette propriété. En 1893-94, une lutte ardente eut lieu entre chloroformisateurs

et éthérisateurs; il semblait un moment, que les Américains et les Anglais, restés fidèles à l'éther, allaient avoir le dessus. Mais le chloroforme sortit vainqueur de la lutte. Plusieurs autorités chirurgicales, après maints essais de l'éther, firent retour au chloroforme (KAPPELLA, MIKULICZ KÖNIG, ROSSA).

Déjà avant son emploi comme anesthésiant, l'éther occupait une place importante dans la thérapeutique. Son action excitante, après administration à l'intérieur était bien connue. Et la préparation d'éther du pharmacien MARTMEIER, de Halle, connue sous le nom de panaceum vitrioli, faisait beaucoup de bruit au XVIII<sup>e</sup> siècle.

TOXICITÉ. — L'éther administré sous forme de vapeur, grâce à un pansement occlusif, ou inhalé d'une manière continue avec l'air inspiré (l'animal sous une cloche) ou injecté sous la peau en solution dans de l'huile d'olives, à des doses de huit, dix fois plus considérables que le chloroforme, n'a pas causé la mort d'aucun de nos lapins ou autres animaux. Étant administré en vapeur sous le pansement occlusif, il n'a déterminé aucune modification qualitative ou quantitative des urines; les animaux gardent leur physionomie habituelle et mangent comme à l'état normal (HEYMANS).

INTOXICATION. — Les intoxications par l'éther se caractérisent par deux phases nettement distinctes.

Dans la première phase un état de gaité et d'exhubérance prédomine, alors que dans la seconde phase, après consommation de grandes masses d'éther, de l'écume se montre à la bouche, et le soulé par l'éther tombe comme un cadavre en contractant ses muscles.

SCHLEICH fait remarquer que des animaux intoxiqués par des injections sous-cutanées d'éther, tombent tout à coup en opistotonos. La respiration de ces animaux est rapide et leurs pupilles sont dilatées au maximum.

L'injection sous-cutanée d'éther produit chez les animaux suivant la dose, soit de l'anesthésie, soit de l'urémie, soit de la stimulation.

Ainsi, chez un chien de 12 kilos, 40 à 75 grammes produisent l'anesthésie, 16 grammes l'urémie et 1 à 4 grammes ne provoquent que de la stimulation (M<sup>lle</sup> OCOUNKOFF).

L'absorption de l'éther est très rapide. M<sup>lle</sup> OCOUNKOFF et DUPUY ont pu constater l'odeur éthérée de l'haleine 10 à 13 minutes après une injection de 2 à 3 grammes.

La <sup>te</sup> augmente de 1 à 8/10 de degré (SINONIN, M<sup>lle</sup> OCOUNKOFF). DUPUY l'a vu s'élever chez un cholérique de 36°8 à 38°.

L'éthérisme chronique est fréquent chez les peuples d'Irlande (HART) et de Lithauwanie (COHN). Riches et pauvres s'y soulent avec l'éther.

La prostration est très faible pendant cette ivresse et permet, grâce à

sa fugacité, aux individus de se souler jusque 6 fois pendant un repas (STOKVIS). C'est ce que BELURE appelle éthéromanie. La guérison des éthéromanes ne peut s'obtenir que dans des sanatoriums.

#### **Influence de l'éther sur la circulation.**

Sous l'action de l'éther, les traitements du cœur augmentent de fréquence et d'énergie. Cette action est très rapide et se produit en quelques minutes (MANQUAT).

Un cœur isolé de grenouille est laissé pendant 6 minutes dans de l'éther pur, les ventricules deviennent rigides et les contractions cardiaques sont bientôt arrêtées. L'on passe alors à travers ce cœur une solution de sang défibriné dans de l'eau physiologique et 8 minutes après le début du passage, les contractions cardiaques réapparaissent, d'abord rares et faibles, elles deviennent ensuite de plus en plus fortes et régulières et après 30 minutes le cœur se contracte régulièrement et vigoureusement 20 fois à la minute. Les contractions persistent aussi longtemps que l'expérimentateur fait passer la solution (HEUBEL).

Dieballa expérimentant sur des cœurs isolés de grenouilles, arrive à ces conclusions :

A/ Des solutions d'éther à 0,25 % ne paraissent pas avoir d'influence sur le cœur.

B/ A des concentrations de 2,84 % c'est à dire 12 fois plus concentrée, la fréquence des pulsations diminue rapidement et après quelques minutes, le cœur s'arrête en diastole.

C/ Des solutions à concentration intermédiaire n'ont qu'une influence dépressive pour le cœur. Le cœur arrêté par l'action de l'éther se remet rapidement à battre, dès que l'on y fait passer des solutions normales.

La littérature ne renferme pas d'expériences directes sur la circulation, ni sur la respiration. Tout au plus les auteurs signalent-ils les modifications du pouls et de la respiration constatées au cours d'expériences qui tendaient à un autre but.

La grande vogue de ce médicament comme anesthésique général, et les discussions nombreuses qui ont surgi à ce propos, ont amené les observateurs à expérimenter l'éther sous ce point de vue.

#### **Recherches personnelles.**

Les expériences suivantes ont surtout pour but d'étudier les modalités respiratoires au cours de l'introduction de ce médicament par voie intra-veineuse et sous-cutanée.

### Variations intrathoraciques.

*Remarques préalables.* — 1° L'introduction de l'éther sulfurique, nous la faisons tantôt par voie intra-veineuse, tantôt nous employons la voie sous-cutanée.

Dans l'injection intra-veineuse, nous introduisons une solution d'éther sulfurique de 1 % dans de l'eau physiologique.

Les injections sous-cutanées sont faites avec l'éther sulfurique tel que le livre de commerce.

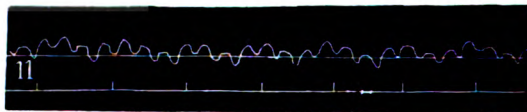
2° L'éther sulfurique par voie intra-veineuse est plus toxique que lorsqu'on l'introduit directement sous la peau, comme nous le faisons remarquer dans nos conclusions. Ces faits sont, comme nous l'avons dit à propos de l'alcool, probablement dus à l'absorption plus tardive et peut-être même aussi plus imparfaite de l'éther injecté sous la peau.

3° L'éther introduit sous la peau provoque des excitations locales douloureuses. Nous avons toujours soin de ne noter nos résultats qu'après disparition de cette excitation. Ceci nous amène naturellement à noter les résultats obtenus par l'injection sous-cutanée plus tardivement que lorsque nous pratiquons l'injection intra-veineuse.

Ce devait être d'ailleurs, toute excitation mise de côté, puisque nous sommes persuadés que l'absorption par la voie sous-cutanée est plus lente.

L'élimination de l'éther sulfurique par la respiration est très rapide (10 à 30 minutes) après l'injection. Aussi avons-nous bien surveillé nos animaux et noté à plusieurs reprises différentes les phénomènes circulatoires et respiratoires. Nous ne donnons cependant que les chiffres montrant le maximum des phénomènes, après chaque injection.

Passons à l'exposé de nos tracés.



R. = 60.

Fig. 20. — Graphique I : Lapin normal, poids 3 k. 250.



R. = 66.

Fig. 21. — Graphique II : Après injection intra-veineuse de 0,04 cm<sup>3</sup> d'éther sulfurique, soit le correspondant de 2 cm<sup>3</sup> pour l'homme.



L'influence respiratoire qui existait déjà nettement dans la courbe normale, devient plus profonde après l'injection d'éther sulfurique.

Les oscillations respiratoires sont plus profondes quand l'animal respire à l'appareil que lorsqu'il respire librement. Ces oscillations deviennent encore plus profondes dans le graphique suivant n° III.



R. = 54.

Fig. 22 — Graphique III : Au correspondant de 4 cm<sup>3</sup> d'éther sulfurique chez l'homme, soit 0,08 cm<sup>3</sup> par kilo de lapin.

Elles sont moins profondes après injection d'une dose plus élevée, graphique IV, et au correspondant de 8 cm<sup>3</sup> chez l'homme, le tracé respiratoire devient irrégulier.



R. = 75.

Fig. 23. — Graphique IV : Au correspondant de 6 cm<sup>3</sup> soit 0,12 par kilo de lapin.

Après cette injection, la pression sanguine baisse rapidement de 3 à 4 cm. jusque 70 et 60 mm. de mercure. Nous laissons l'animal respirer librement pendant quelques minutes, et nous voyons la tension remonter petit à petit et 6 minutes après l'injection elle est revenue à 100 mm. de mercure.

L'examen de ces tracés montre que la pression sanguine est assez sensible à l'injection intraveineuse d'éther sulfurique.

Aux faibles doses la pression monte d'un cm. baisse à l'injection suivante, et après une anxiété très grande au correspondant de 8 cm<sup>3</sup>, elle revient à 100 mm. de mercure, 1 cm. plus bas que la tension normale.

Le pouls subit une marche ascendante graduelle, ses rapports avec la respiration sont notés dans le tableau suivant :

	Pouls.	Respiration.
Normalement . . . . .	225	60
Au correspondant de 2 cm <sup>3</sup> . . . . .	250	64
" " " 4 " . . . . .	260	54
" " " 6 " . . . . .	265	72
" " " 8 " . . . . .	270	80

Dans cette expérience la respiration se montre légèrement accélérée.

Ce n'est pas l'unique modification que subit la respiration dans l'intoxication par l'éther; des expériences relatées plus loin nous permettront de mieux exposer les modalités respiratoires.

### I. — RYTHME RESPIRATOIRE.

Le 1<sup>er</sup> lapin de plus haut respire :

Normalement 60-58 fois à la minute.

Au correspondant de 2 cm<sup>3</sup> d'éther 66-64 fois à la minute.

»	»	4	»	»	54-52	»	»	»
»	»	6	»	»	72-75	»	»	»
»	»	8	»	»	78-80	»	»	»

Un deuxième lapin de 2 kilos est trachéotomisé. Nous injectons l'éther sulfurique à la t<sup>o</sup> ordinaire sous la peau avec une seringue de PRAVAZ.

L'animal respire :

Normalement 50-52 fois à la minute.

Après injection de 2/10 de seringue d'éther 66-66 fois à la minute.

»	»	5/10	»	»	72-73	»	»	»
---	---	------	---	---	-------	---	---	---

Après injection de 1 cm<sup>3</sup> d'éther 74-76 fois à la minute.

»	»	5	»	»	90-80	»	»	»
»	»	20	»	»	49-46	»	»	»

Les injections assez élevées sous la peau sont douloureuses, l'animal crie de temps à autre.

Un troisième lapin de 750 grammes n'est pas trachéotomisé, nous le faisons respirer au moyen du masque en caoutchouc. L'injection d'éther se pratique ici aussi par voie sous-cutanée.

L'animal respire :

Normalement 75-76 fois à la minute.

Après injection de 2 cm<sup>3</sup> d'éther 78-80 fois à la minute.

»	»	7	»	»	60-60	»	»	»
---	---	---	---	---	-------	---	---	---

Cette fréquence respiratoire est prise cinq minutes après l'injection, l'animal est ivre, il ne sait plus marcher et quand on le fait avancer, il tombe à chaque pas. Dix minutes après cette injection, le réflexe pupillaire est manifestement ralenti, le lapin est comme une loque.

Il respire alors 48-47-48 fois à la minute.

### II. — PROFONDEUR RESPIRATOIRE.

Le 1<sup>er</sup> lapin vide le tube de 300 cm<sup>3</sup> :

Normalement en 18, 18, 18 mouvements respiratoires.

Au correspondant de 2 cm<sup>3</sup> en 13, 14, 13 mouvements respiratoires.

Au correspondant de 4 cm<sup>3</sup> en 13, 11, 15 mouvements respiratoires.

»    »       6   »   25, 23, 24       »       »  
 »    »       8   »   40, 41, 39       »       »

Le second lapin vide le tube de 200 cm<sup>3</sup> :

Normalement en 10, 9, 9 mouvements respiratoires.

Après injection sous-cutanée de 2/10 cm<sup>3</sup> en 11, 11, 11 mouv. respiratoires.

»    »       »       5 10   »   12, 12, 12   »       »  
 »    »       »       1    »   14, 13, 14   »       »  
 »    »       »       5    »   18, 19, 20   »       »  
 »    »       »       20   »   10, 10, 9    »       »

Le troisième lapin vide le tube de 200 cm<sup>3</sup> :

Normalement en 19, 19, 19 1/2 mouvements respiratoires.

Après injection de 2 cm<sup>3</sup> en 19, 20, 19 mouvements respiratoires.

»    »       7   »   23, 23, 22   »       »

Cinq minutes plus tard en 18, 18, 18       »       »

Le 1<sup>er</sup> animal expire :

	Par minute.	Par respiration.
Normalement . . . . .	1000 cm <sup>3</sup>	16,6
Au correspondant de 2 cm <sup>3</sup> . . . . .	1523 "	23
»    »       4 cm <sup>3</sup> . . . . .	1246 "	23
»    »       6 cm <sup>3</sup> . . . . .	942 "	13,2
»    »       8 cm <sup>3</sup> . . . . .	592 "	8,7

Le second lapin expire :

Normalement . . . . .	1000 cm <sup>3</sup>	19,8
Après injection de 2/10 de cm <sup>3</sup> d'éther. . . . .	1200 "	20
»    »       5/10   "   " . . . . .	1210 "	16,8
»    »       1    "   " . . . . .	1130 "	15
»    »       5    "   " . . . . .	1000 "	12
»    »       20   "   " . . . . .	980 "	19

Le troisième lapin expire :

Normalement . . . . .	758 cm <sup>3</sup>	10,3
Après injection sous-cutanée de 2 cm <sup>3</sup> d'éther, 5 min.	821 "	10,1
»    »       "       7   "   "   " . . . . .	522 "	8,7
»    »       "       7   "   " 10 " . . . . .	530 "	11,1

CONCLUSIONS : 1° La respiration est accélérée par de faibles doses d'éther et ralentie aux fortes doses.

2° L'injection intra-veineuse est plus toxique que l'injection sous-cutanée, en effet, nous voyons des phénomènes à peu près identiques se produire lors de l'injection sous-cutanée de 2,5 cm<sup>3</sup> par kilo, que lors de l'injection intra-veineuse de 0,022 cm<sup>3</sup> d'éther par kilo de lapin.

3° Le volume d'air expiré par minute augmente aux faibles doses, pour diminuer ensuite et tomber aux fortes doses, en dessous de la normale.

4° Le volume d'un mouvement respiratoire varie d'injection à injection.

Tableau synoptique.

Éther sulfurique par kilo d'animal.	Volume pour 10 R.	Fréquence de la R.	Volume par minute.
<b>Injection intraveineuse.</b>			
Normalement . . . . .	166 cm <sup>3</sup>	60-58	1000 cm <sup>3</sup>
0,04 cm <sup>3</sup> . . . . .	230 "	66-64	1523 "
0,08 " . . . . .	230 "	54-52	1246 "
0,12 " . . . . .	132 "	72-75	952 "
0,16 " . . . . .	87 "	78-80	592 "
2 <sup>me</sup> lapin :			
<b>Injection sous-cutanée</b>			
Normalement . . . . .	198 cm <sup>3</sup>	50-52	1000 cm <sup>3</sup>
1/10 de seringue ou 0,1 cm <sup>3</sup> . . . . .	200 "	66-66	1200 "
0,25 cm <sup>3</sup> . . . . .	168 "	72-73	1210 "
0,50 " . . . . .	152 "	74-76	1130 "
2,5 " . . . . .	120 "	90-80	1000 "
10 " . . . . .	190 "	49-46	980 "
3 <sup>me</sup> lapin :			
Normalement . . . . .	103 cm <sup>3</sup>	72-76	758 cm <sup>3</sup>
<b>Injection sous-cutanée.</b>			
2,5 cm <sup>3</sup> . . . . .	101 "	78-80	821 "
Cinq minutes après 9 cm <sup>3</sup> . . . . .	87 "	60-60	522 "
Dix " " 9 " . . . . .	111 "	49-46	530 "

La respiration se caractérise :

A/ Par une stade d'accélération pendant lequel le volume d'air expiré par minute dépasse la normale.

B/ Par un stade de ralentissement, pendant lequel le volume d'air expiré par minute tombe en dessous de la normale.

### Hydrate de chloral.

Ce corps est le plus ancien de la série des hypnotiques. Il est encore le plus sûr pour obtenir le sommeil après une dose. Sa solubilité dans l'eau rend son introduction dans l'organisme très facile, sous diverses formes. Aussi a-t-il de tout temps attiré l'attention des expérimentateurs.

#### Historique.

**Toxicité.** — HESS injecte sous la peau à des lapins de deux mois des solutions de chloral à 5 %. Il fait ces injections de 1/2 heure en 1/2 heure.

Ces animaux sont par un dispositif spécial, maintenus les uns à une t° de 40°, les autres à la t° ambiante. Ceux maintenus à la t° de 40° meurent 9 h. 20' après le début des injections. La t° de ces animaux au moment de leur mort est de 41°4. Ils ont reçu en tout 3 cm<sup>3</sup> de la solution.

Les animaux maintenus à la t° ambiante, meurent avec une t° de 30°, 10 h. 15 après le début des injections. Il a injecté en tout, 3 cm<sup>3</sup> de la solution.

Dans une série d'autres expériences, des animaux de 3 mois maintenus à la t° ambiante, résistent mieux que d'autres tenus à une t° de 34° à 36°.

Ces catégories de lapins reçoivent en injection 5 cm<sup>3</sup> de la solution; les uns meurent 6 h. 30 après le début de l'expérience, avec une t° de 38°2; les seconds avec une t° de 29°2, 5 h. 35 après le début des injections.

**Sommeil chloralique.** — BINZ a injecté à un lapin de poids moyen, 0,5 gr. de chloral en 5 gr. d'eau. Quelques minutes après l'injection l'animal dormait. Les réflexes avaient disparus, seule la respiration régulière et le pouls facilement palpable, lui montrèrent que l'animal était encore en vie. Le chien et le chat se comportent de même. La plus petite dose donnant le sommeil chloralique chez un lapin de 2 kilos est de 1 gr. d'hydrate de chloral (KIONKA, NOTHNAGEL et d'autres). Après injection sous-cutanée de la plus petite dose possible, entraînant le sommeil, on doit attendre au moins 15 minutes avant le début de l'apparition des symptômes montrant l'action du chloral (KIONKA). Chez des lapins de

6 à 10 semaines, NITSCHMANN obtient rapidement le sommeil chloralique profond, après injection directe dans la cavité abdominale, de 4 et de 5 parties d'une seringue de PRAVAZ, d'une solution d'hydrate de chloral à 50 ‰. L'énormité de toutes ces doses doit dépendre du mode d'introduction employé, et des influences locales du médicament quand on ne recourt pas aux injections intra-veineuses.

INTOXICATION CHLORALIQUE. — Si l'on donne une dose trop forte de chloral, 5 à 10 gr. (homme), de 1 à 3 gr. (lapin), le sommeil devient de plus en plus profond, la dernière trace des reflexes disparaît, la <sup>1</sup>° baisse à 34° et plus bas, la respiration devient irrégulière et plus rare, le choc cardiaque presque imperceptible, le visage cyanotique et la mort arrive par paralysie du cœur et de la respiration (BINZ). C'est la paralysie de la respiration qui est le plus souvent cause de la mort (STOKVIS, NOTHNAGEL, MANQUAT). Le pneumogastrique pulmonaire paraît n'y être pour rien (RAJEWSKI), dans les cas plus rares, c'est une paralysie subite du cœur qui est cause de la mort (JOLLY). Cependant d'après MANQUAT, le cœur s'arrête en diastole après la respiration. Cet arrêt est brusque ou progressif. ARLOING prétend que quand un mammifère meurt par le chloral, la respiration cesse avant la circulation comme chez le chloroformé.

Les expériences de HARNACK sur le cœur isolé des grenouilles et de HEDBOM sur le cœur isolé des mammifères semblent confirmer cette explication.

Le chloral dans ces expériences semble être un cardioplegicum, à cause de la diminution de fréquence et d'énergie des mouvements du cœur et de son arrêt en diastole. Ce n'est qu'exceptionnellement que ces auteurs ont constaté une excitation momentanée et précoce du cœur. Mais pour influencer la fibre cardiaque, il faut des doses telles, qu'elles dépriment déjà trop la respiration et le centre du mouvement du cœur pour permettre la survie.

#### Influence du chloral.

A/ *Sur la circulation.* — Pendant la narcose chloralique, la tension sanguine baisse rapidement depuis le début de la narcose et se tient à une faible hauteur pendant tout le temps que dure la narcose (KIONKA). Ce fait est dû à une paralysie du centre vaso-moteur et à un affaiblissement du cœur (KIONKA).

Chez l'animal chloralisé, la tension sanguine baisse un peu et les parois artérielles faiblissent (HEIDENHAIN) et comme le cœur bat fort, (à dose mortelle) la diminution de pression sanguine doit être attribué en premier lieu à une diminution d'activité des vaso-moteurs (BINZ). Aux doses fortes, la tension sanguine peut baisser considérablement, même descendre à un degré voisin du zéro, alors que les contractions cardiaques

sont encore assez fortes (BINZ). D'après MANQUAT, la tension sanguine augmentée par les faibles doses de chloral est abaissée par les doses moyennes.

HEUBEL plonge un cœur isolé de grenouille dans une solution de 25% d'hydrate de chloral. Après un séjour de 20 minutes environ dans cette solution, les contractions cardiaques s'arrêtent. Il fait alors passer à travers ce cœur inerte, du sang défibriné en solution physiologique.

Après 25 minutes de passage, les contractions cardiaques d'abord légères, deviennent de plus en plus fortes, redeviennent normales et régulières. Elles persistent ainsi des heures entières.

STOKVIS cite que l'on lui apportait pour la vivisection un lapin chloralisé. Il paraissait mort; plus de réflexes, plus de respiration, en paralysie complète. Il ouvre la cage thoracique et y trouve le cœur battant encore régulièrement. Après une saignée assez importante la respiration reparut, et pendant toute l'opération il ne constata ni réflexes, ni manifestation de douleur.

*Chez l'homme*, l'action sur le cœur de ce médicament se traduit par de la mollesse du pouls.

A haute dose c'est un poison cardiaque (GUBLER, SEE). Les courbes sphygmographiques prises chez l'homme (PREISENDÖRFER et RÜGEL) montrent une diminution notable de la tension sanguine avec pouls invariable. A doses plus fortes, le pouls peut diminuer de fréquence.

A des doses produisant le sommeil, la  $t^o$  du corps est d'ordinaire seulement abaissée de 0,1 à 0,2 de degré. BINZ attribue cet abaissement de la  $t^o$  à la dilatation des vaisseaux. Mais cette dilatation ne peut être la cause unique de la chute de  $t^o$ , car HAMMARSTEN a trouvé, que la  $t^o$  baisse également après administration du chloral, à des animaux bien enveloppés dans l'ouate.

Un grand nombre d'auteurs disent que dans l'intoxication chronique par le chloral, tout le danger est du côté du cœur. « La mort peut dans l'intoxication chronique par le chloral, se produire à tout moment, par arrêt immédiat du cœur », dit entr'autres KOBERT. STOKVIS ne partage pas cette idée. Il cite des exemples personnels, il nous montre qu'il a administré pendant 5 à 6 ans à des patients (une hystérique) des doses massives de chloral, sans constater aucun phénomène fâcheux.

Le titre d'un mémoire d'ULINOWSKY (Emploi journalier d'hydrate de chloral pendant 13 ans) montre également que le chloralisme chronique, n'est pas tant à craindre.

*B/ Sur la respiration.* — La respiration chez l'homme et chez les animaux est ralentie pendant le sommeil chloralique, dans quelques cas d'après NOTHNAGEL, toujours d'après MANQUAT ce ralentissement est précédé d'une légère accélération. Si la dose administrée est trop forte, la respiration devient irrégulière est superficielle (NOTHNAGEL).

LOEWY a constaté que chez deux personnes auxquelles il avait administré 4 grammes en une dose de chloral, la respiration dans le sommeil chloralique devenait plus ample et plus profonde que normalement.

Si l'on injecte à des animaux de fortes doses d'une solution chloralique directement dans le sang (RICHET) l'on voit entr'autres phénomènes la respiration devenir de plus en plus lente, et à la fin devenir tellement lente que l'on craint un arrêt (WOOD).

Les mouvements respiratoires sont plus larges et plus profonds (BORUTTAU) et la  $t^o$  baisse fortement.

CAVIA a observé des baisses de la  $t^o$  allant jusque 22°5 chez des cobayes. Cela est dû d'après RUMPF à des processus d'oxydation comme ceux de l'oxydation du benzol et du phénol (NENCKI).

En résumé donc, à part MANQUAT qui signale une augmentation de la tension sanguine aux faibles doses, tous les auteurs sont d'accord sur l'abaissement de la pression cardiaque après injection de chloral (KIONKA, IDE, HEIDENHAIM, BINZ, etc.).

Sur la respiration, la diversité d'opinion est plus grande. Les uns (MANQUAT, IDE, RICHET, WOOD), concluent au ralentissement de la respiration. NOTHNAGEL l'a trouvée tantôt ralentie, tantôt accélérée. Le ralentissement est d'après cet auteur précédé d'un stade d'accélération.

#### Recherches personnelles.

Dans ces quelques expériences, tout en notant nos observations sur la circulation, nous avons voulu contribuer surtout à l'étude de la respiration. C'est cette étude dont nous nous occupons d'une manière plus spéciale et plus complète.

#### I. — VARIATIONS INTRA-THORACIQUES.

*Remarques.* — 1° Nous avons introduit le médicament par la voie intraveineuse. Cette voie d'introduction permet une absorption rapide et donne après quelques minutes le maximum d'effet pour la dose injectée.

C'est en ce moment que nous avons pris nos courbes et noté nos résultats.

2° Nous introduisons le corps en solution à 1 % dans de l'eau physiologique. Le  $\Delta$  de cette solution est de 0,77, soit de 0,21 supérieure à celle du sang.

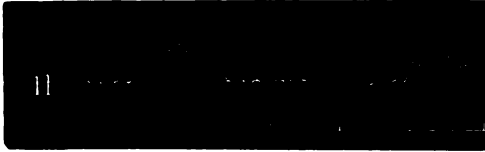
3° Le premier animal en expérience pour des raisons que nous ne tâchons pas d'élucider, respirait lentement avant l'injection et les respirations sont bien marquées dans le tracé respiratoire.

Cette double particularité met mieux en relief la modalité respiratoire que prend l'animal dans cette intoxication et de plus, elle fait apparaître



plus nettement la disparition des oscillations respiratoires après l'injection de doses un peu élevées de chloral.

Après ces remarques préalables nous passons à l'interprétation de nos graphiques.



R. = 36 à 38 fois.

Fig. 24. — Graphique I : Lapin normal, 3 kilos.

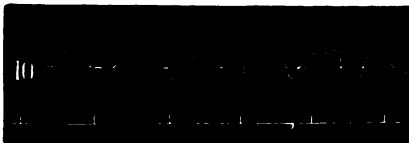
L'oscillation respiratoire de la courbe normale va en s'accroissant et en s'approfondissant jusqu'à l'injection de 10,2 centigrammes d'hydrate de chloral par kilo de lapin.

A partir de cette dose, l'oscillation en question devient moins profonde et elle disparaît complètement dans la courbe circulaire, prise à la dose de 19,1 centigrammes.



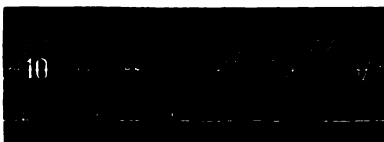
R. = 69.

Fig. 25. — Graphique II : Après injection de 3.3 centigr. d'hydrate de chloral, correspondant à 2 gr. chez l'homme adulte.



R. = 66.

Fig. 26. — Graphique III : 6.6 centigrammes ou 4 grammes chez l'homme.



R. = 60.

Fig. 27. — Graphique IV : 9,9 centigrammes par kilo de lapin ou 6 grammes chez l'homme.



R. = 58.

Fig. 28. — Graphique V : 10.2 centigrammes par kilo de lapin ou 8 grammes chez l'homme.



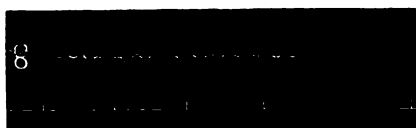
R. = 54.

Fig. 29. — Graphique VI : 14.0 centigrammes par kilo de lapin ou 10 grammes chez l'homme.



R. = 42.

Fig. 30. — Graphique VII : 16.8 centigrammes par kilo de lapin, ou 12 grammes chez l'homme.



R. = 40.

Fig. 31. — Graphique VIII : 19.1 centigrammes par kilo de lapin ou 16 grammes chez l'homme.

Les remarques suivantes se déduisent naturellement de l'observation de ces tracés.

La tension sanguine baisse au fur et à mesure que l'intoxication avance (CONTRA MANQUAT). Nous sommes en ceci d'accord avec KIONKA, IDE, HEIDENHAIM, BINZ. Cette tension n'a baissé que d'un cm. au corrépondant de 6 grammes chez l'homme et l'animal dort profondément.

A des doses plus fortes, la tension baisse encore de 20 mm. de mercure.

Nous admettons que dans l'intoxication par le chloral, la baisse de la tension sanguine est dû, peut être en faible partie à l'influence du sommeil, mais surtout à l'action de ce corps sur le centre régulateur de la pression cardiaque.

La tension sanguine dans cette expérience n'est que faiblement abaissée, au moment où nous avons déjà un sommeil profond. L'animal n'est pas encore complètement insensible. Des attouchements douloureux le réveillent en sursaut, mais il se rendort bien vite.

A la dose de 19.1 centigrammes par kilo nous obtenons une insensibilité très nette, et la tension sanguine n'est cependant abaissée que de 3 cm. de mercure.

La respiration accélérée au début de l'intoxication ralentit aux doses plus élevées (comme NOTHNAGEL contre MANQUAT et d'autres).

Le pouls suit une marche parallèle à celle de la respiration.

Il est accéléré au début et ralenti ensuite, comme le montre ce tableau :

	Pouls.	Respiration.
Normal . . . . .	225	38
Injection de 3 3 cgr. . . . .	240	69
» » 6.6 » . . . . .	264	66
» » 9.9 » . . . . .	340	60
» » 10.2 » . . . . .	332	58
» » 14.0 » . . . . .	220	54
» » 16.0 » . . . . .	175	42
» » 19.1 » . . . . .	172	40

La respiration est influencée avant la circulation : ainsi, alors qu'à la dose de 3,3 centigrammes par kilo de lapin, il ne se montre aucune influence circulatoire, l'on voit déjà la respiration nettement accélérée et inscrite en marques plus profondes dans la courbe circulatoire.

La respiration subit encore d'autres modifications au cours de l'intoxication chloralique.

C'est de ces modifications que nous allons nous occuper dans le paragraphe suivant.

#### RYTHME RESPIRATOIRE.

Le premier animal (cité plus haut) de 3 kilos :

respire normalement	36-38 fois à la minute.
au correspondant de 2 grammes	69 »
» 4 »	66 »
» 6 »	60 »
» 8 »	58-54 »
» 10 »	68-54 »
» 12 »	42-44 »
» 16 »	40-36 »

Le second lapin de 2 kilos, trachéotomisé a également une canule dans la veine, par où nous injectons une solution d'hydrate de chloral à 1 %.

Il respire normalement	54-53 fois à la minute.
Au correspondant de 2 grammes	60-62 »
» 6 »	51-50 »
» 10 »	47-46 »
» 16 »	45-45 »

#### PROFONDEUR RESPIRATOIRE.

Le premier animal vide le tube de 300 cm<sup>3</sup>.

Normalement en 18, 19, 19 mouvements respiratoires.

Au correspondant de 2 grammes	18, 17, 18, 18	mouvements respiratoires.
» 4 »	18, 16 1/2, 16 1/2, 16	»
» 6 »	15, 15 1/2, 15	»
» 8 »	13, 13 1/2, 13	»
» 10 »	15, 14, 13	»
» 12 »	13, 14, 12, 13	»
» 16 »	13, 14, 13, 12	»

Le second animal vide le tube de 200 cm<sup>3</sup>.

Normalement en 10, 10 1/4, 10 mouvements respiratoires.

Au correspondant de 2 grammes	8 1/2, 8 1/2, 8 1/2	mouvem. respiratoires.
» 6 »	8 1/4, 8 1/2, 8	»
» 10 »	8, 8 1/4, 8	»
» 10 »	8, 7 1/2, 7 1/2	»

Le premier lapin expire :

	Par minute	Par respiration.
Normalement 600 cm <sup>3</sup> . . . . .	600 cm <sup>3</sup>	16,6
Au correspondant de 2 grammes . . . . .	1150 »	17
» 4 » . . . . .	1238 »	18,7
» 6 » . . . . .	1161 »	19
» 8 » . . . . .	1215 »	21,6
» 10 » . . . . .	1200 »	21,4
» 12 » . . . . .	991 »	24
» 16 » . . . . .	862 »	21,5

Le second lapin expire :

	Par minute.	Par respiration.
Normalement . . . . .	1080 cm <sup>3</sup>	20
Au correspondant de 2 grammes . . . . .	1380 "	23
"    6    "    . . . . .	1224 "	24,4
"    10   "    . . . . .	1175 "	23
"    16   "    . . . . .	1167 "	22,8

CONCLUSIONS. — 1<sup>o</sup> Nous voyons dans ces expériences qu'un médicament reconnu comme attaquant d'une manière élective le cœur, attaque encore davantage et au plus faibles doses la respiration.

2<sup>o</sup> Aux doses faibles la respiration devient plus rapide, pour ralentir aux doses moyennes et fortes.

3<sup>o</sup> Le volume d'air expiré par minute augmente jusqu'au correspondant de 8 gr. pour diminuer ensuite, et dépasser encore au correspondant de 16 gr. le volume expiré normalement.

4<sup>o</sup> La respiration se marque de plus en plus profondément dans la courbe circulatoire, jusqu'au correspondant de 10 gr. ; puis la marque devient plus faible à 12 gr. pour disparaître complètement à 16 gr.

5<sup>o</sup> La capacité d'un mouvement respiratoire pris isolément augmente jusqu'aux doses de 8 gr. pour diminuer ensuite et dépasser encore à 16 gr. la capacité d'une respiration normale.

Tableau synoptique.

Hydrate de chlorale par kilo de lapin.	Volume par 10 M. R.	Nombre de M. R. en une minute.	Volume d'air expiré par minute
Normal . . . . .	166 cm <sup>3</sup>	36-38	600 cm <sup>3</sup>
1 <sup>er</sup> animal :			
3.3 cgr. . . . .	170 "	69	1150 "
6.6 " . . . . .	187 "	66	1238 "
9.9 " . . . . .	190 "	60	1161 "
10.2 " . . . . .	216 "	58-54	1215 "
16.8 " . . . . .	240 "	42-44	991 "
19 I " . . . . .	214 "	40-36	862 "

2<sup>me</sup> animal :

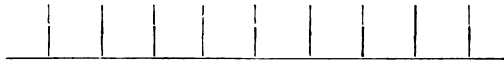
Hydrate de chlorale par kilo de lapin.	Volume par 10 M. R.	Nombre de M. R. en une minute.	Volume d'air expiré par minute.
Normal . . . . .	200 cm <sup>3</sup>	54-53	1080 cm <sup>3</sup>
5 cgr. . . . .	230 »	60-62	1380 »
15 » . . . . .	244 »	51-50	1224 »
25 » . . . . .	230 »	47-46	1175 »
40 » . . . . .	228 »	45-45	1167 »

Le mode respiratoire dans l'intoxication chloralique peut être distingué en deux stades.

1<sup>o</sup> Un stade d'accélération.

2<sup>o</sup> Un stade de ralentissement.

Normal

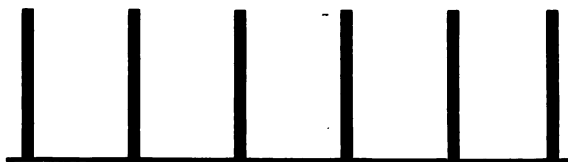


Stade d'accélération, type du grand animal.



Stade de ralentissement (dimensions doubles dans ces schémas).

1<sup>er</sup> phase



2<sup>me</sup> phase



Dans le stade d'accélération, chaque mouvement respiratoire est plus profond qu'à l'état normal.

2<sup>o</sup> Stade de ralentissement :

1<sup>er</sup> phase. Chaque mouvement respiratoire est plus profond que dans

le stade précédent, la respiration est plus lente, mais le volume total d'air expiré par minute est plus grand que dans le stade précédent.

2<sup>me</sup> phase. La respiration est fortement ralentie, le volume d'un mouvement respiratoire plus grand qu'au stade d'accélération est moindre que dans la phase précédente. Le volume total d'air expiré par minute est plus grand que normalement, mais moins grand qu'au stade d'accélération et qu'à la première phase du stade de ralentissement.

### **Salicylate de soude.**

C'est le plus ancien et encore le meilleur des antirhumatisants. Il est facilement soluble dans l'eau et se prête bien à nos expériences.

#### **Historique.**

Depuis que STRIKER, à la charité de Berlin, découvrait par hasard, l'action antirhumatisante de ce corps et depuis que GERMAIN SÉE le vulgarisa, de nombreux rhumatisants ont vu leurs douleurs se calmer par l'administration de ce médicament.

**TOXICITÉ.** — Un gramme de salicylate de soude introduit dans l'estomac, tue un lapin de 2 kg. ; la dose mortelle de ce sel pour les chiens est de 1 gramme par 5 k. Pour l'homme cette dose varie suivant les susceptibilités individuelles entre 12 et 30 grammes (NOTHNAGEL et ROSSBACH). Huit grammes d'acide salicylique et plus de 12 grammes de salicylate peuvent faire naître des phénomènes inquiétants (HAYEM). La mort serait le résultat de l'action du poison sur le système nerveux (G. SÉE) ou sur le cœur (OLTRAMARE).

La toxicité de l'acide varie suivant la pureté du médicament; on peut administrer sans inconvénient 0,66 gr. d'acide salicylique naturel et 2 gr. de salicylate de soude naturel, tandis que l'animal meurt avec 0,65 gr. du premier et 1,15 gr. du second, préparés artificiellement (cité par MANQUAT). L'acide artificiellement purifié, peut être administré à des lapins à la dose de un gramme sans produire ni dépression ni paralysie (CHARTERIS).

FRESER et FRIEDBERGER ont constaté que les herbivores supportent de plus hautes doses d'acide salicylique que les carnivores.

**INTOXICATION.** — Les effets généraux sur les animaux et sur l'homme, par des doses moyennes d'acide salicylique (4 à 8 gr. en solution très étendue), ne paraissent pas être très marqués.

Chez l'homme sain, Buss a observé après l'administration de 4 gr. d'acide salicylique les phénomènes suivants : hyperémie cérébrale, chaleur à la peau, sueur, diminution de finesse de l'ouïe et de la vue; deux heures après l'ingestion de l'acide des bourdonnements d'oreilles qui durent pendant six heures; il s'est rarement manifesté des nausées. La *t<sub>o</sub>* normale

n'a pas été modifiée, la fréquence des contractions cardiaques est restée normale; jamais il n'a observé d'effet narcotique.

D'après RIESS, la salicylate donné à l'homme sain, n'a amené qu'un peu de pesanteur de tête, des sueurs modérées, des bourdonnements d'oreilles passagers, de l'amblyopie, ainsi qu'un abaissement de la température de 0,9° environ et cependant la quantité d'acide salicylique de ce sel était de 2,25 gr. pour les enfants de 6 à 12 ans, et de 5 gr. pour les adultes.

Une patiente aurait prise par erreur en 6 heures 22 grammes de salicylate de soude. Elle ressentit bientôt une forte céphalalgie, des troubles de l'ouïe et de la vue; une sueur profuse couvrit son corps, etc. Après quelques jours elle était guérie.

Les inconvénients du salicylate disparaissent à la longue; il est sans danger alors même qu'on l'emploie pendant des années (en une dose le soir de 4,0 à 5,0). Il perd avec le temps son action efficace et ne doit être pris que d'une manière intermittente (BRANDIS).

Chez les animaux l'acide salicylique et le salicylate de soude après avoir pénétré dans la circulation provoquent d'après KÖHLER les phénomènes suivants : respiration ralentie, par suite de la diminution d'excitabilité des rameaux respiratoires du pneumogastrique; ralentissement du pouls et abaissement de la pression sanguine et de la température.

FÜRBRINGER, FESER et d'autres n'ont observé aucune modification de la  $t^{\circ}$  chez les animaux sains, auxquels ils avaient fait prendre des doses énormes d'acide salicylique, tandis que KÖHLER a vu l'abaissement de la  $t^{\circ}$  jusque 3 centigrades. Chez l'homme et les animaux fébricitants, le fait de l'abaissement de la  $t^{\circ}$ , par le salicylate de soude, a été mis entièrement hors de doute par un nombre considérable d'observateurs (BUSS, RIESS, FISCHER, MOELI).

*Circulation.* — A doses thérapeutiques l'acide salicylique n'a pas une action invariable sur la circulation, le rythme et le nombre de pulsations cardiaques restent normaux suivant G. SEÉ, quelquefois cependant on note soit une augmentation, ce qui est le plus fréquent, soit une diminution de la fréquence du pouls; SCHROEDER a vu le pouls s'élever à 100 et 120 aux fortes doses et descendre à 52 ou 56 sous l'influence de doses moyennes. Dans un cas de BLANCHIER, le pouls tombe à 46 et 40.

OLTRAMARE a constaté sur les grands animaux que le salicylate de soude, introduit dans le sang, augmente la fréquence du pouls, l'énergie de la systole et la pression intra-vasculaire; les capillaires se dilatent, la vitesse du courant sanguin augmente. Puis sous l'influence d'injections répétées, l'excitabilité du cœur diminue et, si l'on atteint un gramme par kilo d'animal, le pouls devient irrégulier, intermittent, la pression san-



guine s'abaisse et le cœur s'arrête en diastole; le salicylate d'après les mêmes auteurs tuerait les animaux par paralysie du cœur et non par asphyxie.

Sous l'influence de doses très élevées d'acide salicylique ou de salicylate de soude les animaux présentent une forte dépression sanguine et succombent à la paralysie de la respiration d'après FESER, FRIEDBERGER et KÖHLER.

Ni RIESS, ni G. SEÉ, n'ont noté de modifications dans la tension artérielle, ni dans le nombre de pulsations cardiaques; on ne peut nier toutefois que dans le rhumatisme articulaire, surtout dans les formes subaigues, le salicylate de soude ne produise assez souvent un certain état d'éréthisme cardiaque. Dans les formes très aiguës, le pouls diminue de fréquence en même temps que la fièvre tombe. Exceptionnellement on a observé chez des malades, dont le cœur était affaibli, un affaiblissement des contractions cardiaques (MANQUAT).

KÖHLER, DANESKY et DE ROOY, trouvèrent chez des animaux, par injection intraveineuse de grandes quantités de salicylate de soude, une baisse de la tension sanguine avec diminution de fréquence des pulsations cardiaques. DE ROOY constate surtout une augmentation du travail utile du cœur à chaque contraction.

*Respiration.* — BLANCHIER expérimentant sur des chiens et des cobayes, a constamment constaté, contrairement à KÖHLER, une augmentation de fréquence de la respiration, sous l'influence de doses élevées. Les doses toxiques provoquent une dyspnée qui aboutit à l'asphyxie et aux convulsions asphyxiques.

QUINKE rapporte le cas d'une jeune fille de 17 ans, qui mourut après avoir ingéré à plusieurs reprises 10 à 12 grammes de salicylate de soude.

Elle avait présenté une dyspnée intense et du collapsus; à l'autopsie on trouva une hyperémie du cerveau et de ses enveloppes, des reins, des poumons et des echymoses.

D'après QUINKE et LONDON, le centre respiratoire est très influençable par ce médicament, il donne lieu souvent à des respirations, soit un peu plus fréquentes, soit un peu plus lentes, mais toujours profondes.

RÉSUMÉ. — Des doses moyennes de salicylate de soude augmentent la fréquence du pouls, l'énergie de la systole et la tension sanguine (OLTRAMARE). De fortes doses abaissent la tension sanguine (FESER, KÖHLER, DANESKY, DE ROOY, etc.).

Pour ce qui regarde la respiration, KÖHLER la trouve ralentie, BLANCHIER accélérée et QUINKE et LONDON irrégulière.

### Recherches personnelles

Nous donnons ici quelques observations sur la circulation et une étude plus complète de la respiration pour tâcher de voir clair dans la diversité d'opinion des auteurs.

#### VARIATIONS INTRATHORACIQUES.

Avant d'exposer nos expériences, nous croyons devoir faire les remarques suivantes :

1<sup>o</sup> Le lapin en expérience respire très vivement avant l'expérience. Cela est probablement dû à l'excitabilité de l'animal. Nous avons souvent remarqué dans le cours de nos expériences que les grands lapins mâles présentaient une très grande excitabilité, qui ne se calme parfois que très difficilement et est réveillée par le moindre attouchement de l'animal.

2<sup>o</sup> Les résultats que nous donnons plus loin, sont pris au moment du maximum d'intensité des phénomènes.

Des expériences antérieures et l'examen attentif de l'animal fait rapidement saisir le moment où les symptômes de l'intoxication se dessinent le mieux.

Nous faisons nos injections dans la veine jugulaire. Nous estimons que c'est pour le salicylate de soude le meilleur moyen d'introduction de ce médicament vu notre genre d'expériences. Nous obtenons ainsi rapidement l'effet maximal du médicament. Une introduction lente de la solution médicamenteuse, nous permet d'écartier les aléas, que ce moyen d'introduction semble devoir entraîner. La solution que nous injectons contient 2 % de salicylate de soude dans de l'eau physiologique. Cette solution a une valeur cryoscopique de 92 et est donc de 36 supérieure à celle de l'eau physiologique.

Dans les graphiques sous-jacents, nous voyons les marques de la respiration qui n'existent pas dans la courbe normale, y apparaître dès la première injection de salicylate de soude. Les respirations sont de plus en plus profondément marquées jusqu'au correspondant de 16 gr. chez l'homme, pour devenir moins profondes dans la suite de l'expérience et n'être plus qu'ébouchée dans les courbes prises au correspondant de 28 et 36 gr.

La respiration, un moment ralentie aux faibles doses, devient bientôt dès l'injection de 30 centigrammes chez le lapin, de plus en plus fréquente, de manière à ce l'animal respire 112 fois à la minute au correspondant de 36 gr.



R. = 120.

Fig. 32. — Graphique I : Courbe normale. Lapin de 3 kgr.



R. = 72 — 68.

Fig. 33. — Graphique II : Correspondant de 2 grammes, soit 0,035 de salicylate de soude par kgr. de lapin.



R. = 72 — 75.

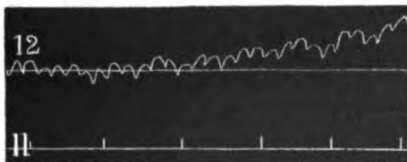
Fig. 34. — Graphique III : Au correspondant de 4 grammes : 0,07 grammes de salicylate de soude par kgr.



R. = 78 — 76.

Fig. 35. — Graphique IV : Au correspondant de 6 grammes de salicylate de soude : 0,105 par kgr. d'animal.

Dans les courbes qui suivent nous nous trouvons de nouveau devant ses larges fluctuations circulatoires que nous avons signalées à d'autres endroits et qui semblent dues à une instabilité de la tension circulatoire.



R. = 78.

Fig. 36. — Graphique V : Au correspondant de 8 grammes de salicylate de soude chez l'homme, 0,14 grammes par kil. de lapin. Courbe prise 6 minutes après l'injection.



R. — 84 — 86.

Fig. 37. — Graphique VI : Au correspondant de 12 grammes de salicylate de soude, 0,20 par kgr. de lapin.

A partir de cette dose de 0,20 grammes par kilo de lapin, nous remarquons au moment de l'introduction du salicylate une certaine excitabilité de la tension sanguine; à cette dose elle persiste 2 minutes après l'injection. Au fur et à mesure que la dose augmente, la durée de l'excitabilité de la tension après l'introduction médicamenteuse, augmente de plus en plus et au correspondant de 36 grammes, elle dure 15 minutes et même plus

Ces excitations sont, d'après IDE, des excitations du pneumo-gastrique.



R. = 87 — 88.

Fig. 38. — Graphique VII : 8 minutes après l'injection au correspondant de 16 gr. chez l'homme, soit 0,28 gr. de salicylate par kgr. de lapin.



R. = 90.

Fig. 39. — Graphique VIII : 8 minutes après l'injection au correspondant de 20 gr. ou 0,35 gr. par kgr. de lapin.



R. = 108 — 106.

Fig. 40. — Graphique IX : 10 minutes après l'injection au correspondant de 28 grammes de salicylate de soude chez l'homme; 0,46 par kgr. de lapin.



R. = 112.

Fig. 41. — Graphique X : 15 minutes après l'injection au correspondant de 36 grammes chez l'homme, soit 0,60 grammes de salicylate de soude par kilogr. de lapin.

Dans les courbes ci-dessus l'on voit nettement que la tension sanguine se maintient légèrement au-dessus de la normale pendant toute la durée de l'expérience. Le pouls reste pour ainsi dire invariable; ce n'est qu'aux doses élevées qu'il ralentit légèrement.

Les rapports avec la respiration sont les suivants :

	Pouls.	Respiration.
Normal . . . . .	230	120
Au correspondant de 2 gr. . . . .	236	72-68
»    »    4    »    . . . . .	240	72-75
»    »    6    »    . . . . .	260	78-76
»    »    8    »    . . . . .	264	78
»    »    12    »    . . . . .	250	84-86
»    »    16    »    . . . . .	250	87-88
»    »    20    »    . . . . .	267	90
»    »    28    »    . . . . .	265	108-106
»    »    36    »    . . . . .	240	112

La respiration dont nous avons signalé plus haut les variations de fréquence subit encore des modifications de profondeur.

Nous l'étudions d'une manière plus spéciale dans les expériences qui suivent.

## II. RYTHME RESPIRATOIRE.

Le premier animal de 3 kgr.

Respire normalement (un peu excité) 120 fois à la minute.

Au correspondant de 2 grammes 72-68 fois à la minute.

»	4	»	73-76	»	»
»	6	»	76-78	»	»
»	8	»	78	»	»
»	12	»	84-86	»	»
»	16	»	87-88	»	»
»	20	»	90	»	»
»	28	»	108-106	»	»
»	37	»	112	»	»

Un deuxième lapin de 2,5 kgr. (il est trachéotomisé et l'injection se fait dans la veine jugulaire).

Il respire normalement 75-76 fois à la minute.

Au correspondant de 2 grammes 72-74 fois à la minute.

"	5	"	66-68	"	"
"	16	"	80-82	"	"
"	36	"	96-97	"	"

*Résumé.* — La respiration ralentie aux doses faibles augmente de fréquence aux doses plus fortes.

PROFONDEUR RESPIRATOIRE.

Le premier animal vide le tube de 300 cm<sup>3</sup> :

Normalement en 35, 35, 36, 34 mouvements respiratoires.

Au correspondant de 2 grammes en 18, 19, 18 mouvements respiratoires.

"	4	"	18, 19, 18	"	"
"	6	"	20, 21, 22	"	"
"	8	"	21, 22, 20	"	"
"	12	"	20, 22, 21	"	"
"	16	"	23, 22, 22	"	"
"	20	"	23, 24, 22	"	"
"	28	"	23, 25, 23	"	"
"	36	"	22, 23, 22	"	"

Le second lapin vide le tube de 200 cm<sup>3</sup> :

Normalement en 13, 13, 13 mouvements respiratoires.

Au correspondant de 2 grammes en 10, 11, 10 mouvements respiratoires.

"	5	"	8, 8 1/2, 8	"	"
"	16	"	14, 14, 14	"	"
"	36	"	15, 16, 18	"	"

Le premier lapin expire :

	Par minute.	Par respiration.
Normalement . . . . .	1000 cm <sup>3</sup>	8,3
Au correspondant de 2 gr. . . . .	1200 "	16,4
" " 4 " . . . . .	1200 "	16,4
" " 6 " . . . . .	1085 "	14,3
" " 8 " . . . . .	1109 "	14,3
" " 12 " . . . . .	1145 "	14,3
" " 16 " . . . . .	1200 "	13,4
" " 20 " . . . . .	1170 "	13
" " 28 " . . . . .	1345 "	12,6
" " 36 " . . . . .	1522 "	13,4

Le second lapin expire :

	Par minute.	Par respiration.
Normalement . . . . .	1125 cm <sup>3</sup>	14,5
Au correspondant de 2 gr . . . . .	1460 »	20
»    »    5 » . . . . .	1544 »	23
»    »    16 » . . . . .	1260 »	15,5
»    »    36 » . . . . .	1310 »	14,5

**CONCLUSIONS.** — 1<sup>o</sup> La dose toxique de salicylate de soude qui d'après NOTHNAGEL et ROSSBACH est de 1 gr. pour un lapin de 2 kgr. est certainement plus élevée. CHARTERIS dit en effet qu'un gramme de salicylate purifié ne produit chez le lapin ni paralysie, ni dépression. OLTRAMARE d'autre part a injecté plus de 1 gr. par kgr. de lapin et dans nos expériences nous avons injecté également deux grammes environ chez des lapins de trois kgr., sans qu'il y eut apparence de symptômes mortels.

2<sup>o</sup> Contrairement à KÖHLER, nos expériences nous ont amené à conclure que la tension sanguine est augmentée par l'injection intraveineuse de salicylate de soude.

Nous sommes ainsi d'accord avec la première partie de l'OLTRAMARE qui ne constate la dépression sanguine qu'à des doses que nous n'avons pas injectées (un gramme par kgr. de lapin).

3<sup>o</sup> La respiration qui d'après KÖHLER est ralentie et d'après BLANCHIER accélérée par des doses élevées de salicylate, est dans nos expériences ralentie aux doses moyennes et nettement accélérée aux doses plus élevées.

4<sup>o</sup> Le volume respiratoire par minute se montre un peu irrégulier, mais dépasse constamment le volume normal.

5<sup>o</sup> Le volume de chaque respiration suit les mêmes oscillations et à la même valeur que plus haut.

Tableau synoptique.

1<sup>er</sup> lapin :

Salicylate par kilogramme.	Volume par 10 respirations.	Fréquence respiratoire en 1 minute.	Volume d'air par minute.
Normalement . . . . .	83 cm <sup>3</sup>	120	1000 cm <sup>3</sup>
0,035 gr. . . . .	164 »	72-68	1200 »
0,407 » . . . . .	164 »	72-75	1200 »

Salicylate par kilogramme.	Volume par 10 respirations.	Fréquence respiratoire en 1 minute.	Volume d'air par minute.
0,105 gr. . . . .	143 cm <sup>3</sup>	78-76	1085 cm <sup>3</sup>
0,14 " . . . . .	143 "	78	1109 "
0,20 " . . . . .	143 "	84-86	1145 "
0,28 " . . . . .	134 "	87-88	1200 "
0,35 " . . . . .	130 "	90	1170 "
0,46 " . . . . .	126 "	108-106	1345 "
0,60 " . . . . .	134 "	112	1522 "

2<sup>d</sup> lapin :

Normalement . . . . .	145 cm <sup>3</sup>	75-75	1125 cm <sup>3</sup>
0,03 gr. . . . .	200 "	72-74	1460 "
0,08 " . . . . .	230 "	66-98	1544 "
0,25 " . . . . .	155 "	80-82	1260 "
0,55 " . . . . .	145 "	96-97	1310 "

### Benzoate de soude.

Nous avons surtout entrepris l'étude de ce médicament pour en comparer les résultats avec ceux obtenus dans les expériences sur le salicylate de soude.

#### Historique.

Ce médicament occasionne du délire, comme le salicylate (MÖRNER) mais ne peut lui être comparé comme antirhumatisant.

TOXICITÉ. — Elle est mal déterminée. Alors que certains médecins ont pu administrer le benzoate de soude à des doses très élevées (15 à 25 gr. GRAHAM-BROWN, 50 gr. SENATOR) sans inconvénients, d'autres ont observé des phénomènes toxiques avec des doses beaucoup moindres (15 gr. d'acide benzoïque sublimé, SCHREIBER) NICOLLE et HALIPRÉ ont observé une éruption érythémateuse et papuleuse après l'injection de trois cachets de 0,50 gr. de benzoate de soude. Les animaux à sang chaud sont beaucoup plus sensible que l'homme, à l'action de ce corps; une dose supérieure à deux grammes d'acide benzoïque et de ce sel par kgr. d'animal est toujours toxique (SCHULTE).



INTOXICATION ET CIRCULATION. — NOTHNAGEL et ROSSBACH citent d'après SCHREIBER, que 15 grammes d'acide benzoïque sublimé provoqueraient de la pesanteur de tête, de l'accélération des pulsations cardiaques, de la sueur, une sensation de chaleur et une augmentation des sécrétions bronchiques. Chez les animaux à sang chaud, les hautes doses de cette substance donneraient lieu à des vomissements et des phénomènes d'excitation : tremblements, convulsions, mouvements désordonnés des membres inférieurs auxquels succèdent une paralysie complète. La respiration et le pouls d'abord accélérés, se ralentissent, la t<sup>o</sup> baisse et la mort arrive par paralysie de la respiration.

### Recherches personnelles.

#### VARIATIONS INTRATHORACIQUES.

REMARQUES. — 1<sup>o</sup> Nous introduisons dans ces expériences la solution de benzoate de soude dans la veine jugulaire par la méthode exposée dans les préliminaires.

Nous injectons ce corps sous forme de solution à 2 % dans de l'eau physiologique. Cette solution à une valeur cryoscopique de 72 et est donc de 16 supérieure à celle du sang.

Cette introduction intraveineuse de la solution médicamenteuse convient le mieux à nos expériences, elle donne en effet une absorption rapide et produit après quelques minutes son maximum d'action.

Des expériences antérieures nous ont montré le moment de la plus grande intensité des phénomènes circulatoires et respiratoires observés au cours de l'intoxication par le benzoate de soude.

Dans l'exposé qui suit nous donnons de temps en temps des résultats d'une même dose à différents moments, après l'introduction du corps; c'est que l'observation attentive de l'animal nous donne des modifications que nous croyons intéressants de noter.

2<sup>o</sup> Pour quelques courbes qui suivent nous soumettons l'animal aux différents obstacles que notre appareil, comme tout appareil oppose à la respiration. Nous donnons tantôt une courbe de l'animal respirant librement, ou nous relions la canule trachéale avec les flacons respiratoires seuls et prenons une seconde courbe. Puis nous prenons une troisième courbe, l'animal respirant à l'appareil complet.

Nous croyons de la sorte mieux montrer la suffisance ou l'insuffisance de la respiration, par l'influence du moindre obstacle à la respiration.

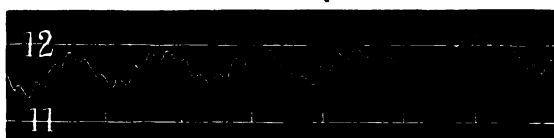
3<sup>o</sup> Le tracé respiratoire existe ici dans la courbe normale.

Ce fait a peu d'importance vu que les premiers troubles respiratoires ne sont que l'accentuation de ce qui existe ici normalement.

Elle fait remarquer davantage la suppression de l'ondulation respiratoire dans les courbes obtenues après des doses élevées de benzoate de soude.

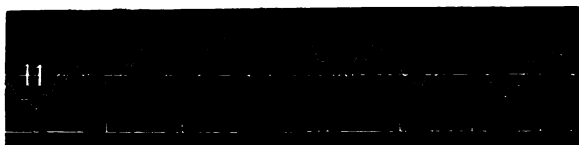
Ces remarques faites, nous allons procéder à l'exposé de nos courbes.

Les ondulations respiratoires s'accroissent jusqu'au correspondant de 4 grammes, à partir du correspondant de 6 grammes les oscillations deviennent très faibles, sont parfois supprimées dans la courbe et disparaissent complètement, quelque soit la manière dont on laisse respirer l'animal dans la courbe prise au correspondant de 14 gr.



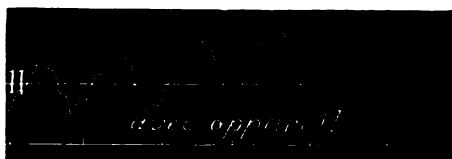
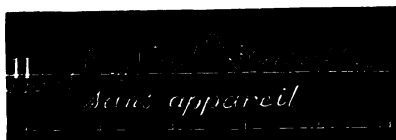
R. = 42.

Fig. 42. — Graphique I. — Lapin normal, poids 2 kilogr. 250.



R. = 54.

Fig. 43. — Graphique II : Après injection du correspondant de 2 grammes chez l'homme ou de 0,04 gr. de benzoate de soude par kilogr. de lapin.



R. = 54.

Fig. 44-45. — Graphique III : Au correspondant de 4 gr. chez l'homme, soit 0,08 de benzoate de soude par kilogr. de lapin.

L'animal respire maintenant 64 fois à la minute sans appareil et les oscillations respiratoires ne sont pas marquées régulièrement dans la courbe; avec l'appareil ces oscillations marquées dans la courbe sont beaucoup plus grandes et le lapin ne respire que 54 fois à la minute.

Ce phénomène va en s'accroissant dans les graphiques qui suivent, en ce sens, que les oscillations respiratoires qui d'abord n'apparaissent plus régulièrement que lorsque l'animal respire avec tout l'appareil (graphique n° 6), disparaissent bientôt dans la courbe prise l'animal respirant librement (graphique n° 7), s'effacent à des doses plus élevées

dans le tracé pris l'animal respirant avec flacons respiratoires seuls (graphique n° 8) et bientôt disparaissent, quelque soit la manière dont l'animal respire.

Nous ne faisons que mentionner ces faits sans tâcher d'en trouver une explication. Nous faisons simplement remarquer que ce trouble respiratoire est tout à fait anormal et montre une certaine excitabilité du centre respiratoire.

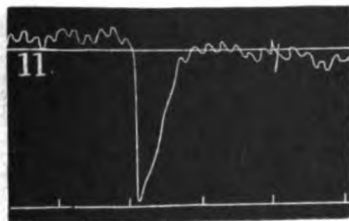


Fig. 46. — Graphique IV : Ce tracé est pris immédiatement après l'injection de 0,12 gr de benzoate de soude par kilo d'animal, soit le correspondant de 6 gr. chez l'homme.



R. — 66.

Fig. 47. — Graphique V : Cinq minutes après la même injection.

Ici se montre cette excitabilité du pneumogastrique que nous avons signalée et observée d'une manière très nette à propos du salicylate de soude.

Les réactions du pneumogastrique très intenses immédiatement après l'injection, deviennent moins nombreuses et moins fortes cinq minutes après l'injection.

Dans les injections suivantes nous n'avons plus vu ce phénomène se reproduire. Est-il dû comme pour le salicylate de soude à une excitation médicamenteuse, ou est-ce ici un phénomène insolite dû au trouble de l'injection, toujours est-il qu'il ne se présente pas ici avec la même constance et la même netteté que dans les expériences sur le salicylate de soude.

Nous n'avons cependant jamais observé ces réactions après l'injection d'autres substances médicamenteuses.



R. = 64

Fig. 48. — Graphique VI : Le lapin a reçu en injection 0,16 gr. de benzoate de soude par kilo d'animal, correspondant à 8 gr. chez l'homme.



Fig. 49. — Graphique VII : Tracé pris à la même dose, l'animal respirant librement.

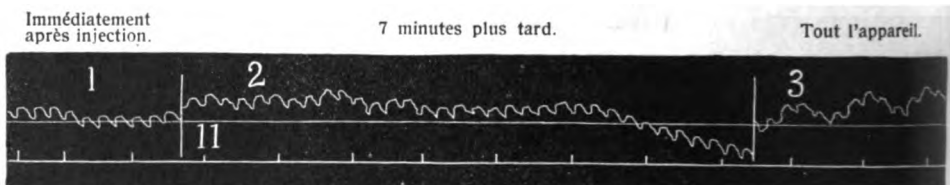


Fig. 50. — Graphique VIII : Au correspondant de gr. chez l'homme, soit 0,20 gr. de benzoate de soude par kilo de lapin.



Fig. 51. — Graphique IX : 0,28 gr. de benzoate de soude par kilo de lapin soit le correspondant de 14 gr. environ chez l'homme.

Un simple coup d'œil sur ces courbes suffit pour voir que la pression cardiaque se maintient à la normale au cours de ces injections progressives de benzoate de soude.

Nous remarquons dans certains graphiques (6, 7, 8) ces ondulations larges de la circulation que nous avons déjà remarqués après l'introduction de plusieurs médicaments.

Ces ondulations n'ont très probablement pas une grande importance car nous les avons remarquées dans des courbes d'animaux normaux. Comme nous le disons plus spécialement pour l'héroïne où ces manifestations sont les plus nettes, les animaux qui présentent ces ondulations circulatoires réagissent très rapidement et aussi bien que les animaux normaux, aux diverses pratiques d'asphyxie.

*Le pouls* ne subit guère de modifications au cours de cette expérience. Le tableau suivant montre son rapport avec la respiration.

	Pouls.	Respiration.
Normalement . . . . .	245	42
Au correspondant de 2 grammes . . . . .	250	54
»    »    » 4    » . . . . .	260	54-64
»    »    » 8    » . . . . .	260	66
»    »    » 8    » . . . . .	260	64
»    »    » 10   » . . . . .	260	64
»    »    » 14   » . . . . .	265	60

Et partout où la respiration est marquée dans la courbe circulatoire, on voit qu'il a toujours 4 pulsations environ par respiration.

Seul la courbe normale fait exception, là nous voyons exister 6 pulsations cardiaques pour une excursion respiratoire.

La respiration qui ne subit qu'une faible altération dans son rythme, en ce sens qu'elle s'accélère, présente quant à son volume les modifications plus intéressantes que voici :

## II. RYTHME RESPIRATOIRE.

L'animal précédent de 2,250 kgr. respire :

Normalement 42 fois à la minute.

Au correspondant de 2 grammes 54 fois à la minute.

»	4	»	54-64	»	»
»	6	»	66	»	»
»	8	»	64	»	»
»	10	»	64	»	»
»	14	»	60	»	»
»	20	»	67-68	»	»

Un second lapin de 2,250 kgr. est également tranchéotomisé et le solution médicamenteuse est introduite par voie intraveineuse.

Il respire :

Normalement 60 fois à la minute.

Au correspondant de 4 grammes 63 fois à la minute.

»	8	»	79	»	»
»	16	»	82	»	»

## PROFONDEUR RESPIRATOIRE.

Le premier lapin vide le tube de 300 cm<sup>3</sup> :

Normalement en 18, 19 1/2, 18 mouvements respiratoires.

Au correspondant de 2 grammes 16, 16, 15 mouvements respiratoires.

Au correspondant de 4 grammes 13 1/2, 13, 13 1/2 mouv. respiratoires.

»	6	»	13 1/2, 13, 13 1/2	»	»
»	8	»	13, 14, 13 1/2, 13	»	»
»	10	»	13, 13 1/2, 13	»	»
»	14	»	12, 12 1/2, 12	»	»
»	20	»	12 1/2, 13, 12 1/2	»	»

Le second lapin vide le tube de 200 cm<sup>3</sup> :

Normalement en 13-13 mouvements respiratoires.

Au correspondant de 4 grammes 10-10 mouvements respiratoires.

»	8	»	8-8-7 3/4	»	»
»	16	»	7-7-7	»	»

Le premier animal expire :

	Par minute.	Par respiration.
Normalement . . . . .	700 cm <sup>3</sup>	16,6
Au correspondant de 2 grammes . . . . .	1125 "	20,8
" " " 4 " . . . . .	1200 "	22,2
" " " 6 " . . . . .	1466 "	22,2
" " " 8 " . . . . .	1422 "	21,8
" " " 10 " . . . . .	1422 "	21,8
" " " 14 " . . . . .	1500 "	25,0
" " " 20 " . . . . .	1608 "	24,1

Le second lapin expire :

Normalement . . . . .	900 cm <sup>3</sup>	15
Au correspondant de 4 grammes . . . . .	1260 "	20
" " " 8 " . . . . .	1910 "	24
" " " 16 " . . . . .	2050 "	24,4

CONCLUSIONS : 1° La respiration devient de plus en plus fréquente au fur et à mesure que nous injectons.

2° Le volume d'air expiré par minute augmente de même progressivement avec les injections, de manière à être deux fois aussi grand aux doses de 16 gr. qu'à l'état normal.

3° Le volume d'air expiré par respiration augmente également avec chaque injection de benzoate de soude.

Tableau synoptique.

1<sup>er</sup> lapin :

Benzoate de soude par kilogr. d'animal.	Volume en 10 R.	Fréquence respiratoire par min.	Volume par minute.
<b>Injection intraveineuse.</b>			
Normalement . . . . .	166 cm <sup>3</sup>	42	700 cm <sup>3</sup>
0,04 grammes . . . . .	208 "	54	1125 "
0,12 " . . . . .	222 "	54-64	1200 "
0,16 " . . . . .	218 "	66	1466 "
0,20 " . . . . .	218 "	64	1422 "
0,28 " . . . . .	250 "	60	1500 "
0,40 " . . . . .	241 "	67-68	1608 "

2<sup>me</sup> lapin :

Normalement . . . . .	150 "	60	900 "
0,08 grammes . . . . .	200 "	63	1260 "
0,16 " . . . . .	240 "	79	1910 "
0,32 " . . . . .	244 "	82	2050 "

**Antipyrine.**

Ce corps est facilement soluble dans l'eau, aussi se prête-t-il bien à notre genre d'expériences. C'est d'ailleurs un des médicaments les plus importants de la série antipyrétique.

**Historique.**

Par la découverte de l'antipyrine en 1883 KNORR rendit un service incontestable à l'humanité souffrante. Ce corps est soluble dans l'eau. En solution faible il a très peu d'action sur les globules rouges.

**TOXICITÉ.** — La dose mortelle de l'antipyrine paraît très élevée. Les chiens sont très résistants à ce corps :

CROLAS et HUGOUNENQ ont pu faire ingérer à ces animaux jusqu'à 20 grammes d'antipyrine sans provoquer d'intoxication. Tous les auteurs n'ont pas observé cette tolérance.

La dose toxique chez l'homme n'est pas déterminée. On a pu donner sans inconvénients, par doses fractionnées, jusqu'à 6, 8, 10 gr. et plus en 24 heures (MANQUAT).

Douze grammes d'après HAYEM, ont produit des symptômes toxiques, consistant surtout en une grande prostration des forces avec affaiblissement du cœur.

CAPITAN et GLEY donnent comme dose mortelle expérimentale 1,45 gr. à 1,50 gr. par kgr. d'animal, par voie sous-cutanée, et à 0,65 à 0,70 gr. par voie intraveineuse.

HUCHARD et ARDUIN ont soumis des lapins à des doses de 1600 mgr. par kgr. d'animal, aussi ne semble-t-il nullement paradoxal de se demander avec LÉPINE si l'antipyrine appartient réellement aux agents toxiques.

SCHMITT range également ce corps parmi le groupe des médicaments peu dangereux.

Cependant les morts d'hommes manifestement dues à l'antipyrine écartent tout doute sur sa toxicité. Depuis 1883, l'on a communiqué de nombreux cas d'intoxication par l'antipyrine.

En 1890 on connaissait trois cas d'intoxication mortelle. Dans beaucoup de ces cas l'intoxication par l'antipyrine se caractérise par des troubles nettement marqués de la respiration et de la circulation, ce qui semble contradictoire avec le peu de sensibilité à ce médicament des grands centres de la moelle allongée.

INTOXICATION. — L'administration de doses de 1 gr. d'antipyrine plusieurs fois répétées, chez des adultes, ont occasionné d'après FILEHNE, une chute de la  $t^o$ , de l'excitation du pouls et de la respiration, un malaise général et du délire.

P. SNEYERS démontre que la chute de la  $t^o$  est plus lente chez des malades soumis à l'antipyrine que chez d'autres auxquels l'on a administré de l'antifébrine. La  $t^o$  du malade qui a pris de l'antipyrine se relève aussi plus lentement. GOTTLIEB constate une chute de la  $t^o$ , chez des animaux sains, soumis à l'antipyrine.

TUCZEK a constaté un cas d'intoxication par l'antipyrine, ressemblant à une épilepsie chez un enfant de 14 ans. BATTEN et BOKENHAM ont vu un cas d'intoxication rappelant de tout en tout la sclérose latérale. Il existe donc à côté de l'intoxication aiguë une intoxication chronique. C'est ce que CAPELETTI appelle l'antipyrinomanie et que STOKVIS qualifie plus justement du nom d'antipyrisme. Les symptômes en sont : de l'anorexie, de la pâleur, du bourdonnement d'oreilles, un affaiblissement musculaire notable. Avec la suppression du médicament, ces symptômes disparaissent rapidement.

Chez des animaux (chiens) l'intoxication chronique par l'antipyrine donne une diminution de l'excitabilité réflexe, une marche spastique et incertaine et de la paralysie de la partie postérieure de la moelle épinière (MAZETTI).



*Influence A/ sur la circulation.* — L'antipyrine provoque, sur les centres vaso-moteurs, une excitation vaso-motrice suivie de paralysie.

L'excitation primitive se traduit par une élévation de la pression sanguine, la paralysie secondaire, par une chute progressive de cette tension.

On observerait malgré l'élévation de la pression sanguine, même à faibles doses (1 à 2 gr.) une vaso-dilatation périphérique (CAPPOLA, QUIÉROLA, MARAGLIANO, etc.); rien ne prouve que cette vaso-dilatation soit générale, il peut y avoir constriction des vaisseaux profonds, notamment de ceux dépendant du splanchnique (LÉPINE).

MORAT et CASIMIR ont prouvé cette constriction pour les vaisseaux du rein. Chez un chien curarisé, les mêmes expérimentateurs ont montré que le nombre des pulsations augmente après injection de 1 gr. d'antipyrine.

A haute dose, l'antipyrine diminue l'énergie du cœur, surtout chez les animaux à sang chaud. Chez le lapin elle amène facilement la mort par paralysie du cœur (LÉPINE).

Localement appliquée, l'antipyrine détermine la constriction des vaisseaux et des tissus, en même temps qu'elle détermine la coagulation du sang (HÉNOQUE). Comme troubles circulatoires, on a noté plusieurs cas de syncope et de dépression cardiaque lors de l'administration de ce médicament à l'homme.

Dans un cas de rhumatisme articulaire aiguë, l'affaiblissement du cœur a été suffisant pour entraîner la mort (LÉPINE). Souvent on a noté de la cyanose et de l'irrégularité du cœur; exceptionnellement des hémorrhagies (hématémèses, ISRAEL) hémoptysie chez des tuberculeux (BIELSCHOWSKY) épistaxis et bronchorragies (PRIBAM et PETER).

*B/ Sur la respiration.* — L'injection intraveineuse de l'antipyrine produit une accélération de la respiration (IDE). La dyspnée est fréquente, elle peut affecter le type de CHEYNE-STOKES. MANQUAT a vu dans un cas de pleurésie tuberculeuse un malade être incommodé (dyspnées, angoisses, frissons) par une dose de 0,50 gr.

De ses expériences, STOKVIS conclut au peu d'influence de ce médicament sur le centre circulatoire et respiratoire.

En résumé donc, la pression cardiaque est augmentée aux faibles doses et diminuée aux fortes doses (LÉPINE et d'autres).

Pour ce qui regarde la respiration, STOKVIS croit qu'elle est peu influencée, d'autres disent qu'elle est accélérée par l'antipyrine (IDE).

#### Recherches personnelles.

Tout en notant quelques expériences sur la circulation, nous allons étudier d'une manière plus complète la respiration dans l'intoxication antipyrétique.

## I. VARIATIONS INTRATHORACIQUES.

Dans ces expériences, nous introduisons la solution d'antipyrine dans la veine jugulaire. Nous croyons que c'est la meilleure manière d'introduction du médicament pour obtenir un effet rapide.

La solution que nous injectons, contient un gramme d'antipyrine pour 100 d'eau physiologique : elle a une valeur cryoscopique de 63. Sa tension est donc légèrement supérieure à celle de l'eau physiologique.

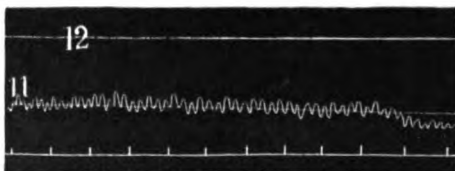
Après ces remarques, nous voyons dans les tracés suivants que la respiration qui n'est pas marquée dans la courbe normale, se dessine nettement dans cette courbe dès l'injection d'antipyrine.

Les oscillations respiratoires augmentent de hauteur jusqu'au correspondant de 6 gr., pour diminuer de hauteur à partir de 10 gr., elles ne sont plus apparentes dans la courbe prise au correspondant de 16 gr.



R. = 68.

Fig. 52. — Graphique I : Courbe normale.



R. = 68.

Fig. 53. — Graphique II : Au correspondant de 2 gr. d'antipyrine chez l'homme, soit 0,035 grammes par kilo de lapin.



R. = 75.

Fig. 54. — Graphique III : Au correspondant de 4 gr. chez l'homme, soit 0,07 gr. d'antipyrine par kilo de lapin.

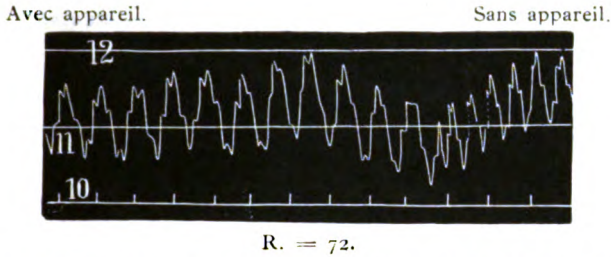


Fig. 55. — Graphique IV : Au correspondant de 6 gr. d'antipyrine chez l'homme ou de 0,10 gr. par kilo de lapin.

Dans cette courbe l'on remarque que la respiration est plus profonde dans la première partie de la courbe que dans la seconde. Dans la première, l'animal expirait à travers l'appareil récepteur alors qu'il respirait librement lors de l'inscription de la seconde partie de la courbe.

Cette influence de l'appareil respirateur qui est nulle sur la respiration normale et sur la respiration aux doses moindres d'antipyrine, ne peut s'expliquer que par un trouble respiratoire occasionné par l'antipyrine.

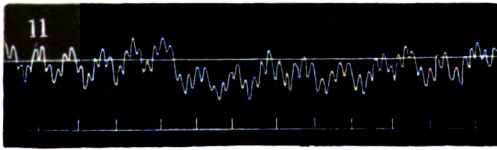


Fig. 56. — Graphique V : Au correspondant de 10 gr. d'antipyrine chez l'homme ou de 0,17 gr. par kilo de lapin.

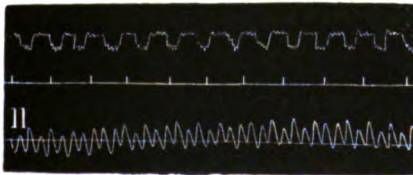


Fig. 57. — Graphique VI : Au correspondant de 16 gr. d'antipyrine chez l'homme ou de 0,28 gr. par kilo de lapin.

Le tracé supérieur de ce graphique est l'inscription de la respiration prise au moyen du tambour Marey.

Les courbes ci-dessus montrent que la pression cardiaque reste inchangée pendant toute la durée de l'injection.

Le cœur bat plus vite au début de l'intoxication pour ralentir aux doses de 0,28 gr. par kgr. de lapin.

Les rapports du pouls avec la respiration sont les suivants :

	Pouls.	Respiration.
Normal . . . . .	270	68
Au correspondant de 2 gr. . . . .	273	68
" " 4 " . . . . .	300	75
" " 6 " . . . . .	296	72
" " 10 " . . . . .	288	72
" " 16 " . . . . .	244	84

La respiration s'accélère au fur et à mesure que l'intoxication progresse.

Les variations par lesquelles passe la respiration sont étudiés plus loin.

## II. RYTHME RESPIRATOIRE.

Le premier animal (celui de plus haut) respire :

Normalement 68 fois à la minute.

Au correspondant de 2 gr<sup>s</sup> 68-69 fois à la minute.

"	"	4	"	75	"	"
"	"	6	"	72	"	"
"	"	10	"	72	"	"
"	"	16	"	84	"	"

Le second lapin de 2,200 kgr. est trachéotomisé, et l'introduction de la solution d'antipyrine se fait comme précédemment dans la veine. Il respire :

Normalement 72-71 fois à la minute.

Au correspondant de 3 gr<sup>s</sup> 74-75 fois à la minute.

"	"	6	"	80-82	"	"
"	"	12	"	86-85	"	"

## III. PROFONDEUR RESPIRATOIRE.

Le premier lapin vide le tube de 200 cm<sup>3</sup> :

Normalement en 14, 13, 12 respirations.

Au correspondant de 2 gr<sup>s</sup> en 12, 13, 12 respirations.

"	"	4	"	9, 9, 9 1/2	"
"	"	6	"	7, 7 1/2, 7	"
"	"	10	"	10, 11, 11	"
"	"	16	"	12, 11, 11	"

Le second lapin vide le tube de 300 cm<sup>3</sup> :

Normalement en 24, 25, 23 respirations.

Au correspondant de 3 gr. en 20, 21, 20 respirations.

»       »       6   »   19, 18, 19   »  
»       »       12  »   24, 24, 23   »

	Par minute.	Par respiration.
<b>Le premier lapin expire :</b>		
Normalement . . . . .	1040 cm <sup>3</sup>	15,3
Au correspondant de 2 gr. . . . .	1102 "	14,3
"       "       4 " . . . . .	1660 "	22,1
"       "       6 " . . . . .	2050 "	27
"       "       10 " . . . . .	1440 "	20
"       "       16 " . . . . .	1400 "	16,6

Le second lapin expire :

Normalement . . . . .	900 cm <sup>3</sup>	12,5
Au correspondant de 3 gr. . . . .	1100 "	14,8
"       "       6 " . . . . .	1260 "	15,7
"       "       12 " . . . . .	1075 "	12,5

Cette dose de 16 gr. chez l'homme ou 28 cgr. environ par kgr. chez le lapin, n'est d'après CAPITAN et GLEY que la 1/2 dose toxique, dans les injections par voie intraveineuse.

Nous avons continué notre injection jusqu'à donner 56 cgr. d'anti-pyrine par kilogr. d'animal; le lapin n'a vidé alors le tube de 280 cm<sup>3</sup> qu'en 24, 23 respirations. Cette dose est très rapprochée de la dose mortelle citée plus haut; l'animal s'est bien remis de l'expérience.

CONCLUSION. — 1° La respiration va en s'accroissant dès la première injection jusqu'à la fin de l'expérience.

2° Le volume de chaque respiration augmente aux doses moyennes de 4.6 gr. pour diminuer ensuite et ne tomber à 16 gr. aux environs de la profondeur normale.

3° Le volume respiratoire par minute suit la même fluctuation.

Tableau synoptique.

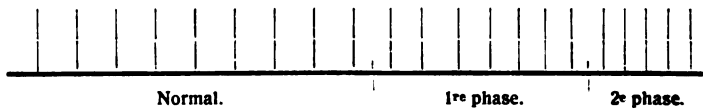
Antipyrine par kilo d'animal.	Volume par 10 respir.	Nombre de R. par minute.	Volume d'air expiré par minute.
<b>1<sup>er</sup> lapin :</b>			
Normalement . . . . .	153 cm <sup>3</sup>	68	1040 cm <sup>3</sup>
0,035 gram. . . . .	142 "	68-69	1102 "
0,07 " . . . . .	121 "	75	1660 "
0,10 " . . . . .	270 "	72	2050 "
0,17 " . . . . .	200 "	72	1440 "
0,28 " . . . . .	166 "	84	1400 "
<b>2<sup>me</sup> lapin :</b>			
Normalement . . . . .	125 cm <sup>3</sup>	72-71	900 cm <sup>3</sup>
0,07 gram. . . . .	148 "	74-75	1100 "
0,15 " . . . . .	157 "	80-82	1260 "
0,28 " . . . . .	115 "	86-85	1075 "

La respiration des lapins, soumis à l'antipyrine, pourrait se schématiser comme suit :

Respiration de plus en plus accélérée :

Avec 1<sup>o</sup>, une phase où les respirations sont plus profondes.

Une seconde phase, où les respirations ont environ une profondeur normale.



#### Antifébrine.

Cet antipyrétique n'a eu qu'une vogue passagère en thérapeutique. Nous avons cependant voulu l'étudier pour mettre les phénomènes respiratoires qu'il produit chez les animaux en parallèle avec ceux de l'antipyrine.

#### Historique.

Ce corps est un composé de l'aniline. On l'appela d'abord acétanilide. CAHN et HEPP le baptisèrent antifébrine à cause de sa valeur antipyrétique.

**TOXICITÉ.** — Il résulte des recherches de LÉPINE que ce corps est peu toxique; une dose de 0,25 gr. par kgr. injectée sous la peau, ou ingérée, n'est pas mortelle pour le chien; mais en injection sous-cutanée elle occasionne souvent la mort des cobayes par refroidissement. Si l'on tient ces animaux dans un milieu à t° élevée, ils peuvent résister à l'injection de 0,50 gr.; le même fait s'observe chez le lapin (WEIL).

Les doses toxiques ne tuent ordinairement qu'après 24 ou 36 heures (MANQUAT).

Chez l'homme sain, LÉPINE a observé qu'une dose de 0,50 gr. ne produit pas en général d'effet bien appréciable.

WEIL a pris 4 gr. d'acétanilide dans du vin, sans observer de modification de pouls ni de la t°. Cependant LÉPINE a vu la cyanose apparaître après l'ingestion de 2 à 3 gr.

La mort a toujours lieu dans le collapsus.

**INTOXICATION.** — L'on trouve dans les auteurs de nombreux cas d'intoxication, dus à l'administration immodérée de ce médicament (KRONECKER, LÖWENTHAL, FALK, NEWTON et d'autres).

KUMAGAWA constate qu'à dose non toxique, l'influence de ce médicament sur la t° des hommes et des animaux sains est nulle. Au doses toxiques cette action est peu appréciable.

L'action sur le système nerveux est directement paralysante. L'on remarque constamment du coma, de la paralysie totale, une diminution, une abolition même de l'excitation réflexe. (WEIL). L'on rencontre ainsi dans cette intoxication à la fois les crampes de l'intoxication strychnique et nicotinique (BONNOT).

De fortes doses ont une action dépressive sur les centres respiratoires et vaso-moteurs. Le cœur est complètement insensible à ce corps et les vaisseaux périphériques se dilatent sous son influence (STOKVIS).

**Sang et circulation.** — Une dose de 0,40 gr. par kgr. chez le chien, donne lieu au bout d'une demi-heure, suivant LÉPINE, à un renforcement notable de l'énergie cardiaque, à une légère augmentation de la tension sanguine et à une accélération des battements du cœur.

FISCHER incline au contraire pour un abaissement de la tension, qui d'ailleurs se manifeste constamment aux doses plus élevées. A très haute dose l'antifébrine paralyse le cœur.

Ce corps augmente la proportion de fibrine dans le sang (LÉPINE).

Il a une action manifeste sur les globules rouges. C'est un poison hématique, il attaque l'hémoglobine et la transforme en méthémoglobine (LÉPINE), combinaison fixe qui supprime la fonction globulaire.

Le nombre des globules n'est pas diminué et les hématies sont peu altérés dans leur forme. Cependant HERCKZEL les a trouvés vésiculeux et pâles. Le sérum n'est pas coloré et la méthémoglobine s'est produite dans les globules (LÉPINE).

Néanmoins le déficit en oxyhémoglobine diminue la puissance respiratoire du sang, qui se dépouille même d'une partie de son oxygène et se trouve incapable d'en absorber à nouveau pendant un certain temps (HENOCQUE). Cette altération se traduit par une cyanose généralisée qui disparaît rapidement, sans laisser de traces, quand on n'a pas dépassé les doses thérapeutiques. Lorsqu'on donne ce corps à fortes doses, les globules rouges sont attaqués et détruits d'après les recherches de LECLERC. En résumé donc, la littérature contient très peu d'expériences sur la circulation des animaux intoxiqués par l'antifébrine ; pour ce qui regarde la pression cardiaque, nous trouvons deux opinions contraires : LÉPINE en effet, croit à une légère augmentation de la tension sanguine, alors que FISCHER tend plutôt à admettre un abaissement de la tension constant aux fortes doses.

Sur la respiration nous n'avons rien trouvé dans la littérature.

#### Recherches personnelles.

Dans cette étude nous avons étudié les modifications que subit la respiration dans l'intoxication par l'antifébrine.

Nous signalerons aussi en passant les résultats de nos expériences sur la circulation.

#### I. VARIATION INTRATHORACIQUE.

*Remarques.* — 1° Au cours de ces expériences nous introduisons la solution d'antifébrine dans la veine jugulaire au moyen du procédé décrit plus haut. Elle contient 1 gramme d'antifébrine p. 100 d'eau physiologique.

2° Ce corps est très peu soluble dans l'eau froide et ne devient soluble qu'en faible proportion dans de l'eau chaude, aussi avons-nous du prendre des précautions nombreuses pour introduire une solution uniforme ne renfermant aucun flocon d'antifébrine. Les particules non dissoutes auraient pu occasionner de troubles nombreux tout à fait indépendants des troubles occasionnés, par l'introduction de la substance médicamenteuse.

Ces troubles, nous les avons vu se reproduire à chacune des expériences que nous avons faites avec des substances insolubles (phénacétine, véronal, etc.), et ils sont faciles à reconnaître.

3° L'antifébrine introduit par voie intra-veineuse donne rapidement le maximum de manifestation des phénomènes que nous voulons observer.

C'est ainsi que nous sommes parvenus à établir que le moment le plus propice pour noter nos résultats varie entre cinq et huit minutes après l'injection.



Après ces quelques remarques, nous allons passer en revue nos courbes circulatoires.



R. = 79.

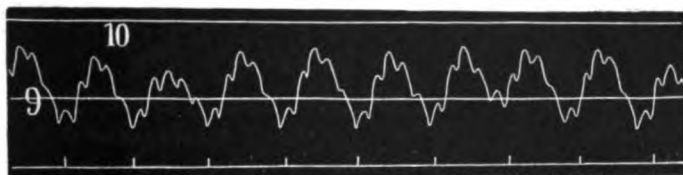
Fig. 58. — Graphique I : Lapin normal, poids 3 kilos.

L'oscillation respiratoire ébauchée dans la courbe normale se dessine nettement après la première injection, pour atteindre une hauteur d'un bon centimètre au moment où l'animal a reçu en injection 0,135 grammes d'antifébrine par kilo.



R. = 77.

Fig. 59. — Graphique II : Au correspondant de 2 grammes pour l'homme, soit 0,035 gr. par kilo d'animal.



R. = 63.

Fig. 60. — Graphique III : 0,09 grammes d'antifébrine par kilogr. de lapin, soit le correspondant de 5 grammes pour l'homme.



R. = 60.

Fig. 61. — Graphique IV : Au correspondant de 8 grammes pour l'homme, soit 0,135 grammes d'antifébrine par kilogr. de lapin.

Comme on le voit dans ces tracés, la pression cardiaque baisse d'un degré après injection de doses relativement peu fortes d'antifébrine.

A la dose de 0,135 gr. par kilo, le lapin réagit très bien à l'asphyxie pratiquée en mettant le doigt sur la canule trachéale.

A un moment donné, nous coupons les deux pneumogastriques et immédiatement la respiration ralentit donnant 40 à la minute : il y a 7 ou 8 contractions cardiaques par respiration.

Nous pratiquons l'asphyxie et la tension monte de 4 cm. de mercure en bonds rapides.

Après l'asphyxie la tension descend jusque 85 mm. de mercure, puis remonte à 90 mm. comme elle était au moment de pratiquer l'asphyxie.

Nous saignons l'animal à mort. Le sang présente des trainées couleur de chocolat, il se coagule bien; le cœur bat encore faiblement sans tension, la respiration a cessé et l'animal meurt doucement sans convulsions. Ces divers phénomènes montrent que l'animal présentait encore beaucoup d'énergie pour la lutte vitale.

Le pouls s'accélère au fur et à mesure que l'intoxication progresse; la respiration au contraire se ralentit, aussi suivent-ils une progression inverse comme le montre le tableau :

	Pouls.	Respiration.
Normal . . . . .	240	79
Après injection de 0,035 par kilo . . . . .	280	77
"    "    0,09    "    . . . . .	280	63
"    "    0,135    "    . . . . .	310	60

La respiration qui se ralentit progressivement et s'inscrit de plus en plus profondément dans le tracé circulatoire, subit encore d'autres modifications que nous étudions plus loin.

## II. RYTHME RESPIRATOIRE.

L'animal de plus haut respire :

Normalement 79 fois à la minute.

Au correspondant de 2 gr. 77 fois à la minute.

    "    "    5 " 63 "    "

    "    "    8 " 60 "    "

Un second lapin de 2,500 kgr. est également trachéotomisé et nous pratiquons l'injection intraveineuse d'une solution d'antifébrine pareille à la première.

L'animal respire :

Normalement 63-64 fois à la minute.

Au correspondant de 5 gr. 60-61 fois à la minute.

    "    "    10 " 55-56 "    "

## III. PROFONDEUR RESPIRATOIRE.

Le premier lapin vide le tube de 200 cm<sup>3</sup> :

Normalement en 13, 14, 13 1/2 respirations.

Au correspondant de 2 gr. 16, 14, 15 respirations.

»       »       5 » 16, 16, 16       »

»       »       8 » 18, 16, 17       »

Le second lapin vide le tube de 300 cm<sup>3</sup> :

Normalement en 25, 24, 26 respirations.

Au correspondant de 5 gr. 28, 29, 28 respirations.

»       »       10 » 29, 30, 29       »

	Par minute.	Par respiration.
Le premier lapin expire :		
Normalement . . . . .	1170 cm <sup>3</sup>	14,8
Au correspondant de 2 gr. . . . .	1026 "	13,1
»       »       5 » . . . . .	787,5 "	12,5
»       »       8 » . . . . .	705 "	11,7
Le second lapin expire :		
Normalement . . . . .	787 cm <sup>3</sup>	12,5
Au correspondant de 5 gr. . . . .	642 "	10,8
»       »       10 » . . . . .	555 "	10

CONCLUSIONS. — 1° Contrairement à l'expérience de LÉPINE sur le chien, nous inclinons avec FISCHER, pour un abaissement de la tension sanguine après injection intra-veineuse d'antifébrine.

2° La dose toxique du médicament par kilo d'animal n'est pas déterminée, nous avons injecté ici 0,15 gr. par kilo de lapin et croyons être encore assez éloigné de la dose mortelle.

3° La respiration devient de plus en plus lente au cours de ces expériences; les respirations individuelles de moins en moins profondes; et le volume d'air expiré par minute, baisse de plus en plus à mesure que nous injectons.

Tableau synoptique.

Antifébrine par kilogr. de lapin.	Volume par 10 R.	Fréquence de la respiration.	Volume par minute.
1 <sup>er</sup> lapin :			
Normalement . . . . .	148 cm <sup>3</sup>	79	1070 cm <sup>3</sup>
0,035 gr. . . . .	131 "	77	1026 "
0,09 " . . . . .	125 "	63	787 "
0,135 " . . . . .	117 "	60	705 "
2 <sup>e</sup> lapin :			
Normalement . . . . .	125 "	63-64	787 "
0 075 gr. . . . .	108 "	60-61	642 "
0 150 " . . . . .	100 "	55-56	555 "

## DEUXIÈME PARTIE.

## INTOXICATIONS MICROBIENNES.

## CHAPITRE I.

## La respiration dans l'intoxication diphtérique.

C'est à l'étude de la respiration dans cette intoxication que nous nous sommes appliqués, l'étude de la circulation ayant été largement faite au laboratoire de Gand par MINNE.

Nous expérimentons sur des lapins. Ces animaux sont attachés et le volume respiratoire est mesuré au moyen de la muselière ou de l'appareil antérieurement décrit.

Nous injectons la toxine diphtérique sous la peau. Cette toxine est conservée sous toluène et à un pouvoir toxique tel, que 0,02 cm<sup>3</sup> tuent un kgr. de lapin.

Nous suivons dans ces expériences le même ordre que plus haut.

Nous ne commençons à mesurer le volume respiratoire et à observer les modifications de la respiration que vers la 36<sup>e</sup> heure, car toutes les expériences faites jusqu'ici montrent, que pour une dose mortelle minima, c'est vers cette période que les phénomènes d'intoxication commencent à se manifester.

### Historique de la question.

CHARRIN et GLEY, ARLOING, CHARRIN et BARBIER, CHARRIN et CLAUDE, ENRIQUEZ et HALLION, tous, dans l'intoxication diphtérique insistent sur la longue durée de la période d'incubation.

ENRIQUEZ et HALLION, expérimentant sur des chiens, trouvent constamment une longue période latente pendant laquelle la circulation et la respiration, ne subissent aucune modification.

MINNE seul semble mettre en doute cette longue durée de la période d'incubation, nous ferons cependant remarquer qu'il injecte à ses animaux des doses mortelles en 24 heures. D'ailleurs, il ne constate d'effets nets qu'aux dix dernières heures précédant la mort.

ARLOING, LAULANIÉ, J. COURMONT, DOYEN, PAVIOT, ENRIQUEZ et HALLION, KREHL et SOETBEER, ont tous étudié l'évolution de la  $t_0$  pendant cette intoxication. MINNE admet avec COURMONT, la division suivante :

- A/ une période latente ;
- B/ une période d'hypérémie croissante ;
- C/ une période de chute de la  $t_0$ .

D'après MINNE, la toxine diphtérique ne développe aucun action élective ni directement, ni indirectement, sur une partie anatomique ou une partie spéciale de l'appareil circulatoire.

### Recherches personnelles.

#### I. FRÉQUENCE RESPIRATOIRE.

1<sup>er</sup> lapin de 2,260 kgr.

Normalement l'animal respire 56 fois à la minute.

A neuf heures du soir, nous lui injectons 0,05 cm<sup>3</sup> de toxine diphtérique sous la peau.

A la 36<sup>e</sup> heure, il respire 75 fois à la minute.

A la 37<sup>e</sup> »           »           46   »           »

L'animal est de temps en temps anxieux, il veut comme se révolter contre le masque. Ses pattes postérieures sont paralysées il les traîne et rampe sur le sol.

L'animal n'a pas de diarrhée.

Il n'a pas perdu en poids, 2,250 kgr.

A la 40<sup>e</sup> heure, il respire 80 fois à la minute.

A la 45<sup>e</sup> heure, il meurt en hypothermie avec une respiration très rapide, 110 fois à la minute.

2<sup>me</sup> lapin, 1,200 kgr. Ce lapin a de la diarrhée avant l'expérience.

Il respire normalement 42 fois à la minute.

Nous lui injectons 0,03 cm<sup>3</sup> de toxine diphtérique sous la peau.

A la 35<sup>e</sup> heure, il respire 75 fois à la minu .

A la 63<sup>e</sup> " " 62 " "

A la 37<sup>e</sup> " " 58 " "

A la 39<sup>e</sup> " " 56 " "

L'animal présente en ce moment des paralysies partielles très nettes des pattes postérieures et antérieures et des paupières.

La diarrhée a cessé.

L'animal n'a pas perdu en poids, il pèse encore 1,200 kgr.

A la 42<sup>e</sup> heure, il respire 102-103 fois à la minute.

A la 43<sup>e</sup> heure, il est mort.

3<sup>me</sup> lapin de 2 kilos.

Il respire normalement 60 fois à la minute.

Nous lui injectons 0,04 cm<sup>3</sup> de toxine diphtérique sous la peau.

A la 36<sup>e</sup> heure, il respire 78 fois à la minute.

A la 37<sup>e</sup> " " 59 " "

A la 38<sup>e</sup> " " 50 " "

A la 40<sup>e</sup> " " 42 " "

A la 42<sup>e</sup> " " 85 " "

A la 43<sup>e</sup> " " 104 " "

A la 46<sup>e</sup> " il meurt.

#### PROFONDEUR RESPIRATOIRE.

Le 1<sup>er</sup> lapin vide le tube de 300 cm<sup>3</sup> :

Normalement en 21, 23, 21 respirations.

Injection de toxine diphtérique de 0,05 cm<sup>3</sup>.

A la 36<sup>e</sup> heure en 41, 39, 42, 41 respirations.

A la 37<sup>e</sup> " 32, 22, 23 "

A la 40<sup>e</sup> " 40, 42, 42 "

Le 2<sup>me</sup> lapin vide le tube de 200 cm<sup>3</sup> :

Normalement en 14, 15, 14 respirations.

Injection de 0,03 cm<sup>3</sup> de toxine diphtérique.

A la 35<sup>e</sup> heure en 28, 29 respirations.

A la 36<sup>e</sup> " 27, 26 "

A la 37<sup>e</sup> " 25, 26, 24 "

A la 38<sup>e</sup> " 24, 25 "

A la 42<sup>e</sup> " 37, 38, 40 "

Le 3<sup>me</sup> lapin vide le tube de 200 cm<sup>3</sup> :

Normalement en 12, 11, 12 respirations.

Injection de 0,04 cm<sup>3</sup> de toxine diphtérique.

A la 36<sup>e</sup> heure 20, 21, 20 respirations.

A la 37<sup>e</sup> " 25, 25, 24 "

A la 38<sup>e</sup> " 20, 21, 20 "

A la 40<sup>e</sup> " 20, 21, 20 "

A la 42<sup>e</sup> " 29, 30, 31 "

	Par minute.	Par expiration
<b>Le 1<sup>er</sup> lapin expire :</b>		
Normalement . . . . .	730 4 cm.	13
Injection de 0,05 cm <sup>3</sup> de toxine diphtérique :		
A la 36 <sup>e</sup> heure . . . . .	540 "	7,2
" 37 <sup>e</sup> " . . . . .	511 "	11,1
" 40 <sup>e</sup> " . . . . .	585 "	7,3
<b>Le 2<sup>me</sup> lapin expire :</b>		
Normalement . . . . .	600 "	14,2
Injection de 0,03 cm <sup>3</sup> de toxine diphtérique :		
A la 35 <sup>e</sup> heure. . . . .	536 "	7,1
" 36 <sup>e</sup> " . . . . .	455 "	7,3
" 37 <sup>e</sup> " . . . . .	460 "	8
" 38 <sup>e</sup> " . . . . .	450 "	8
" 42 <sup>e</sup> " . . . . .	510 "	5
<b>Le 3<sup>me</sup> lapin expire :</b>		
Normalement . . . . .	1000 "	18
Injection de 0,04 cm <sup>3</sup> de toxine diphtérique :		
A la 36 <sup>e</sup> heure . . . . .	780 "	10
" 37 <sup>e</sup> " . . . . .	470 "	8
" 38 <sup>e</sup> " . . . . .	500 "	10
" 40 <sup>e</sup> " . . . . .	410 "	10
" 42 <sup>e</sup> " . . . . .	550 "	6,5

CONCLUSIONS. — 1<sup>o</sup> La respiration accélérée au début de la période des troubles toxiques, ralentit ensuite, pour s'accélérer de plus en plus jusqu'à la mort.

2<sup>o</sup> Le volume d'air expiré par minute diminue notablement pendant toute la durée de l'intoxication.

3<sup>o</sup> Le volume de chaque expiration diminue notablement pendant le 1<sup>er</sup> stade d'accélération, devient légèrement plus profond pendant le stade de ralentissement (quoique moins profond que normalement) pour être au minimum pendant le stade final d'accélération.

Heures d'intoxication.	Volume de 10 respirations.	Fréquence par minute.	Volume par minute.
1 <sup>er</sup> lapin :			
Normalement . . . . .	130 cm <sup>3</sup>	56	730 cm <sup>3</sup>
A la 36 <sup>e</sup> heure. . . . .	72 "	75	540 "
" 37 <sup>e</sup> " . . . . .	111 "	46	511 "
" 40 <sup>e</sup> " . . . . .	73 "	80	585 "
" 45 <sup>e</sup> " . . . . .	—	110	—
2 <sup>me</sup> lapin :			
Normalement . . . . .	142 "	42	600 "
A la 35 <sup>e</sup> heure. . . . .	71 "	75	536 "
" 36 <sup>e</sup> " . . . . .	73 "	62	455 "
" 37 <sup>e</sup> " . . . . .	80 "	58	460 "
" 38 <sup>e</sup> " . . . . .	80 "	56	450 "
" 42 <sup>e</sup> " . . . . .	50 "	102-103	510 "
3 <sup>me</sup> lapin :			
Normalement . . . . .	180 "	60	1000 "
A la 36 <sup>e</sup> heure. . . . .	100 "	78	780 "
" 37 <sup>e</sup> " . . . . .	80 "	59	470 "
" 38 <sup>e</sup> " . . . . .	100 "	50	500 "
" 40 <sup>e</sup> " . . . . .	100 "	41	410 "
" 42 <sup>e</sup> " . . . . .	65 "	85	550 "
" 43 <sup>e</sup> " . . . . .	—	104	—

La respiration dans l'intoxication diphtérique peut être schématisée comme suit :

Un stade d'accélération de la respiration présentant un volume amoindri par minute et par respiration.

Un 2<sup>d</sup> stade de ralentissement de la respiration : le volume d'air respiré par minute est plus faible qu'au stade précédent, mais le volume de chaque respiration individuelle est plus grand.



Normal :



Stade d'accélération.



Stade de ralentissement.



Stade final d'accélération.



Un troisième stade d'accélération de plus en plus prononcé et beaucoup plus qu'au premier stade, avec volume par minute égal au volume du stade précédent, mais chaque respiration n'équivaut plus qu'au bon tiers d'une respiration normale.

*Durée des diverses périodes respiratoires dans cette intoxication.*

Le 2<sup>o</sup> stade est sans contredit celui qui dure le plus longtemps, le dernier et le premier stade sont plus passagers.

Le premier stade dure dans nos expériences d'ordinaire de 2 à 3 heures.

Le second stade dure dans nos expériences d'ordinaire de 9 à 10 heures.

Le stade terminal ne dure pas plus de 1 à 2 heures.

CHAPITRE II.

**La respiration et la circulation dans l'intoxication staphylococcique.**

Nous procédons ici comme dans nos expériences sur la toxine diphtérique, c'est à dire que nous mesurons la respiration avec la muselière en caoutchouc fermant hermétiquement sur le museau de l'animal.

Les bouillons de staphylocoques sont injectés sous la peau.

Nous avons préféré les injections sous-cutanées aux injections intra-veineuses, parceque elles sont plus faciles à faire et moins troublantes pour l'animal.

Nous sommes persuadés que l'absorption se fait tout aussi bien par voie sous-cutanée que par voie intra-vasculaire, quoiqu'elle soit probablement un peu plus lente.

**Recherches personnelles.**

Nous avons fait une série d'expériences sur la respiration des animaux intoxiqués par des injections sous-cutanées d'une dose mortelle de bouillon staphylococcique.

Nous ne donnerons ici que les expériences les plus probantes.

Nous traitons d'abord la fréquence respiratoire, puis la profondeur respiratoire.

### I. RYTHME RESPIRATOIRE.

Nous avons pris un petit lapin de 1,200 kgr.

Avec la muselière respiratoire il respire :

Normalement 75 fois à la minute.

Nous lui injectons une dose mortelle de bouillon de staphylocoque :

24 heures après l'injection nous trouvons l'animal comme mort dans sa cage.

Il respire alors 64 fois avec l'appareil et 66 fois sans l'appareil.

Les reflexes pupillaires sont ralenties, la sensibilité est devenue plus obtuse.

A la 26<sup>e</sup> heure il respire 58 fois à la minute.

Les mouvements respiratoires sont saccadés.

A la 48<sup>e</sup> heure il respire 42 fois à la minute.

Lapin 5, poids 1 kilo (muselière).

Normalement il respire 52 fois à la minute.

Injection de dose mortelle de bouillon de staphylocoques sous la peau.

16 heures après l'injection il respire 56 fois à la minute.

A la 20<sup>e</sup> heure il respire 46 fois à la minute.

» 24<sup>e</sup> » » 46 »

» 34<sup>e</sup> » » 42 »

Lapin 6, poids 1,350 kilogr.

Nous mettons la muselière à l'animal.

Normalement (6 h. du soir) il respire 45 fois à la minute.

Injection d'une dose mortelle de bouillon de staphylocoques.

A 10 heures du soir il respire 52 fois à la minute.

Le reflexe pupillaire est ralenti, la sensibilité à la douleur est émoussée, le pincement énergique des oreilles et l'attouchement douloureux des narines ne provoquent pas de reflexes.

Après 12 heures il respire 60 fois à la minute.

» 14 » » 75 »

Les narines et les lèvres de l'animal sont fortement cyanosées, la respiration se fait avec une excursion ample de la cage thoracique et est accompagnée d'un soulèvement reflexe des narines plus accentué que normalement.

Après 17 heures du matin il respire 54 fois à la minute.

A 24 heures du soir il respire 45 fois à la minute.

Les reflexes pupillaires sont très lents, l'animal est très lent dans tous ses mouvements.

Après 26 heures il respire 42 fois à la minute.

L'animal est mort la nuit.

Lapin 8, poids 1,500 kilogr.

Nous lui mettons la muselière.

A 6 heures du soir (graphique 7) l'animal respire 60 fois à la minute.

Injection d'une dose mortelle de bouillon de staphylocoques (5 cm<sup>3</sup>).

Après 14 heures du matin il respire 75-81 fois à la minute.

L'animal est très vif. Les reflexes sont bien conservés et, ne fût ce la fréquence respiratoire, on dirait l'animal normal.

Après 16 1/2 heures il respire 60-57 fois à la minute.

Le respiration est presque complètement thoracique.

Le thorax se soulève en masse; mais ce soulèvement est peu accentué, il n'atteint environ que 4 mm. de hauteur alors que le soulèvement ample de la 2<sup>me</sup> période respiratoire des animaux intoxiqués par des bouillons pneumococciques atteint facilement 1 cm.

L'inspiration est plus longue que l'expiration.

» une noire; l'expiration équivaut à une croche. La respiration est accompagnée de soulèvement exagéré des narines.

L'animal est encore vif.

Après 19 heures il respire 48-52 fois à la minute.

La respiration est ample et nettement costale.

Elle reste invariable quelque soit la position dans laquelle on met l'animal; elle est la même avec ou sans muselière.

Les lèvres de l'animal sont pâles et cyanosées.

Ses extrémités sont froides.

L'animal a déjà un air misérable. Les réactions reflexes sont très lentes.

Après 21 heures l'animal respire 60-57 fois à la minute.

L'état général de l'animal est de plus en plus mauvais.

Après 23 1/2 heures il respire 60-57 fois à la minute.

L'animal est dans un état pitoyable. Il ne faut plus l'attacher pour mettre la muselière. Il est franchement en hypothermie (T 34°5).

La sensibilité est très faible.

Les reflexes sont très lents.

L'excursion de la cage thoracique est très faible, elle reste costale et l'excursion abdominale est presque nulle.

Le lapin respire la gueule ouverte, cependant il ne manifeste pas d'anxiété lors de la mise de la muselière.

Déjà l'on voit les contractions intestinales se dessiner à travers la paroi abdominale.

Quelques convulsions et l'animal cesse de respirer, il est mort.  
L'autopsie n'a pas montré de lésions macroscopiques d'organes.

PROFONDEUR RESPIRATOIRE.

Le lapin 1, vide le tube de 200 cm<sup>3</sup> :

Normalement en 23, 24, 23 respirations.

Injection de staphylocoques :

A la 24<sup>e</sup> heure en 15, 17, 14, 17 respirations.

» 26<sup>e</sup> » 13, 15, 14 respirations.

» 48<sup>e</sup> » 20, 22, 21 »

Le lapin 5, vide le tube de 200 cm<sup>3</sup> :

Normalement en 22, 23, 23, 22 respirations.

Injection de staphylocoques :

A la 16<sup>e</sup> heure en 19, 19, 18, 19 respirations.

» 20<sup>e</sup> » 19, 18 1/2, 18 1/2 »

» 34<sup>e</sup> » 24, 23, 24 »

Lapin 6, il vide le tube de 200 cm<sup>3</sup> :

Normalement (6 heures du soir) en 14, 14, 13 respirations.

Injection de staphylocoques :

A la 4<sup>e</sup> heure en 15, 16, 16 respirations.

» 12<sup>e</sup> » 16, 17, 16 »

» 14<sup>e</sup> » 18, 19, 17 »

» 17<sup>e</sup> » 15, 14, 16, 15 »

» 24<sup>e</sup> » 17, 18, 17 »

» 26<sup>e</sup> » 18, 19, 20 »

Lapin 8, il vide le tube de 200 cm<sup>3</sup> :

Normalement (6 heures du soir) en 20, 21, 20 respirations.

Injection de staphylocoques :

A la 14<sup>e</sup> heure en 21, 22, 21, 22 respirations.

» 16<sup>e</sup> 1/2 » 18, 17, 18, 19 »

» 19<sup>e</sup> » 17, 17 1/2, 16, 17 »

» 21<sup>e</sup> » 18, 19, 20, 19 »

» 23<sup>e</sup> 1/2 » 27, 29, 28, 27 »

*Volume d'air expiré par minute et par expiration.*

	Par minute.	Par respiration.
Lapin 1 expire :		
Normalement (graphique I) . . . . .	652 cm <sup>3</sup>	8,7
Injection de staphylocoques :		
A la 24 <sup>e</sup> heure (graphique II) . . . . .	858 "	15
» 26 <sup>e</sup> " . . . . .	891 "	15,4
» 48 <sup>e</sup> " (graphique III) . . . . .	420 "	10

	Par minute.	Par respiration.
<b>Lapin 5 expire :</b>		
Normalement . . . . .	500 cm <sup>3</sup>	9
Injection de staphylocoques :		
A la 16 <sup>e</sup> h. . . . .	589 "	10,1
A la 20 <sup>e</sup> h. . . . .	500 "	10,8
A la 34 <sup>e</sup> h. . . . .	365 "	8,6
<b>Lapin 6 expire :</b>		
Normalement (6 h. du soir). . . . .	643 "	13,2
Injection de staphylocoques :		
A la 4 <sup>e</sup> h. . . . .	700 "	12,4
A la 12 <sup>e</sup> h. . . . .	750 "	12,5
A la 14 <sup>e</sup> h. . . . .	1000 "	13,2
A la 17 <sup>e</sup> h. . . . .	530 "	14,5
A la 24 <sup>e</sup> h. . . . .	442 "	11,8
A la 26 <sup>e</sup> h. . . . .		10,5
<b>Lapin 8 expire :</b>		
Normalement (6 heures du soir, graphique 7) . . . . .	600 "	10
Inlection de staphylocoques :		
A la 14 <sup>e</sup> h. . . . .	714 "	9,8
A la 16 <sup>e</sup> 1/2 h. . . . .	666 "	11,1
A la 19 <sup>e</sup> h. . . . .	600 "	12,3
A la 21 <sup>e</sup> h. . . . .	570 "	10
A la 23 <sup>e</sup> 1/2 h. . . . .	400 "	6,1

CONCLUSIONS. — 1<sup>o</sup> La respiration accélérée dans la 1<sup>re</sup> période de l'intoxication, va ensuite en se ralentissant de plus en plus jusqu'à la mort.

2<sup>o</sup> Le volume d'air expiré par minute est plus grand que normalement pendant la période d'accélération de la respiration, et dans la seconde phase respiratoire dépasse encore un certain temps la normale, puis diminue et tombe au moment de la mort, loin en dessous du volume normal.

3° La grandeur d'un mouvement respiratoire s'écarte peu de la normale pendant le stade d'accélération.

Pendant le 1<sup>er</sup> partie du stade de ralentissement le volume d'une respiration dépasse notablement la normale pour être de loin inférieure à cette dernière au moment de la mort.

**Tableau synoptique.**

Heures de l'intoxication.	Volume de 10 respirations.	Fréquence de la respiration par minute.	Volume par minute.
<b>1<sup>er</sup> lapin :</b>			
Normal . . . . .	87 cm <sup>3</sup>	75	652 cm <sup>3</sup>
Injection de staphylocoques :			
A la 24 <sup>e</sup> h. . . . .	150 "	64	853 "
A la 26 <sup>e</sup> h. . . . .	154 "	58	891 "
A la 48 <sup>e</sup> h. . . . .	100 "	42	420 "
<b>Lapin 5 :</b>			
Normal . . . . .	90 "	52	500 "
Injection de staphylocoques :			
A la 16 <sup>e</sup> h. . . . .	101 "	56	589 "
A la 20 <sup>e</sup> h. . . . .	108 "	46	500 "
A la 24 <sup>e</sup> h. . . . .		46	
A la 34 <sup>e</sup> h. . . . .	86 "	42	365 "
<b>Lapin 6 :</b>			
Normal (6 h. soir) . . . . .	133 "	45	600 "
Injection de staphylocoques :			
A 8 h. soir . . . . .	124 "	52	700 "
A 6 h. matin . . . . .	125 "	60	750 "
A 8 h. " . . . . .	132 "	75	1000 "
A 11 h. " . . . . .	145 "	54	786 "
A 6 h. soir . . . . .	118 "	45	530 "
A 8 h. " . . . . .	105 "	42	443 "

Heures de l'intoxication.	Volume de 10 respirations.	Fréquence de la respiration par minute.	Volume par minute.
<b>Lapin 8 :</b>			
Normal (5 h. soir) . . . . .	900 "	60	600 "
<b>Injection de staphylocoques :</b>			
A 8 h. matin . . . . .	98 "	75-81	714 "
A 10 1/2 " . . . . .	111 "	60-57	666 "
A 1 h. soir . . . . .	123 "	48-52	600 "
A 3 h. " . . . . .	100 "	60-57	570 "
A 5 1/2 h. soir . . . . .	61 "	60-57	450 "

Le schéma suivant répond le mieux au mode respiratoire dans l'intoxication staphylococcique.

Normal :



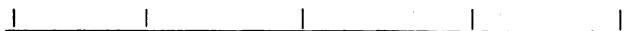
1<sup>er</sup> stade d'accélération avec profondeur peu modifiée des respirations et volume par minute plus grand.



2<sup>me</sup> stade de ralentissement, 1<sup>re</sup> phase. La respiration est plus lente qu'à l'état normal. Les respirations sont plus profondes que précédemment et le volume par minute dépasse le volume normal.



2<sup>me</sup> phase : la respiration est beaucoup ralentie, les respirations sont beaucoup moins profondes qu'à l'état normal et le volume d'air expiré par minute est aussi beaucoup moindre que normalement.



#### Température.

Nous n'avons pas voulu faire d'étude spéciale sur la température des animaux intoxiqués par les staphylocoques.

Nous donnons dans ce tableau les t° rectales prises au cours de nos expériences.

Heures.	To	Heures.	To
<b>Lapin 6 :</b>		Injection de staphylocoques :	
Normal (6 h. soir) . . . . .	38°4	à la 48 <sup>e</sup> h. . . . .	36°3
Injection de staphylocoques :		Mort immédiatement après.	
10 h. soir . . . . .	38°4	<b>Lapin 8 :</b>	
6 h. matin . . . . .	39°8	Normal (6 h. soir) . . . . .	38°3
8 " . . . . .	39°9	Injection de staphylocoques :	
11 " . . . . .	39°8	8 h. matin . . . . .	40°4
6 h. soir . . . . .	40°4	10 1/2 " . . . . .	39°6
8 " . . . . .	39°	1 h. soir . . . . .	38°6
Mort pendant la nuit.		3 " . . . . .	37°8
<b>Lapin 1 :</b>		5 1/2 h. soir . . . . .	24°5
Normal . . . . .	38°2	5 1/2 mort.	

CONCLUSION. — Il est facile de déduire de ce tableau que l'animal après un stade de fièvre, passe quelques heures avant la mort par un stade d'hypothermie.

#### Circulation.

Nous n'avons pas non plus voulu faire une étude bien spéciale sur la circulation au cours de ces intoxications.

Nous donnons ici les résultats acquis au cours des expériences précédentes et aussi pendant quelques expériences spéciales sur la circulation.

Lapin 1. — A la 24<sup>e</sup> heure de l'intoxication nous prenons la tension sanguine, l'animal est dans la 1<sup>re</sup> phase du stade de ralentissement respiratoire; il respire 64 fois à la minute, alors qu'ils respirait normalement 75 fois à la minute et il expire 853 cm<sup>3</sup> d'air par minute alors que normalement il n'en respirait que 420 cm<sup>3</sup>.

Cette courbe sanguine (canule en carotide) nous montre :

A/ Que la tension sanguine oscille autour de 105 mm. de mercure.

B/ Que son pouls bat environ 300 fois à la minute.

c/ Que la respiration est faiblement marquée dans la courbe circulatoire.



Fig. 62.



Nous pratiquons à un moment donné l'asphyxie directe en fermant les narines et la bouche, et immédiatement nous constatons une réaction nette du pneumogastrique et une hausse de tension sanguine de 3 cm de mercure. L'asphyxie passée, la tension redevient rapidement comme avant.

La couleur du sang de ce lapin, en ce moment, est normale.

Lapin 10. — Poids 1,500 kilogr.

Normalement ce lapin respirait 60 fois à la minute, son pouls battait 270 fois à la minute :

24 heures après l'injection d'une dose mortelle de staphylocoques, nous prenons la tension sanguine dans la carotide primitive.

L'animal est dans la première phase du stade de ralentissement.

Nous constatons :

A/ Que la tension sanguine oscille entre 112 et 103 mm. de mercure.

B/ Que les mouvements respiratoires ont dans la courbe sanguine une hauteur de 8 à 9 mm. de mercure.

C/ Qu'il y a 8 et parfois 7 pulsations cardiaques par respiration.

D/ Que le pouls bat 336 fois à la minute.

E/ Que le lapin respire 42 fois à la minute.

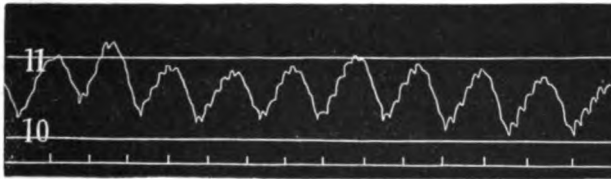


Fig. 63.

Lapin 11. — Poids 1,250 kilogr.

Normalement l'animal respire 66 fois à la minute, son pouls bat 270 fois à la minute.

À 6 heures du soir, nous faisons à cet animal l'injection d'une dose mortelle de staphylocoques.

À 8 heures le lendemain, l'animal est en hypothermie, ses extrémités sont refroidies, il ne respire plus que 48 fois à la minute, il est manifestement dans la seconde phase de la période de ralentissement respiratoire.

À ce moment nous prenons une courbe de tension sanguine dans l'artère fémorale.

La tension sanguine est à 70 mm. de mercure.

La respiration n'est pas marquée dans la courbe.

Le pouls bat 340 fois à la minute.

Une insufflation sur l'abdomen ne modifie pas la courbe circulatoire. L'animal est encore bien sensible.



Fig. 64. — Graphique III : Tension sanguine prise à 18 heures du matin dans l'artère fémorale.

A 3 heures de l'après-midi, nous prenons chez ce même animal la tension sanguine dans la carotide primitive.

La tension sanguine est à 60 mm. de mercure.

La respiration, quoique très dyspnéique n'est pas marquée dans la courbe circulatoire.

A 3 1/2 heures la tension tombe à 50 mm., puis à 40 mm. et en une chute rapide à 0°.

Le sang de l'animal, encore rouge à 3 1/2 heures, devient rapidement noir à 3 3/4 heures, quelques minutes avant la mort du lapin à 3 h. 50'.

CONCLUSION. — 1° La tension sanguine se maintient à un niveau rapproché du normal pendant tout le premier stade et la 1<sup>re</sup> phase du second stade respiratoire, ce n'est que quelque temps avant la mort, pendant la 2<sup>me</sup> phase du second stade, que la tension baisse fortement.

2° Pendant les dernières heures (2<sup>me</sup> phase du 2<sup>d</sup> stade respiratoire), la respiration n'est plus marquée dans la courbe circulatoire.

### CHAPITRE III.

#### La respiration et la circulation dans l'intoxication pneumococcique.

La littérature ne contient aucune donnée qui se rapporte à nos expériences; aussi entamerons-nous directement l'exposé de nos recherches.

#### Recherches personnelles.

Dans les expériences sur la respiration, nous nous servons pour mesurer le volume respiratoire, de la muselière en caoutchouc. Les avantages de cette manière de procéder ont été exposés dans un autre endroit de ce travail.

Du grand nombre de recherches que nous avons entrepris, à ce sujet, nous ne citerons que les plus saillantes, les mieux réussies.

Nous injectons un bouillon de pneumocoques d'une virulence telle qu'un cm<sup>3</sup> de ce bouillon tue un kilogr. de lapin.

Dans cette étude nous étudions successivement le rythme respiratoire et la profondeur respiratoire.

Nous décrivons le type respiratoire de cette intoxication et donnons quelques considérations expérimentales pour tâcher d'expliquer ce type.

### I. RYTHME RESPIRATOIRE.

Lapin 1, poids 1 kgr. :

Il respire normalement (6 h. soir) 56 fois à la minute.

Injection de 1 cm<sup>3</sup> de bouillon de pneumocoques.

15 heures après il respire 60 fois à la minute.

18 " " " 64 " "

21 " " (3 h. soir) il respire 75 fois à la minute

L'animal est mort pendant la nuit.

Lapin 2, poids 1,250 kgr. :

Il respire normalement (6 h. soir) 60 fois à la minute.

Injection de 1,3 cm<sup>3</sup> de bouillon de pneumocoques.

A 8 heures du matin 75 fois à la minute.

La respiration est anxieuse, avec excursion large de l'abdomen et du thorax. La sensibilité est exagérée. Les reflexes pupillaires sont très nets.

A 11 heures du matin 81 fois à la minute.

L'animal est très vif, très excitable. La respiration s'accompagne de soulèvements très marqués des narines. Vers 3 heures du soir nous avons trouvé l'animal récemment mort.

Lapin 3, poids 1 kgr. :

Il respire normalement 66 fois à la minute.

Injection de 1 cm<sup>3</sup> de bouillon de pneumocoques.

1/2 heure avant la mort, il respire 24 fois à la minute.

Les mouvements respiratoires sont courts et séparés par une pause respiratoire très longue.

La pose est deux fois aussi longue que l'inspiration et l'expiration ensemble.

Il y a un retrait de l'abdomen pendant l'inspiration.

Lapin 4, poids 1,300 kgr. :

Normalement il respire (6 h. soir) 68 fois à la minute.

Injection de 1 cm<sup>3</sup> de bouillon de pneumocoques.

A 8 heures du matin il respire 72 fois à la minute.

A 12 " " " 60 " "

La cage thoracique est soulevée en masse.

L'abdomen se retire pendant l'inspiration.

A 3 heures du soir il respire 30 fois à la minute.

L'inspiration et l'expiration sont brefs et la pause respiratoire très longue.

Lapin 5, poids 2,500 kgr. :

Normalement il respire (6 h. soir) 50 fois à la minute.

Injection de 2 cm<sup>3</sup> de bouillon pneumocoques.

A 7 heures du matin 60 fois à la minute.

A 8 1/2 " " 45 " "

La cage thoracique se soulève en masse.

A 10 1/2 heures 32 fois à la minute.

L'expiration et l'inspiration sont très courtes, l'excursion de la cage thoracique est faible; la pause respiratoire est très longue.

La respiration reste la même quelques soient les positions dans lesquelles on met l'animal.

## II. PROFONDEUR RESPIRATOIRE.

Lapin 1, poids 1 kgr., vide le tube de 200 cm<sup>3</sup>.

Normalement en 22, 22, 21 respirations.

Injection de 1 cm<sup>3</sup> de bouillon pneumocoques.

15 heures après l'injection 23, 24, 24 respirations.

15 " " 24, 26, 25 "

21 " " 22, 25, 20 "

Lapin 2, poids 1,250 kgr., vide le tube de 200 cm<sup>3</sup> :

Normalement en (graphique I, 6 h. soir) 17, 16, 17 respirations.

Injection de 1,3 cm<sup>3</sup> de bouillon de pneumocoques.

A 8 heures du matin (graphique II) en 17, 18, 16, 17 respirations.

A 11 " " " III 22, 21, 22, 22 "

Lapin 5, poids 2 kgr., vide le tube de 200 cm<sup>3</sup> :

Normalement (graphique IV, 6 heures du soir) en 11, 10, 11 respirations.

Injection de 2 cm<sup>3</sup> de bouillon de pneumocoques.

A 8 heures du matin (graphique V) en 13, 14, 13 respirations.

A 8 1/4 heures " " VI 14, 13, 14, 14 "

A 10 1/2 " " VII 20, 22, 21, 21 "

## VOLUME D'AIR EXPIRÉ PAR MINUTE.

Lapin 1 expire :

Normalement 509 cm<sup>3</sup> d'air par minute.

Injection de 1 cm<sup>3</sup> de bouillon de pneumocoques.

15 heures après l'injection 251 cm<sup>3</sup> d'air par minute.

18 " " 511 "

21 " " 600 "

Lapin 2 expire :

Normalement (graphique I, 6 h. du soir) 706 cm<sup>3</sup> d'air par minute.

Injection de 1,3 cm<sup>3</sup> de bouillon de pneumocoque.

A 8 heures du matin (graphique II) 833 cm<sup>3</sup> d'air par minute.

A 11 " " " III 800 " "

Lapin 5 expire :

Normalement (graphique IV) 6 h. du soir 909 cm<sup>3</sup> d'air par minute.

Injection de 2 cm<sup>3</sup> de bouillon de pneumocoques.

A 7 heures du matin (graphique V) 923 cm<sup>3</sup> d'air par minute.

A 8 1/4 heures " " VI 643 " "

A 10 1/4 " " VII 320 " "

VOLUME D'AIR EXPIRÉ PAR RESPIRATION.

Lapin 1 expire :

Normalement 9 cm<sup>3</sup> d'air par respiration.

Injection de 1 cm<sup>3</sup> de bouillon de pneumocoques.

15 heures après injection 8,7 cm<sup>3</sup> d'air par respiration.

18 " " 8 " "

21 " " 8 " "

Lapin 2 expire :

Normalement (graphique I) 6 h. soir, 11,7 cm<sup>3</sup> d'air par respiration.

Injection de 1,3 cm<sup>3</sup> de bouillon de pneumocoques.

A 8 heures du matin (graphique II) 12,3 cm<sup>3</sup> d'air par respiration.

A 11 " " III 10,0 " "

Lapin 5 expire :

Normalement (graphique IV) 6 h. soir, 18,1 cm<sup>3</sup> d'air par respiration.

Injection de 2 cm<sup>3</sup> de bouillon de pneumocoques.

A 7 heures du matin (graphique V) 15,4 cm<sup>3</sup> d'air par respiration.

A 8 1/4 heures " " VI 14,3 " "

A 10 1/4 " " VII 10 " "

CONCLUSIONS. — 1° La respiration s'accélère au début pour ralentir ensuite jusqu'à la mort.

2° Le volume d'air expiré par minute augmente pendant le stade d'accélération de la respiration, pour diminuer ensuite.

3° Le volume d'une respiration continuellement en dessous du normal, va en diminuant au fur et à mesure que l'intoxication avance.

4° Quant à la forme de la respiration continue et normale sans pause pendant le stade d'accélération, elle s'accompagne d'une large excursion du thorax (presque jusqu'un cm. chez le lapin) dans le second stade, et est entrecoupée de longues pauses pendant le 3<sup>e</sup> stade.

Tableau synoptique.

Heures d'intoxication.	Volume d'air par 10 respirations.	Fréquence R. par minute.	Volume d'air expiré par minute.
Lapin 1 :			
Normalement . . . . .	90 cm <sup>3</sup>	56	509 cm <sup>3</sup>
Injection de pneumocoques :			
15 heures après . . . . .	87 "	60	521 "
18 " " . . . . .	80 "	64	511 "
21 " " . . . . .	80 "	75	600 "
Lapin 2 :			
Normalement (6 h. soir). . . . .	117 "	60	706 "
Injection de pneumocoques :			
A 8 h. matin . . . . .	123 "	75	833 "
A 11 " . . . . .	100 "	81	800 "
Lapin 5 :			
Normalement (6 h. soir). . . . .	181 "	50	909 "
Injection de pneumocoques :			
A 7 h. matin . . . . .	154 "	60	923 "
A 8 1/4 " . . . . .	143 "	45	643 "
A 10 1/4 " . . . . .	100 "	32	320 "

La respiration dans cette intoxication peut être nettement distingué en trois stades, que nous définissons comme suit :

1<sup>o</sup> Un stade d'accélération. L'animal respire plus vite qu'à l'état normal. Il expire plus d'air par minute et chaque mouvement a une capacité moindre que normalement.

2<sup>o</sup> Un stade intermédiaire. La respiration est manifestement ralentie. Ce ralentissement fait que l'animal respire moins vite qu'à l'état normal. Le volume d'air expiré par minute retombe au-dessous du volume normal.

Le volume de chaque respiration est moindre qu'au stade précédent.

3<sup>o</sup> Un stade ultime ou final. La respiration est encore ralentie davantage. Le volume respiratoire par minute a encore baissé et la capacité d'une respiration individuelle est encore moindre qu'au stade précédent.

Les inspirations sont séparées par des pauses assez longues.

Normal



Stade d'accélération



Stade intermédiaire :



Stade ultime :



A un moment donné nous avons attaché l'un près de l'autre deux animaux intoxiqués par les pneumocoques et à des stades différents d'intoxication.

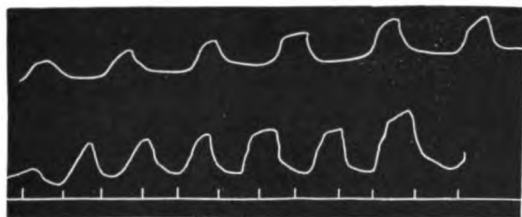
L'un était au stade intermédiaire.

L'autre était au stade ultime.

Nous avons pris alors les graphiques suivants en surveillant la respiration de ces animaux et tachant de l'imiter le plus fidèlement possible.

Au moment de l'inspiration nous appuyâmes sur le caoutchouc qui relie le pneumomètre (tambour de Marey) aux flacons respirateurs et le lâchâmes au moment de l'expiration.

Stade ultime



Stade intermédiaire

*Ce type respiratoire persiste dans l'atelectasie d'un poumon.*

La pneumonie est de toutes les intoxications de l'organisme humain par le pneumocoque, la plus importante et la plus fréquente.

Dans cette maladie l'on a d'ordinaire une partie, voire même un poumon entier ne respirant plus. C'est ce que nous avons taché d'imiter par l'atelectasie d'un poumon chez les animaux en expérience.

Nous avons constamment actélatasié un poumon complet. L'opération est plus facile que celle de l'atelectasie partielle, de plus elle trouble plus fortement la respiration.

Nous aurions bien pu par une méthode un peu spéciale, ne faire que l'atelectasie d'une partie d'un poumon, mais ces opérations difficiles

et délicates ne nous auraient donné que de simples variations de volume, tout en nous rendant intégralement le type respiratoire décrit plus haut.

Nous avons pris trois lapins. A deux de ces lapins nous faisons des injections de pneumocoques, le troisième lapin sert d'animal témoin.

REMARQUE. — Nous ne croyons pas, dans les expériences qui suivent, qu'on puisse attacher beaucoup d'importance à la respiration prise immédiatement après l'atélectasie d'un poumon. L'excitation due à l'opération intervient pour quelque chose dans les troubles constatés en ce moment.

### I. RYTHME RESPIRATOIRE.

Lapin 8, pèse 1 kgr. :

Normalement (12 hrs) il respire 69 fois à la minute.

Nous lui enlevons un fragment de côte et obtenons de la sorte l'affaîsément du poumon droit

L'animal respire alors anxieusement, se révolte contre le masque.

Il respire 100 fois à la minute.

Nous lui injectons 1,02 cm<sup>3</sup> de pneumocoques.

Après 6 heures l'animal respire 105 fois à la minute.

Il n'y a pas de révolte contre le masque.

A certaines moments le lapin respire 120 fois à la minute.

Il est très excitable et est manifestement dans le stade d'accélération décrit plus haut.

Après 20 heures du matin il respire 60 fois à la minute.

Nous sommes au 2<sup>e</sup> stade ou stade intermédiaire de la respiration.

La cage thoracique se soulève en masse. De nombreux muscles accessoires coopèrent à ce soulèvement.

L'inspiration est plus longue que l'expiration.

Après 2 1/4 heures l'animal respire 48 fois à la minute, l'inspiration est plus longue que l'expiration. Une pause respiratoire très nette sépare deux mouvements respiratoires. Cette pause est moins longue que chez les animaux qui ont leurs deux poumons intacts L'air expiré est chassé sous une très faible tension; la moindre pression de l'eau, l'empêche d'entrer dans le tube récepteur.

L'animal est en hypothermie.

Il fait quelques légères convulsions et meurt après 21 1/2 heures

Lapin 13, poids 1,250 kgr. :

A 7 heures du soir, il respire 66 fois à la minute.

Nous faisons l'atélectasie d'un poumon.

Immédiatement après il respire 97 fois et 103 fois par minute.

Nous lui injectons 1 cm<sup>3</sup> de bouillon de pneumocoques.

Après 13 heures il respire 72 fois avec masque.

" " " 120 " sans "

L'animal est très excitable.

Après 15 1/2 heures il respire 66 fois avec masque.

" " " 83 " sans "

L'animal est très excitable.



Après 18 heures il respire 62 fois avec et sans masque.

Le 2<sup>e</sup> type respiratoire n'est pas encore nettement établi le soulèvement de la cage thoracique est encore peu marqué.

Après 20 heures du soir, il respire 62 fois avec et sans masque.

Le 2<sup>e</sup> type respiratoire est nettement établi




Le soulèvement de la cage thoracique du côté sain est de 1 cm<sup>3</sup> à peu près.

L'inspiration est plus longue que l'expiration. L'animal est encore très excitable.

Après 22 heures il respire 60 fois à la minute.


" 23 1/2 " " 54 " "


Il y a déjà une courte pause qui sépare deux mouvements respiratoires.


L'inspiration a la valeur d'une , l'expiration d'une  et la pause d'une .

Après 25 heures du soir, le lapin respire 48 fois à la minute

La respiration est nettement ultime. La pause égale l'inspiration et l'expiration ensemble.

L'inspiration est une .

L'expiration est une .

La pause est une .

Après 37 heures l'animal respire 46-48 fois à la minute.

L'animal meurt à la 39<sup>e</sup> heure.

Lapin 9, 1 kgr., animal témoin :

Normalement il respire 69 fois à la minute.

Après ouverture de la cage thoracique et atelectasie d'un poumon il respire 97 fois à la minute.

Après 6 heures du soir il respire 90 fois à la minute.

" 22 1/2 " " 92 "

" 26 " " 90 "

	Par minute.	Par expiration.
Lapin 8, poids 1 kgr., expire :		
Normalement . . . . .	600 cm <sup>3</sup>	9
Après atelectasie d'un poumon . . . . .	400 "	4
Injection de 1,02 cm <sup>3</sup> de bouillon de pneumocoques:		
Après 6 heures . . . . .	404 "	6
" 20 " . . . . .	300 "	5
" 21 1/4 heures . . . . .	160 "	3,3

Lapin 13, poids 1,250 kgr., expire :

Normalement . . . . .	600 "	10
Après atelectasie d'un poumon . . . . .	500 "	5

	Par minute.	Par expiration.
Injection de 1 cm <sup>3</sup> de bouillon de pneumocoques :		
Après 13 heures . . . . .	513 cm <sup>3</sup>	7,3
» 15 1/2 » . . . . .	472 »	7,3
» 18 » . . . . .	413 »	6,6
» 20 » . . . . .	413 »	6,6
» 22 » . . . . .	400 »	6,6
» 23 1/2 » . . . . .	328 »	6,4
» 35 » . . . . .	272 »	5,7
» 37 » . . . . .	269 »	5,7

Lapin 9, poids 1 kgr. (animal témoin) il expire :

Normalement (12 h. du matin) . . . . .	600 »	9
Après atelectasie d'un poumon . . . . .	324 »	3,3
Après infection pneumococcique . . . . .	340 »	3,6
» 22 1/2 heures . . . . .	330 »	3,5
» 26 » . . . . .	329 »	3,5

CONCLUSIONS. — Il résulte clairement de ces expériences que le type respiratoire de l'intoxication par pneumocoques, reste inaltéré, quant à sa forme, chez les animaux dont un poumon est atelectasié.

Et l'on peut présumer de ces expériences sur les animaux, que si l'on doit trouver un type respiratoire bien déterminable chez les pneumococciques, ce type sera dû non à des densifications plus ou moins considérables d'une partie voire d'un poumon entier, mais à l'action spécifique du poison pneumococcique sur la respiration.

*Durée des différents stades respiratoires dans l'intoxication pneumococcique.*

Il est impossible d'attribuer une donnée mathématique aux divers stades respiratoires dans cette intoxication.

La durée diffère notablement avec l'intensité de l'intoxication et la résistance individuelle.

Tout au plus pouvons nous dire que dans une intoxication d'une durée de quatre jours, les stades ont une durée à peu près égale, le premier stade est un peu plus long. Dans une intoxication plus aigue, le premier stade est notablement plus long que les deux derniers, qui parfois dans une intoxication très aigue ne peuvent durer que quelques minutes.

*Quelle est la valeur de ce type respiratoire dans le pronostic de l'intoxication.*

Il va de soi que le stade d'accélération indique le début de l'intoxication alors que le stade ultime précède la mort.

Mais ce qui est plus intéressant, nous avons continuellement vu la mort survenir chez des animaux qui entraient dans le second stade du type respiratoire et à fortiori ceux qui étaient au stade ultime.

D'autre part les animaux chez lesquels nous n'avons remarqué que l'existence de l'accélération respiratoire ont continuellement survécu.

Il semblerait résulter de ceci que le stade d'accélération n'entraîne pas nécessairement un pronostic fatal. Alors que le pronostic devient toujours fatal dès que l'on voit s'établir le second stade respiratoire.

*A quoi tiennent ces variations respiratoires ? Quelles sont les causes de cette dyspnée ?*

Dans ce chapitre nous nous efforçons par de nombreuses expériences à trouver une explication rationnelle, admissible de la dyspnée respiratoire.

Cette dyspnée peut être due à trois causes.

1<sup>o</sup> A un obstacle à la circulation de l'air dans les voies aériennes.

2<sup>o</sup> A une hématoxe insuffisante. Il pourrait même exister une action élective du poison pneumococcique sur le centre respiratoire.

3<sup>o</sup> A une action des toxines sur les centres nerveux ou les muscles respirateurs.

Après avoir écarté les 2 premières hypothèses nous avons tenté quelques expériences pour les nombreuses subdivisions possible de la 3<sup>e</sup> hypothèse, mais nous devons dire qu'elles n'ont pas abouti à un résultat digne d'être noté.

*A/ Y a-t-il un obstacle dans les voies respiratoires, empêchant la libre circulation de l'air ?*

Nous avons fait à plusieurs reprises l'autopsie des voies respiratoires et jamais nous n'avons trouvé un obstacle quelconque, pouvant en aucune manière expliquer la dyspnée de l'animal en expérimentation.

A côté de cet argument probant nous citerons cette preuve expérimentale : nous avons pris deux lapins auxquels nous avons injecté une dose mortelle de pneumocoques.

Nous avons chez le premier lapin pris d'abord la respiration au moment où il était dans le 2<sup>d</sup> stade respiratoire, avec la muselière en caoutchouc.

L'animal respirait 62 fois à la minute et vidait le tube en 18, 19, 17 mouvements respiratoires.

Alors nous l'avons trachéotomisé et il nous a donné exactement

64, 63 respirations à la minute et le tube était vidé en 18, 18, 19 mouvements respiratoires.

Chez l'autre animal nous avons au moyen de la muselière en caoutchouc, pris la respiration au 3<sup>e</sup> stade.

L'animal respirait 48 fois à la minute et vidait le tube en 28, 29, 28 mouvements respiratoires.

Nous l'avons trachéotomisé et après 10 minutes d'attente, pour permettre à l'animal de se remettre de l'opération, nous avons obtenu 47 mouvements respiratoires à la minute et l'animal vidait le tube en 28, 28, 27 mouvements respiratoires.

Ces expériences nous permettent donc d'affirmer bien catégoriquement que la dyspnée ne peut en aucune manière être attribuée à un obstacle dans les voies respiratoires.

### B/ *L'hématose est-elle suffisante ?*

Dans une série d'expériences qui vont suivre, nous nous attacherons à rechercher la quantité de CO<sub>2</sub> que l'animal expire aux différents stades de l'intoxication pneumococcique.

Ces expériences nous renseigneront en effet sur la résistance à l'asphyxie de l'animal, sur son degré d'asphyxie, sur la suffisance ou l'insuffisance de l'hématose dans le poumon et sur la valeur de chaque type respiratoire au point de vue du maintien de l'hématose.

L'appareil dont nous nous servons est basé sur le dosage de CO<sub>2</sub> par absorption de ce gaz par de la soude caustique concentrée.

Nous pesons le barboteur avant et après l'expérience et les différences de poids sont le résultat de la quantité de CO<sub>2</sub> expiré et absorbé par la soude caustique.

L'appareil se compose :

1<sup>o</sup> D'un tube rempli de chaux vive qui sert à retenir le CO<sub>2</sub> de l'air.

De cet appareil part un tube qui va au sommet d'une cloche. Cette cloche repose sur un bac rempli d'eau sursaturée de chlorure de Na.

Sous ce bac nous entretenons une flamme qui maintient l'eau à une température uniforme de 25°, nous parvenons ainsi à maintenir l'air de la cloche à 20° malgré le courant inspireur.

Sous cette cloche est le lapin sur le plancher en bois.

De cette cloche part un tube rasant le plancher.

Ce tube va mener l'air d'abord à travers un flacon barboteur contenant de l'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anglais, qui dépouille l'air de son eau.

Puis l'air passe à travers un second flacon avec de l'H<sub>2</sub>SO ordinaire, sans y barboter. Nous sommes ainsi rassurés que l'air entraîné plus loin, est dépourvu de toute humidité. Puis l'air entre dans notre barboteur à soude et plus loin barbote encore dans un flacon d'H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

Ce dernier flacon empêche l'entrée éventuelle de liquide du côté de l'aspiration.

Le barboteur est la partie que nous pesons. Il est composé de trois petits flacons, chacun de 70 cm<sup>3</sup> environ et de deux boules. Dans la dernière boule existe un tube courbé à ouverture regardant en bas.

Deux petits trous pratiqués à la base du tube recourbé, communiquent avec le dernier barboteur, permettant la rentrée de la soude en ce flacon, soude qu'une aspiration un peu vive aurait projeté dans la boule. Puis vient un petit tube rempli de chaux vive pour absorber l'humidité qui aurait pu venir dans la soude.

#### Valeur de l'appareil.

Pour que l'appareil soit bon, il faut que 1<sup>o</sup> le CO<sub>2</sub> de l'air extérieur ne soit pas recueilli.

2<sup>o</sup> Que tout le CO<sub>2</sub> dégagé sous la cloche soit absorbé par la soude.

3<sup>o</sup> Que le renouvellement de l'air sous la cloche soit suffisant pour que l'animal y respire à l'aise.

Le CO<sub>2</sub> de l'air extérieur n'est pas recueilli.

Nous pratiquons une première pesée du barboteur la cloche étant vide.

Puis nous aspirons pendant 20 minutes l'air à travers la cloche.

La pesée avant le passage de l'air donne 0,92.

» après » » 0,94.

Donc il n'entre pas de CO<sub>2</sub> de l'extérieur dans l'appareil.

La faible différence de poids doit être attribuée au CO<sub>2</sub> contenu dans l'air de la cloche.

2<sup>o</sup> Tout le CO<sub>2</sub> dégagé sous la cloche est absorbé par la soude caustique du barboteur.

Le CO<sub>2</sub> ne peut se dissoudre dans l'eau sur lequel repose la cloche. Cette eau sursaturée de chlorure de soude n'absorbe pas l'anhydride carbonique.

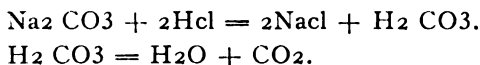
D'autre part le CO<sub>2</sub> est entraîné avec le courant inspirateur vers le barboteur de soude.

L'expérience suivante répétée à plusieurs reprises montre que tout le CO<sub>2</sub> dégagé sous la cloche est absorbé par la soude caustique.

Par l'action de l'acide chlorhydrique sur le carbonate de soude chimiquement pur, nous dégagons sous la cloche, une certaine quantité de CO<sub>2</sub>.

Une pesée avant et une pesée après l'aspiration de ce CO<sub>2</sub> nous permet de constater que tout le CO<sub>2</sub> dégagé est absorbé.

Nous prenons deux gr. de  $\text{Na}_2 \text{CO}_3$  ce qui nous donne 0,905 gr. de  $\text{CO}_2$  d'après la formule ci-contre :



Le poids du barboteur avant l'expérience est de 0,012 gr.

Après l'expérience il pèse 0,909 gr. ce qui donne une différence de 0,897 gr. et comme nous avons dégagé 0,905 gr. de  $\text{CO}_2$ , l'on voit qu'à part une légère différence, tout le  $\text{CO}_2$  dégagé sous la cloche est absorbé par la soude caustique.

3<sup>o</sup> Le renouvellement de l'air sous la cloche est suffisamment assuré par une aspiration vive : c'est cette aspiration nécessitée par le besoin d'air de l'animal, qui nous a fait abandonner les boules de LIEBIG et les tubes de FLEISCHER que nous avons employés dans des expériences antérieures.

C'est aussi ce qui nous a amené à construire ce nouveau barboteur, plus volumineux. Il supporte une aspiration vive sans que le liquide du barboteur ne vienne mouiller la chaux vive.

Ce qui nous montre que le renouvellement de l'air est suffisant sous la cloche, c'est que l'animal se trouve très à l'aise; il se lèche, il saute et sa respiration ne change pas d'allure ou ne s'accompagne pas de soulèvements plus marqués de la cage thoracique, que normalement. En un mot l'animal ne manifeste aucune tendance à une modification respiratoire pendant son séjour sous la cloche.

Enfin en soulevant la cloche, l'animal ne modifie en aucune façon sa modalité respiratoire.

Dans les expériences qui suivent nous pesons chaque fois le barboteur avant et après le séjour de l'animal sous la cloche.

### Expérience I.

Lapin 20, poids 1,300 kgr. :

6 heures du soir, il respire normalement 66 fois à la minute.

Sa  $t^{\circ}$  est à 38 $^{\circ}$ .

Le poids du barboteur avant l'expérience est de . . . . . 0,728 gr

" " après " " . . . . . 0,864 gr.

Le poids du  $\text{CO}_2$  est de . . . . . 0,136 gr.

N. B. L'animal est dans cette expérience laissé chaque fois pendant 20 minutes sous la cloche.

Nous lui injectons 1  $\text{cm}^3$  de pneumocoques; à 8 heures du matin l'animal est dans un état fébrile.

Sa  $t^{\circ}$  est à 39 $^{\circ}$ .

Il respire 78 fois à la minute.



Poids du CO<sub>2</sub> expiré pendant 20 minutes est de (1). . . . . 0,051 gr.  
 X 2  
 -----  
 0,102 gr.

Nous injectons à l'animal 1 cm<sup>3</sup> de pneumocoques.

A 12 heures le lendemain, l'animal respire 86 fois à la minute.

Sa t° est à 39°1.

L'animal est très excitable, sa respiration est accélérée.

Le poids du barboteur avant est de . . . . . 0,791 gr.  
 " " après " . . . . . 0,841 gr.  
 -----

Le poids de CO<sub>2</sub> respiré pendant 20 minutes est de . . . . . 0,050 gr.  
 X 2  
 -----  
 0,100 gr.

A 6 heures du soir, il respire 60 fois à la minute. Il est au 2<sup>e</sup> stade.

Sa t° est à 38°4.

Le poids du barboteur avant est de . . . . . 0,803 gr.  
 " " après " . . . . . 0,842 gr.  
 -----

0,043 gr.  
 X 2  
 -----

Le poids de CO<sub>2</sub> expiré pendant 20 minutes est de . . . . . 0,086 gr.

A 8 heures du surlendemain matin, il respire 40 fois à la minute.

Il y a déjà une courte pause entre les respirations.

Sa t° est à 36°8.

Le poids du barboteur avant est de . . . . . 0,800 gr.  
 " " après " . . . . . 0,832 gr.  
 -----

0,032 gr.  
 X 2  
 -----

Le poids de CO<sub>2</sub> pendant 20 minutes est de . . . . . 0,064 gr.

A 6 heures du soir le 3<sup>e</sup> stade est très net.

L'animal respire 45 fois à la minute.

Sa t° est à 36°4.

Le poids du barboteur avant est de . . . . . 0,159 gr.  
 " " après " . . . . . 0,190 gr.  
 -----

0,031 gr.  
 X 2  
 -----

Le poids du CO<sub>2</sub> pendant 20 minutes est de . . . . . 0,062 gr.

Nous injectons alors à l'animal une dose généreuse de chlorhydrate de morphine, soit 0,8 cm<sup>3</sup>.

On sait en effet, que la morphine produit un ralentissement notable de la respiration et qu'une pause très longue s'intercale entre les respirations.

---

Nous multiplions par 2, pour avoir le poids de la quantité de CO<sub>2</sub> expiré pendant 20 minutes comme dans les autres expériences.

Nous n'avons dans cette expérience laissé l'animal que pendant 10 minutes sous la cloche.



La morphine donne un type respiratoire très semblable à celui du dernier stade de l'intoxication pneumococcique. Ces types respiratoires se ressemblent pour l'allure de la respiration, mais ils sont totalement différents quand on considère le volume de chaque respiration.

Les respirations sont profondes et larges dans l'intoxication par la morphine; dans l'intoxication pneumococcique au contraire, les respirations sont superficielles.

Quinze minutes après l'injection, nous trouvons la respiration de l'animal un peu ralentie, la pause respiratoire est prolongée.

Il respire 42 et 40 fois à la minute.

Le poids du barboteur avant l'injection était de . . . . .	0,190 gr
"          "          après          "          " . . . . .	0,218 gr.
	<hr/>
	0,028 gr.
	× 2
	<hr/>
Le poids du CO <sub>2</sub> pendant 20 minutes est de . . . . .	0,056 gr.

### Expérience III.

Animal témoin.

Ce lapin pèse 1 kgr.

A 6 heures du soir il respire 60 fois à la minute.

Le poids avant est de . . . . .	0,924 gr.
Après 20 minutes de séjour sous la cloche il est de . . . . .	1,028 gr.

Le poids de CO <sub>2</sub> expiré pendant 20 minutes est de . . . . .	0,104 gr.
--	-----------

A 8 heures du matin l'animal respire 68 fois à la minute.

Le poids avant est de . . . . .	2,174 gr.
"    après    " . . . . .	2,272 gr.

Le poids expiré pendant 20 minutes est de . . . . .	0,108 gr
---	----------

A 12 heures l'animal respire 64-68 fois à la minute.

Le poids avant est de . . . . .	0,518 gr.
"    après    " . . . . .	0,619 gr

Le poids du CO <sub>2</sub> expiré pendant 20 minutes est de. . . . .	0,101 gr.
---	-----------

A 6 heures du soir, l'animal respire 65 fois à la minute.

Le poids avant est de . . . . .	0,273 gr.
"    après    " . . . . .	0,382 gr.

Le poids du CO <sub>2</sub> expiré pendant 20 minutes est de. . . . .	0,109 gr
---	----------

Il est à remarquer que le poids du CO<sub>2</sub> expiré pendant les divers séjours de l'animal sous la cloche est à peu près le même.

Ce même animal a servi à l'expérience n° II.

### Expérience IV.

Cette expérience offre un intérêt tout particulier, parce qu'elle montre le pourcentage du CO<sub>2</sub> dans l'air expiré, de l'animal intoxiqué par les pneumocoques.

Le lapin en expérience pèse 950 gr.

A 6 heures du soir il respire 63 fois à la minute.

Il vide le tube de 200 cm<sup>3</sup> en 26-27 respirations.

Il expire donc environ 700 cm<sup>3</sup> par minute

Nous le mettons sous la cloche pendant 20 minutes, le poids du barboteur avant l'expérience est de . . . . . 0,358 gr

Nous le mettons sous la cloche pendant 20 minutes, le poids du barboteur après l'expérience est de . . . . . 0,449 gr.

Le poids du CO<sub>2</sub> expiré pendant ces 20 minutes est de . . . . . 0,091 gr.

Comme nous travaillons à 20° et à la pression ordinaire, il existe environ du 5‰.

A 7 heures du matin, la t° est à 39°2.

L'animal respirait 72-75 fois à la minute.

Pendant les cinq dernières minutes de son séjour sous la cloche, l'animal respirait 72 fois.

Il vide le tube en 29, 28, 29 respirations, il expire donc 645 cm<sup>3</sup> d'air par minute.

Le poids du barboteur avant est de . . . . . 0,616 gr.

" " après " . . . . . 0,705 gr.

Le poids du CO<sub>2</sub> expiré pendant 20 minutes est de . . . . . 0,089 gr. ce qui fait du 5,1‰.

A 6 heures du soir, le 2<sup>e</sup> stade respiratoire est manifestement établi.

Sa t° est à 40°3.

L'animal respire 60 fois à la minute.

Il vide le tube en 20, 21, 20 respirations, il expire donc 600 cm<sup>3</sup> d'air par minute.

Le poids du barboteur avant est de . . . . . 0,961 gr.

" " après " . . . . . 1,034 gr.

Le poids du CO<sub>2</sub> expiré pendant 20 minutes est de . . . . . 0,074 gr ce qui fait du 6‰.

A 8 heures du matin le 3<sup>e</sup> type respiratoire est manifeste.

L'animal respire 48 fois à la minute.

Il vide le tube en 30, 29, 30 respirations.

Sa t° est à 37°2.

Il respire donc 320<sup>3</sup> d'air par minute.

Le poids du barboteur avant est de . . . . . 0,206 gr.

" " après " . . . . . 0,264 gr.

Le poids du CO<sub>2</sub> expiré pendant 20 minutes est de . . . . . 0,058 gr. soit du 7,5‰

De ces expériences il ressort clairement :

1° Que les variations dans le dégagement de CO<sub>2</sub>, chez l'animal normal, aux diverses heures de la journée, sont à peine appréciables.

2° Que le dégagement de l'anhydride carbonique, chez un animal intoxiqué par les pneumocoques, va en diminuant au fur et à mesure que l'intoxication progresse, pour tomber presque à la moitié de la normale à la toute dernière période de l'intoxication.

3° Que le pourcentage de CO<sub>2</sub> dans l'air expiré va en augmentant avec les progrès de l'intoxication.

L'animal exhale donc moins de CO<sub>2</sub> au fur et à mesure qu'avance l'intoxication pneumococcique. L'hématose se fait moins bien dans les poumons, le sang est plus chargé d'anhydride carbonique.

Le centre respiratoire est donc baigné par un sang plus riche en anhydride carbonique et cependant il ne répond pas par des respirations plus suffisantes au besoin d'air.

Il reste donc notre 3<sup>e</sup> hypothèse : les centres nerveux où les muscles sont en défaut.

Manque-t-il au centre l'oxygène vivifiant, reçoit-il moins les influences cérébrales ou est-il attaqué dans son essence? L'état actuel de la science ne nous permet pas de répondre à cette question.

*Circulation.* — Nous n'avons pas voulu faire une étude complète de la circulation dans cette intoxication. Nous ne donnons pas ici les résultats de deux expériences.

Chez le lapin 1, poids 1 kilo, nous avons pris la tension sanguine dans la période d'accélération de la respiration, elle était à 105 mm. de mercure.

Nous avons expérimenté aussi sur un lapin de 3 kilos.

A 6 h. du soir, nous injectons sous la peau de l'animal, 4 cm<sup>3</sup> de bouillon de pneumocoques.

La tension sanguine prise à 9 h. le lendemain, soit 15 h. après l'infection, oscille dans la carotide d'abord en 150 et 120 mm. de mercure, puis entre 130 et 120 mm., puis entre 120 et 100 pour osciller finalement une 1/2 heure après entre 120 et 110 mm. de mercure (graphique I).

L'animal est très excitable, la marche du tambour inscripteur, le battement de l'horloge marquant le temps l'excitent.

Un souffle violent sur l'abdomen fait monter la tension sanguine à 170, 180, 190 mm. de mercure.

Pendant cette prise de tension sanguine, l'animal est franchement dans le second stade respiratoire.

La cage thoracique est soulevée en masse et de 1 cm. environ.

C'est ce qui explique probablement la marque aussi profonde de la respiration dans la courbe circalatoire. Ces respirations qui sont aussi profondément marquées ont un volume moindre que les respirations normales, qui d'ordinaire sont ou pas ou faiblement marquées dans la courbe circalatoire.

A 10 h. l'inscription respiratoire prit une toute autre allure (graphique II).

De temps en temps même, elle n'est pas marquée dans la courbe et effectivement le second stade respiratoire tend à faire place au stade ultime.

A 8 h. le lendemain nous prenons la tension dans l'A. fémorale juste en dessous de l'arcade crurale.

La tension oscille sur 90 mm. L'animal est en hypothermie, 36°2 et il respire 39 fois à la minute (graphique III).

A 2 h. de l'après-midi, nous prenons la tension dans l'autre A. fémorale, elle est à 70 mm. de mercure. La courbe est régulière sans marque de respiration. Le pouls notablement ralenti bat environ 200 fois à la minute (graphique IV).

L'animal ne respire plus que 25-28 fois à la minute.

Il meurt à 2 1/2 heures.

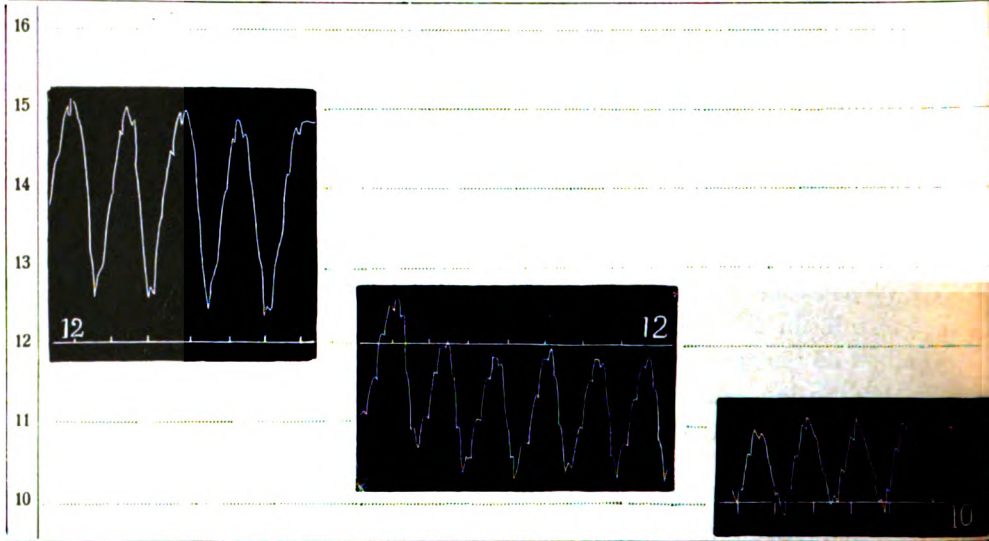


Fig. 66.

Fig. 67.

Fig. 68.

Graphique I : Lapin 3. Courbe prise 15 heures après l'inoculation.

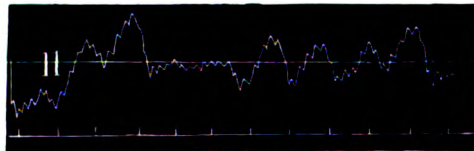


Fig. 69. — Graphique II : Une heure plus tard.

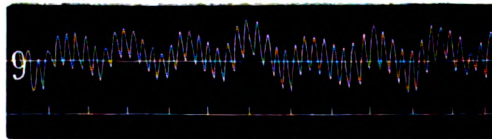


Fig. 70. — Graphique III : Après 38 heures.

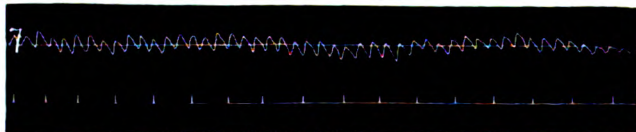


Fig. 71. — Graphique IV : Après 44 heures, une 1/2 h. avant la mort.

L'hypertension avec excitabilité circulatoire est donc bien nette pendant toute la période d'accélération respiratoire. A la transition vers le 2<sup>d</sup> stade nous voyons la tension repasser vers la normale quant à sa valeur absolue. Plus tard elle est sous la normale sans tomber pourtant aussi bas qu'on s'y attendrait même à l'agonie.

### CONCLUSIONS GÉNÉRALES.

Il nous paraît intéressant de compiler et de rapprocher dans un coup-d'œil d'ensemble, les divers types respiratoires que nous avons décrits au cours de nos expériences.

Soit ici la *respiration normale* :



Nous avons ainsi :

I. Un type respiratoire caractérisé par des respirations plus rapides et plus profondes. (1)



Ce type se rencontre dans l'intoxication :

- a/ Par l'éther;
- b/ Par le benzoate de soude;
- c/ Par l'antipyrine;
- d/ Par l'alcool (1<sup>r</sup> stade);
- e/ Par le salicylate de soude (2<sup>d</sup> stade);
- f/ Par l'hydrate de chloral (1<sup>r</sup> stade).

II. Un type respiratoire caractérisé par des respirations plus rapides et plus superficielles.



Nous avons rencontré ce type dans l'intoxication :

- a/ Par pneumocoques (1<sup>r</sup> stade);
- b/ Par la toxine diphtérique (1<sup>r</sup> et 3<sup>e</sup> stade).

3<sup>o</sup> Un type respiratoire caractérisé par des respirations plus lentes et plus profondes.

---

(1) Nous avons toujours en vue comme terme de comparaison la profondeur et la fréquence normale.

Ici nous avons à considérer deux variétés du mode respiratoire. Nous avons ainsi :

1° Des respirations lentes et profondes mais continues. La lenteur de la respiration est due à la lenteur de l'inspiration et de l'expiration :



Nous rencontrons ce type dans l'intoxication :

- a/ Par l'alcool (2<sup>d</sup> stade);
- b/ Par l'hydrate de chloral (2<sup>d</sup> stade);
- c/ Par le salicylate de soude (1<sup>r</sup> stade);
- d/ Par les pneumocoques (2<sup>d</sup> stade);
- e/ Par les staphylocoques (2<sup>d</sup> stade);
- f/ Par la toxine diphtérique (2<sup>d</sup> stade);
- g/ Par l'héroïne (début).

2° Des respirations lentes et profondes séparées par des pauses de plus en plus prolongées; le mouvement respiratoire en lui-même est relativement court quoiqu'il soit plus long que normalement.



Nous rencontrons ce type dans l'intoxication :

- a/ Par la morphine (intoxication avancée);
- b/ Par l'héroïne (intoxication avancée).

Pour la respiration de l'héroïne nous avons une particularité à signaler : l'inspiration est prolongée et l'expiration est brève, c'est ce que nous tâchons de représenter dans le tracé suivant :



IV. Finalement nous avons un type respiratoire qui est caractérisé par des mouvements respiratoires plus lents et plus superficiels.

Ici de nouveau nous avons deux variantes; l'on peut avoir :

1° Des respirations lentes et superficielles mais continues, c'est-à-dire que c'est le mouvement respiratoire en lui-même qui est prolongé.



Nous rencontrons ce type dans l'intoxication :

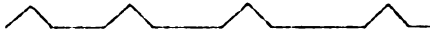
- a/ Par l'alcool (3<sup>me</sup> stade);

*b/* Par l'éther sulfurique (2<sup>d</sup> stade);

*c/* Par l'antifébrine;

*d/* Par les staphylocoques (2<sup>d</sup> stade, 2<sup>me</sup> phase).

2<sup>o</sup> Des respirations plus lentes et plus superficielles, séparées par des pauses de plus en plus prolongées.



Nous rencontrons ce type dans l'intoxication par les pneumocoques (3<sup>me</sup> stade).

#### **Succession des différents types dans les intoxications.**

Les types respiratoires que nous avons décrits plus haut se présentent tantôt isolément, tantôt combinés entr'eux de manières diverses.

Nous appelons types respiratoires simples ceux qui ne comprennent qu'un des types cités plus haut et qui ne se modifient que légèrement, au fur et à mesure que l'intoxication progresse.

Ainsi l'antipyrine et le benzoate de soude ont un type respiratoire simple, caractérisé par des respirations plus rapides et plus profondes que normalement.

De même le type de l'antifébrine est simple et caractérisé par des respirations de plus en plus lentes et profondes.

Les types respiratoires composés sont constitués par la réunion de plusieurs types simples.

Ce type se rencontre dans le plus grand nombre des intoxications.

Nous avons : 1<sup>o</sup> Pour l'éther sulfurique :

*a/* Un stade d'accélération avec respiration plus rapide et plus profonde;

*b/* Un stade de ralentissement avec respirations plus lentes et plus superficielles.

2<sup>o</sup> Pour l'alcool éthylique :

*a/* Un 1<sup>r</sup> stade d'accélération avec respiration plus rapide et plus profonde;

*b/* Un 2<sup>d</sup> stade de ralentissement avec respirations plus lentes et plus profondes;

*c/* Un 3<sup>me</sup> stade avec respirations plus lentes et plus superficielles.

3<sup>o</sup> Pour l'hydrate de chloral :

*a/* Un stade d'accélération avec respirations plus rapides et plus profondes;

*b/* Un stade de ralentissement avec respirations plus lentes et plus profondes.

4° Pour le salicylate de soude :

- a/ Un stade de ralentissement avec respirations plus lentes et plus profondes ;
- b/ Un stade d'accélération avec respirations plus rapides et plus profondes.

5° Pour la toxine diphtérique :

- a/ Un stade d'accélération avec respirations plus rapides et plus superficielles ;
- b/ Un stade de ralentissement avec respirations plus lentes et plus profondes ;
- c/ Un stade d'accélération avec respirations plus rapides et plus superficielles.

6° Pour l'intoxication par staphylocoques :

- a/ Un stade d'accélération avec respirations plus rapides et de grandeur à peu près normale ;
- b/ Un stade de ralentissement dont une première phase avec respirations plus lentes et plus profondes.

Une deuxième phase avec respirations plus lentes et plus superficielles.

7° Pour l'intoxication par pneumocoques :

- a/ Un stade d'accélération avec respirations plus rapides et plus superficielles ;
- b/ Un stade intermédiaire avec respirations plus lentes et plus profondes ;
- c/ Un stade ultime avec respirations plus lentes et plus superficielles.

#### **Importance de la transition d'un stade dans un autre.**

La transition d'un type respiratoire à un autre est pour ainsi dire insensible, dans presque toutes les intoxications étudiées. C'est à ce moment là que la respiration est la moins caractéristique, elle est en quelque sorte composée du mélange des deux stades entre lesquels la transition se fait.

Il est en général assez court. Nous n'entendons parler que du stade de transition dans les intoxications microbiennes étudiées. La durée du stade de transition dépend de la forme de l'intoxication. Ainsi dans une intoxication aigue les stades de transition sont notablement plus courts que dans les intoxications moins aigues.

Ces stades de transition sont d'une observation plus difficile à cause de leur irrégularité.

Le concours de l'observation de la respiration en ce moment, pour l'établissement du diagnostic sera très minime. Mais bientôt le stade



suisant se dessine, il devient de plus en plus net et acquiert finalement la valeur diagnostique que nous établissons plus loin.

#### Types à tirage.

Par tirage nous entendons les soulèvements respiratoires de la cage thoracique qui se remarquent dans les courbes sanguines et que l'œil peut reconnaître dans la plupart des cas; au lieu d'être une respiration très molle, régulière, les muscles inspirateurs semblent faire un effort plus brusque et plus violent.

Le tirage se remarque presque dans toutes les intoxications indiquées.

Il est surtout notable dans les intoxications suivantes :

- a*' Antipyrine (doses moyennes);
- b*' Benzoate de soude (doses moyennes);
- c*' Antifébrine;
- d*' Chloral (2<sup>d</sup> stade, 1<sup>re</sup> phase).
- e*' Staphylocoques (2<sup>d</sup> stade, 1<sup>re</sup> phase).
- f*' Pneumocoques (2<sup>d</sup> stade).

#### Types respiratoires suffisants et insuffisants.

Étudier la valeur des types respiratoires, c'est en d'autres mots, étudier la suffisance et l'insuffisance de la modalité respiratoire.

La respiration est dite suffisante lorsque, quelque soit sa modalité, le volume d'air respiré par minute est égal ou supérieur au volume d'air expiré normalement.

Chaque fois que ce volume tombe en dessous de la normale, nous appellerons la respiration insuffisante.

Il est à comprendre que ce terme d'insuffisant n'implique pas nécessairement une diminution telle qu'elle devienne incompatible avec l'existence.

Et l'insuffisance comprend dès lors une multitude de degrés.

A priori on peut dire que tous les types respiratoires caractérisés par des respirations plus rapides et plus profondes sont suffisants.

De même tous les types caractérisés par des respirations plus lentes et plus superficielles sont insuffisants.

Restent donc les autres types qui seuls offrent une contestation à ce propos.

Les types respiratoires constitués par des respirations plus rapides et plus superficielles sont les uns suffisants, les autres insuffisants.

Ainsi le type est suffisant dans le premier stade de l'intoxication par pneumocoques.

Au contraire il est insuffisant dans le 1<sup>er</sup> et 3<sup>me</sup> stade de l'intoxication diphtérique.

II. Les types qui comprennent des respirations plus lentes et plus profondes sont les uns suffisants, les autres insuffisants. En règle générale nous pouvons dire que les types à respirations continues sont suffisants, alors que les types avec pause sont insuffisants. Les trois intoxications microbiennes font exception à cette règle, là le type continu est insuffisant.

Les types respiratoires à tirage sont pour la plupart suffisants.

Seuls font exception les périodes de tirage constatés dans les intoxications par staphylocoques et pneumocoques, qui sont insuffisantes.

**A quelle période de l'intoxication se montrent les types suffisants et insuffisants ?**

Les types suffisants se montrent au début et dans une grande partie de l'évolution de l'intoxication.

Les types insuffisants au contraire se montrent à la fin des intoxications, quelque temps avant la mort.

Une exception à cette règle se présente dans le type insuffisant du début de l'intoxication diphtérique, mais encore est-il, que là, l'insuffisance n'est pas notable.

**Comparaison du type respiratoire de certaines intoxications.**

Quelles sont les intoxications dont le début est caractérisé par un même type respiratoire.

Le début de l'intoxication présente le même type respiratoire dans les cas suivants.

La respiration est plus rapide et plus profonde au début de l'intoxication :

- a/ Par l'éther sulfurique ;
- b/ Par l'alcool ;
- c/ Par le benzoate de soude ;
- d/ Par l'antipyrine ;
- e/ Par l'hydrate de chloral.

La respiration est plus rapide et superficielle au début de l'intoxication :

- a/ Par la toxine diphtérique ;
- b/ Par les pneumocoques.

La respiration est plus lente et plus profonde au début de l'intoxication :

- a/ Par la morphine ;
- b/ Par l'héroïne ;
- c/ Par le salicylate de soude.

Quelles sont les intoxications dont le type respiratoire ultime se ressemble ?

Ici nous devons uniquement nous borner à citer quelques expé-

riences dans lesquelles nous avons poussé l'intoxication jusqu'aux doses mortelles.

Ainsi nous constatons que les intoxications dont le stade final se caractérise par une respiration lente et profonde, séparée par des pauses prolongées sont :

- a/* L'intoxication par la morphine;
- b/* Par l'héroïne.

Le stade final des intoxications :

- a/* Par l'alcool;
- b/* Par l'éther sulfurique;
- c/* Par les staphylocoques,

se caractérise par des respirations lentes et superficielles mais continues.

Il y a quelques intoxications dont la respiration initiale et terminale est spéciale. Ainsi les respirations rapides et extra superficielles de la fin de l'intoxication diphtérique sont spéciales.

La période terminale de l'intoxication pneumococcique est caractérisée par une respiration spéciale.

#### Valeur diagnostique du type.

Il faut considérer deux cas. L'on peut se trouver en présence d'une intoxication dont on connaît la nature ou dont on présume avec beaucoup de probabilités la cause véritable. Quel peut être dans ce cas, la valeur diagnostique de l'examen de la respiration.

Pour les intoxications que nous avons étudiées, nous pouvons dire que dans l'éventualité énoncée, l'examen de la respiration sera dans la plupart des cas d'un secours utile pour consolider le diagnostic.

Nous voyons ainsi que dans les intoxications suivantes, l'examen de la respiration sera des plus utiles.

Intoxication :

- a/* Par l'héroïne;
- b/* Par la morphine;
- c/* Par les pneumocoques;
- d/* Par la toxine diphtérique;
- e/* Par les staphylocoques;
- f/* Par l'alcool éthylique;
- g/* Par l'hydrate de chloral;
- h/* Par l'antipyrine;
- i/* Par antifébrine;
- j/* Par le salicylate de soude.

Dans d'autres intoxications au contraire, dont la respiration est

moins typique, l'examen de la respiration aidera moins le diagnostique. Ce sont les intoxications :

- a/ Par le benzoate de soude ;
- b/ Par l'éther sulfurique.

Il est à remarquer que l'on doit tenir compte des changements, que les diverses altérations du poumon pourraient amener dans le type respiratoire.

Examinons maintenant le cas où la cause de l'intoxication serait inconnue :

Alors même, l'examen de quelques types respiratoires pourrait mettre sur la voie du diagnostic.

Ainsi les respirations lentes et profondes, entre coupées de longues pauses, ferait songer à l'intoxication par la morphine ou par l'héroïne.

Si l'inspiration est prolongée et l'expiration brève l'intoxication par l'héroïne se présentera à l'esprit.

Les respirations lentes et superficielles séparées par des pauses de plus en plus prolongées, feront songer à un agent pneumococcique qui a déjà fortement affaibli l'organisme. Les respirations extra superficielles et rapides ressemblant à des petits souffles successifs et précipités feront songer au stade terminal de l'intoxication par la toxine diphtérique.

Si l'observation d'un type respiratoire simple, à un moment donné d'une intoxication dont la cause est inconnu peut dans les cas énoncés mettre sur la voie du diagnostic ; l'importance des types respiratoires devient beaucoup plus marquée dans les cas où l'on a pu suivre l'évolution complète du type.

Ainsi une période de respirations plus rapides et plus superficielles, suivie d'une période où la respiration se ralentit de plus en plus et s'accompagne d'un tirage très prononcé, auquel fait suite une respiration encore plus lente mais continue, sans tirage, donnerait lieu de soupçonner une infection staphylococcique.

De même l'observation du type de l'alcool pourrait amener l'observateur à chercher là la cause de l'intoxication. Mais ici il est difficile que la cause échappe, à cause des renseignements multiples que cette intoxication entraîne fatalement.

Il est facile à concevoir que l'observation successive des différents types simples des intoxications par l'héroïne, la morphine, les pneumococques et la toxine diphtérique serait d'un concours des plus précieux pour l'établissement d'un diagnostic.

#### **Valeur diagnostique du tirage respiratoire.**

L'observation de certaines respirations à tirage respiratoire prononcé peut-être aussi d'un secours utile pour l'établissement du diagnostic d'une intoxication.

Nous avons de nouveau à supposer : 1<sup>o</sup> Le cas ou la cause de l'intoxication est connue.

Dans le cas où la cause de l'intoxication est connue, le tirage sera utile à confirmer le diagnostic dans les intoxications :

- a/ Par l'antipyrine;
- b/ Par l'antifébrine;
- c/ Par le benzoate de soude (moins caractéristique);
- d/ Par le chloral, 2<sup>d</sup> stade (moins caractéristique);
- e/ Par les staphylocoques;
- f/ Par les pneumocoques.

C'est surtout dans ces dernières intoxications que le tirage est caractéristique.

Nous ne croyons pas que l'examen du tirage seul pourra être de grande utilité dans le diagnostic d'intoxication à cause inconnue.

Mais l'apparition du tirage en rendant plus caractéristique certaines périodes d'intoxication, rendra leur examen plus facile et concourra ainsi indirectement à l'établissement de certains diagnostics.

#### **A quoi doit-on attribuer ces diverses modalités respiratoires ?**

La question que nous soulevons ici est une des plus épineuses et des plus obscures.

Nous allons tâcher en nous basant sur nos nombreuses expériences sur la respiration, d'y apporter un peu de clarté.

Dans l'historique sur l'alcool éthylique nous avons exposé l'opinion de divers auteurs sur cette question.

Nous notons là diverses opinions tendant à expliquer les variations du volume respiratoire, dans l'intoxication par l'alcool.

JAQUET prétend que ces augmentations de volume sont dues à des excitations du centre respiratoire par les fibres périphériques du nerf vague et de la partie sensorielle du glosso-pharyngien.

L'école de BINZ le nie en disant qu'après injections de faibles doses d'alcool, en évitant toute excitation périphérique, les phénomènes se représentent avec la même intensité.

D'après cette école, le centre respiratoire serait directement influencé par l'alcool.

STOKVIS voyant l'excitation persister dans la narcose profonde (SINGER WEISSENFELD) dit que cet approfondissement de la respiration est la conséquence d'une plus grande oxydation, dès la circulation d'alcool dans le sang.

Les expériences de l'école de BINZ écartent nettement l'hypothèse de JAQUET.

La théorie de STOKVIS prête à discussion.

Certes, nous ne nions pas la possibilité de l'influence de la plus grande oxydation dans le sang des animaux après l'injection d'alcool, mais nous ne croyons pas non plus que c'est là la cause unique, même la cause principale de l'augmentation du volume de la respiration dans cette intoxication.

Contrairement à l'affirmation de STOKVIS qui se basait sur des expériences de SINGER, l'augmentation de volume respiratoire ne continue pas jusqu'aux très fortes doses d'alcool. Nous avons au contraire très nettement démontré que le volume respiratoire diminue par les fortes doses d'alcool.

Si l'assimilation d'alcool augmente dans une forte mesure l'oxydation dans le sang, comment dès lors expliquer que la respiration se montre aussi bien insuffisante que suffisante, quoique l'oxydation augmente.

Dès lors l'interprétation de STOKVIS ne peut plus être complètement vraie. Et tout en admettant la possibilité de l'influence de l'oxydation sur l'augmentation du volume respiratoire, nous ne considérerons cette influence que comme accessoire et cherchons à trouver une explication répondant mieux aux résultats de nos recherches. Si nous passons en revue nos divers types respiratoires, nous constatons immédiatement que les types suffisants se montrent au début des intoxications et que les types insuffisants sont les précurseurs de la mort.

Si d'une part, avec l'école de BINZ nous écartons l'hypothèse de JAQUET et si d'autre part nos expériences infirment la doctrine de STOKVIS, nous nous trouvons devant l'interprétation très simple de l'école de BINZ.

Avec l'école de BINZ nous croyons que les types suffisants sont dus à l'action excitante sur le centre respiratoire de la substance médicamenteuse en expérience. Cette stimulation du centre peut donner lieu à des respirations plus rapides et plus profondes, plus rapides et plus superficielles mais à volume suffisant et à des respirations plus lentes et plus profondes mais suffisantes.

Quant aux types respiratoires insuffisants, ils peuvent être dus à l'action directement dépressive du médicament sur le centre respiratoire.

Nous voyons bien des substances médicamenteuses avoir une action dépressive sur le centre circulatoire, pourquoi ne pourraient-elles également, à fortiori disons-nous, agir d'une manière dépressive sur le centre respiratoire, qui se montre si manifestement influencé au cours des diverses intoxications.

Ce qui plus est, le centre lui-même, doit être atteint dans sa vitalité. En effet, l'action stimulatrice du sang fortement chargé d'acide carbonique, par le fait de l'insuffisance respiratoire, ne parvient plus à l'exciter.

Le centre respiratoire au lieu de réagir à cette stimulation et par des

respirations profondes donner lieu à une respiration suffisante et compensatrice, comme il le fait à l'état normal, réagit de plus en plus faiblement au fur et à mesure que progresse l'intoxication.

En résumé, nous croyons à l'influence directe de certaines substances médicamenteuses sur le centre respiratoire.

L'action de certaines toxines microbiennes dans le sens continuellement dépressif, se comprend de même. En effet nous voyons au cours de ces intoxications, les types respiratoires toujours insuffisants.

#### **Application éventuelle à la pratique médicale.**

Avant de terminer nous tenons à montrer quelles pourraient être l'application à la pratique, des types respiratoires que l'examen attentif des malades peut fournir.

La pathologie contient deux types bien connus, la respiration de CHEYNE-STOKES et la respiration de BIOT. La respiration de Cheyne-Stokes s'observe le plus communément dans l'hémorragie cérébrale, l'urémie et la vieillesse en général.

Dans ce type, l'on voit à un moment donné la respiration devenir de plus en plus précipitée et de plus en plus profonde, mais les excursions thoraciques ne tendent pas à perdre de leur fréquence et de leur amplitude, bientôt même les mouvements deviennent tout à fait superficiels, puis s'arrêtent. Cette pause dure quelques moments (10 à 20 secondes), puis de nouveau la respiration reparait, d'abord presque invisible, puis de plus en plus étendue, et ainsi de suite, de sorte que la respiration se compose de deux périodes alternantes : phase hyperpnéique ou dyspnéique et phase apnéique.

Remarquons que ce type respiratoire fait place souvent sans raison visible à des périodes de respirations normales.

La respiration de Biot ou respiration méningitique s'observe dans les méningites.

Voici quels sont ses caractères : il se produit de temps en temps une accélération des mouvements sans véritable dyspnée, allant jusqu'à 35 à 40 par minute. Cette fréquence excessive s'accompagne d'une inégalité marquée, quant à la durée et quant à l'étendue dans les ondulations respiratoires, ces sortes de crises sont même souvent comme entrecoupées par des soupirs ou des sanglots (VANLAIR) (1).

Nous n'avons observé ni l'un ni l'autre de ces types respiratoires au cours de nos expériences. Nous n'avons pas même vu un seul type ressembler à la respiration de Biot.

---

(1) VANLAIR, C. : *Manuel de Pathologie interne*, t, I, p. 32. Liège, 1896.

Quelques-uns de nos types respiratoires présentent une vague ressemblance avec le Cheyne-Stokes.

Ainsi le type respiratoire de l'héroïne, de la morphine et de la pneumonie (stade ultime), rappellent le type Cheyne-Stokes. Mais alors que dans Cheyne-Stokes, les pauses séparent quelques mouvements respiratoires, dans nos types, chaque respiration est nettement séparée par une pause.

Nous n'avons qu'à un moment, signalé plus haut, vu apparaître presque le Cheyne-Stokes dans l'intoxication par l'héroïne. Nous avons vu à un moment donné les respirations se grouper à 2 et 3 même, séparés par des pauses.

Nous n'avons observé ce fait qu'à un moment et ne savons quelle signification lui donner.

Maintenant si d'autres types respiratoires pouvaient être établis, nous croyons qu'ils pourraient dans une bonne mesure concourir au diagnostic de certaines affections et intoxications.

La forme des respirations sera pour certains types déjà caractéristique. Ainsi les respirations rapides et avec tirage léger, c'est à dire profondes, de même que le type à pauses seront facilement observés.

La grande classification des types respiratoires se base cependant sur la profondeur des respirations.

L'on butera là à la difficulté de prendre le volume chez des malades. Pour ce faire, il faudrait un instrument qui n'oppose aucune résistance au malade. Nous avons nous même monté un appareil pour mesurer le volume de l'air expiré. Cet appareil est bon pour les personnes saines et peu malades, mais celles qui souffrent de dyspnée, refusent de respirer par l'appareil.

Provisoirement c'est donc au tirage et à la rapidité qu'il faut faire attention en pathologie. La profondeur exagérée de la respiration ne pourra s'apprécier que dans les cas extrêmes.

Dès maintenant on peut considérer un état haletant, une respiration très visible, comme indice d'intoxication très sérieuse : des températures fébriles équivalentes peuvent s'accompagner d'une faible intoxication et d'une respiration calme ou au contraire d'intoxication sérieuse et de respiration troublée : une chute de température peut être le signe d'une guérison prochaine ou d'une agonie imminente ; l'observation de la respiration sera la plus facile pour juger de l'état d'intoxication. Il semble bien aussi que dans les intoxications comme celle du pneumocoque, l'observation de la respiration aura la plus sérieuse valeur dans le pronostic : certains stades annonçant la résorption de doses mortelles dont on ne triomphe plus.

Nous n'avons fait qu'ébaucher la question, il faudra encore beaucoup



d'expérimentations et d'observations cliniques pour tirer tout le bénéfice possible de l'observation soigneuse des symptômes respiratoires.

Avant de terminer, il nous reste ce devoir agréable à remplir, de remercier Monsieur le Professeur Ide, de la bienveillance avec laquelle il a dirigé nos travaux et des encouragements qu'il nous a donnés dans les moments difficiles.

### Bibliographie.

#### Héroïne.

- DRESSER : *Ueber den experiment. Nachweis der Vertiefung und Verlangsam. des Athemzüge nach therapeut. Heroingaben.* Pfl. Archiv., Bonn, 1900. Bd. 8, p. 86; *Pharmak. ueber einige Morphinderivat.* Th. M. 1898, p. 509.
- GUINARD : *Recherches expériment. sur l'éther diacétique de la morphine.* Journ. de Physiol. et de Pathol. Génér., t. 1, N° 5, sept. 1899, p. 974.
- IMPENS : *Pflügers Archiv.* Bd. 78 S., 30-37, 1900.
- KLINK : *Grosse Heroindosen ohne Intox. Erscheinungen.* Munch. M. Woch. 1899, N° 42.
- KROPIL : *Ueber die Unschädlichk. d. Heroin.* Ther. Mon. 1900, p. 382.
- LANCERAUX : *Journ. de Médecine Intern.*, 1 déc. 1899, p. 555.
- H. LEO : *Ueb. den therap. Werth. des Heroins.* Deutsche Med. Wochenschr. 1899, N° 12.
- LEWANDOWSKY : *Physiol. Abth. d. Archiv. f. Anatom. u. Physiol.* 1899, p. 560.
- MANQUAT : *Traité élément. de Thérapeut. de Mat. méd. et de pharmacol.* Paris 1900, tome second, p. 430.
- PAULESCO ET GUÉRADEL : *Journ. de Méd. Interne*, 15 mars 1899, p. 378.
- G.-C. SANTERSON : *Enige versuch. über die Athm. Wirk. des Heroins.* Ctb. f. méd. Wiss. 1900, d. 464; *Einiges über die Registrirung der Heroin-Athmung*, Pfl. Archiv. 84, p. 348. *Müncher Med. Wochenschr.* 1899, N° 42. *Skandinav. Arch. f. Physiol.* Bd. 105, 186, 1900 vers 6.
- V. SCHRÖDER : *Archiv. f. experiment. Path. u. Pharmac.* Bd. 27, 5, 96.
- WINTERNITZ : *Ueber die Wirk. des Morphins, und einige Abkömmlinge auf die Athmung.* Plüg. Archiv. Bonn 1900. Bd. 80, p. 344.

#### Alcool.

- ALBERTANI U. LUSANNA : *La sperimentale* 1874, Bd. 34.
- G. BAER : *Beitr. z. Kenntn. d. acuten Vergift. mit verschiedenen Alkoholen.* Arch. f. Anatom. u. Physiolog. 1898, p. 283; *Huseman's Jhrb.*, p. 373.
- F. BAUM : *Z. Theorie d. Alkoholnarkose, II.* Arch. f. exp. Pathol. 42, p. 119.

- BINZ : *Der Weingeist als Arzneimittel*. Centrbl. f. klin. Med. 1891, n° 1.; *Ueber die Antipyr. Wirk. v. Chinin. und Alkohol*. Virchow's Archiv. 51; *Werth. d. Weing. für die Ernährung* 1875; Verhandl. d. Congr. f. i. med. en 1888; etc. etc.
- J. BOCK : *Ueber die Wirk. Versch. gifte auf das isolirte Säugethierherz*. Arch. f. exp. Path., 41, p. 173.
- J. BOECKEL : *Bijdrage tot de pharmacologie van het hart*. Hoofdst. I en II. *Invloed van alkohol*. Diss. Amsterdam, 1891.
- DAREMBERG : *Mesure de la toxicité des diverses boissons alcooliques par l'injection intra-veineuse chez le lapin*. Bulletin de l'Académie. Paris, 1895, p. 341; Husemans Jhb., p. 354.
- DESTRÉE : *Influence de l'alcool sur le travail musculaire*. Journ. méd. de Bruxelles, 1897, n° 44 et 447; *Travaux de thérapie*, Bruxelles, 1897-1898, p. 3.
- DIEBALLA : *Ueber d. quant. Wirk. versch. Stoffe d. Akol u. Chlorof. Gruppe, auf das Froschherze*. Arch. f. exp. path, 34. p. 143.
- DRESER : *Ueber Herzarbeit und Herzgifte*. Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. 1888.
- DUJARDIN-BEAUMETZ et AUDIGÉ : Voir Dictionnaire de Thérap., art. *Absinthe*.
- H. FREY : *Ueber d. Einfluss d. Alkohols auf die Muskelvermüdung*. Basel, 1896.
- GÉPERT : *Einfluss d. Alkol. auf dem Gaswechsel d. Menschen*. Arch. f. exp. Path., 22, p. 367.
- GUTNIKOWE : *Ueber d. Einfl. des Alkohols auf des Blut Circulation*. Zeitschr. f. klin. Med. 21, p. 153.
- W. HEINZ : *Die Grösse der Atmung unter den Einfluss einiger wichtiger Arzneistoffe*. Diss. Trier 1890.
- C. HEMMETER : *Recent. exp. on the physiol. activity of æthil-alcohol*. Lab. of the John Hopkins Univ. Husemans Jhrb. 1899, p. 389.
- HERMANN : Archiv f. Anat. und Physiol., 1867.
- HEUBEL : *Die Wederlebung des Herzens nach Herz Muskelstarre*. Pfl. Archiv. 45, p. 415.
- A. JAQUET : *Der Alkohol als Genuss und Arzneimittel*, 1894.
- JOFFROY et SERVEAUX : *Sur un nouveau procédé de mensuration de la toxicité des alcools*. Sem. méd. 1895, p. 569; *Mensur. de la toxicité vraie de l'alcool éthylique*. Huss. Jhrb. 1897, p. 364.
- LOEWY : *Z. Kenntnis d. Erregbarkeit des Athem centrum*. Pfl. 35, p. 567.
- A. MANQUAT : *Traité élément. de thérapeut. de matière médic. et pharmacologie*, tome second, p. 590. Paris 1900.
- V.-D. MÜHLEN und JAQUET : *Zur pharmacol. Wirk. d. Alkohols*. Corresp. Blatt. d. Schweizer Aertze 1891, N° 15.
- NOTHNAGEL et ROSBACH : *Nouveaux éléments de matière médicale et de thérapeutique*, p. 326. Paris 1880.

- NOVI : *Actions de l'alcool sur l'organisme*. Rev. des travaux italiens en 1879; Archiv. Ital. de Biol. 1898.
- E. PARKES : *Experiments on the effects u. s. w.* Proceedings of the royal soc. 1890, N<sup>o</sup> 120 u. 123, 1874, N<sup>o</sup> 150.
- I. C. TH. SCHEFFER : *Invloed v. alkoh. op spieren*. Onderz. uit het physiol. Lab. te Utrecht, V<sup>de</sup> reeks; *Studien über den Einfluss des Alkoh. auf. die Muskelarbeit*. Arch. f. exp. Path. 44. p. 24; *Exp. onderzoek over den invloed v. alkoh. op spierenarbeid*. N. Tijdsch. v. geneeskunde 1899, II, p. 1077.
- O. SMIEDEBERG : *Théoret. ub. die Pharmak. Gruppe des Alkohols u. s. w.*; Archiv. f. exper. Path. 20, p. 203; *Lehrbuch des Arzneimittellehre*.
- SINGER : *Ueb. d. Bezieh. d. Alkohol z. Athmungs-Thätigkeit*. Archiv. intern. de pharmacodyn. 6, p. 493.
- B. J. STOKVIS : *Voordrachten over geneesmiddelen*, III<sup>de</sup> deel, 2<sup>de</sup> stuk, p. 461, p. 465, p. 469. Haarlem 1902.
- A. J. J. V. D. VANDEVELDE : *Détermin. du pouvoir toxique des alcools monoatomiques par la plasmolyse*. Arch. intern. de pharmacod. 7, p. 125; *Over den invloed van de grootte der zaden op de kieming*. Bot. Jaarboek Dodaenæ X, p. 109-131, 1898.
- WEISSENFELS : *Der wein als Erregungsmittel beim Menschen*. Pfl. Archiv. 71, p. 66.
- H. WENDELSTADT : *Die Wirk. d. Weingeistes auf die Athmung des Menschen*. Pfl. archiv. 76, p. 223.
- WILLMANS : *Die direkte erregung d. Athmung centrum d. d. Weingeist*. Pfl. Archiv. 66, p. 167.
- TAVERNARI : *Recherches touchant l'action de quelques nervins sur le travail des muscles fatigués*. Revue des travaux italiens en 1896, par Mosso, p. 6.
- ZIMMERBERG : *Untersuch. über den Einfluss des Alkohols auf die Thätigkeit des Herzens*. Inaug. dies. Dorpat 1869.
- ZUNTZ u. BERDEZ : *Fortschritte der Méd.*, 1887, S. I.

#### Ether sulfurique.

- E. BÉLURE : *De l'Étéromanie*. Paris 1885.
- COHN : *Ueber d. Missbrauch d. Aethers*. Huseman's Jhrb., 1898, p. 376.
- DIEBAELA : Arch. f. Exp. physiol. Bd. 34, p. 148.
- DUPUY : Progrès médical, 1873, p. 286 et 1888, p. 985.
- E. HART : *Ether drinking, its prevalence and results*. London, 1891.
- F. HEYMANS : *Sur l'action toxique et antiseptique du chloroforme et de l'éther*. Ann. de la société de Méd. de Gand, 1892, p. 66.
- E. HEUBEL : *Die Wiederbelebung des Herzens nach Herzmuskelstarre*. Pflüg. Archiv. 45, p. 485.
- KAPPELLER : *Ueber Aether u. Chlorof. Narkosenther. mon.* 1890, p. 241.

- KIONKA : *Ueber Chlorof. u. Aethernarkose*. Archiv. f. klinische Chirurgie. Bd. 50, 7, p. 475.
- KÖNIG : *Die Narkose-Frage*. Berl. Klin. Wochenschr. 1894, N° 52.
- A. MANQUAT : *Traité élément. de thérapéut., de mat. méd. et de pharmac.* Paris 1900, p. 329, t. II.
- MIKULICZ : *Chloroform oder Aether*. Berl. Kl. Woch. 1894, n° 46 ; *Zur Aethernarkose*, *ibid.*, 1894, n° 51.
- M<sup>lle</sup> L. OCOUNKOFF : *Thèse de Paris*, 1877.
- PEARSON : *Voyez foy*, p. 293.
- ROSSA : *Erfahrungen über Aethernarkose*. Wien, Med. Woch., 1896, n° 4.
- C. L. SCHLEICH : *Schmerzlose Operationen*. Berlin, 1894, 553.
- SIMONIN : *Arch. gén. de Médecine*, 1875.
- STOKVIS : *Voordracht over geneesmiddelen*. Haarlem, 1892, III<sup>de</sup> deel, 2<sup>e</sup> stuk, p. 549.

#### Hydrate de chloral.

- ARLOING : *Recherches comparatives sur l'action du chloral, du chloroforme et de l'éther*. Lyon, 1879.
- C. BINZ : *Vorlesungen über Pharmakologie*. Berlin 1891, p. 68 et 69.
- BORUTTAU : *Untersuchungen über den Lungen vagen*. Pflügers Arch. 61, p. 41.
- HAMMARSTEIN : *Deutsche Klinik*, 1870, S. 417, 434, 446, 462.
- HARMACK : *Ueber d. Einfluss d. Kohlennatrons auf die Stoffwechsel-Wirk. des Chloralhydrats*. Munchen, Med. Woch., 1895, p. 273 ; *Über die Beeinflussung d. automatischen Froschherzcentrum durch einige Substanzen der Chloral-gruppe*. Arch. f. Exp. path., II, p. 1.
- HEDBOM : *Farmakodynamische Studien. Forsök. med. Kloralhydrat*. Upsala, 1897, p. 70.
- HEIDENHAIN : *Archiv. f. d. ges. Physiol.*, 1871. Bd. 4, S. 557.
- HESS u. LUSINGER : *Toxicologische Beiträge*. Pflügers Archiv, 35, p. 177.
- EM. HEUBEL : *Die Wiederbelebung nach Herzmuskelstarre*. Pflüg. Archiv, 45, p. 415.
- M. IDE : *Traité de Thérapeutique*. Louvain 1905, p. 137.
- KIONKA : *Chloral und Acetaldehyd*. Archiv internat. de pharmac., 7, p. 465.
- LOEWY : *Z. Kenntnis d. Erregbarkeit des Athemcentrums*. Pflügers Archiv, 47, p. 613, 620.
- MANQUAT : *Traité élémentaire de thérapéutique, de Mat. méd. et de pharmac.*, t. II, p. 440. Paris, 1900.
- NITSCHMANN : *Beitrag 2, Kenntnis des Athemcentrums*. Pflügers Archiv, 35, p. 567.
- NOTHNAGEL et ROSSBACH : *Nouv. élément. de Mat, méd. et de thérapéut.*, p. 368. Paris 1880.
- PREISENDÖRFER u. RIEGEL : *Arch. f. klin. Med.* 1879. Bd. 25, S. 49.
- RAJEWSKI : *Centralbl. f. d. med. Wiss.*, 1870.

- CH. RICHEL : *De l'influence du chloral sur les actions chimiques respiratoires chez le chien*. Archiv de phys. norm. et pathol., 1890, p. 221 ; Dictionnaire de physiologie, Article *Chloral*, par Guinard II, p. 331-380.
- RUMPF : *Unters. ueber Wärmeregulir, i. d. Narkose und im Schlaf*. Pflügers Archiv 33, p. 372.
- C. J. STOKVIS : *Voordrachten over geneesmiddelen*. III<sup>e</sup> deel, 2<sup>e</sup> stuk, p. 565-566. Haarlem 1902.
- H. C. WOOD and CERNA : *The effects of drugs and other agencies upon the respiratory movements*. Journ. of physiol., 1892, 13.

#### Salicylate de soude.

- BLANCHIER : *Thèse de Paris*, 1879.
- B. BRANDIS : *Ueber die Behandlung des chronischen Gelenkrheumat.*, 1882, S. 12-24.
- C. E. BUSS : *Ueb. die Anwendung der Salicylsäure als antipyreticum* (Deutsch. Archiv. f. klin. med. Leipzig 1875).
- CHARTERIS : Soc. de méd. de Londres, 16 février 1891.
- DANEWSKY : *Zur Lehre über die Phys. Wirkung des Salisyls. na. in. A. Sakolowsky*. Arbeite aus dem Pharmak. Lab. zu Moskou. Lang. 1876.
- C. DE ROOY : Voyez Stokvis. *Voordrachten over geneesmiddelen*. Haarlem 1902. III<sup>e</sup> de deel, 2<sup>e</sup> de stuk ; *Vergel. onderz. over de werking op circul. van salic. Natric. enz.* Diss. Leiden, 1879.
- A. FISCHER : *Zur antipyret. Wirkung der Salicyl. u. d. Salicyl. natrons*. D. Zeitsch. f. prakt. Méd. 1875, N<sup>o</sup> 18.
- P. FURBRINGER : *Zur Wirk. d. Salicyls*. Dies. Iena, 1875.
- HAYEM : *Thérap. Leistungen*, 1891.
- M. IDE : *Traité de Thérapeut.* Louvain, 1905, p. 345.
- KÖLHER : *Salicyls. und Salicyls. Na. Physiolog. Untersuch.* Centrb. f. Med. Wiss., 1876, p. 16 ; *Ueber die angebl. Zerlegbarkeit. d. Sal. Na. u. die Kolhem d. Blutes.*, id., 1876, p. 553 ; *Ueber Salicyls. und Salicyls. Na.* Centrabl. f. die Med. Wiss., 1876, N<sup>o</sup> 11, 32 ; *Zur Pharmokodyn. der Salicyls. Praeparate*. Deutsch. Zeitschrift f. Prakt. Med., 1876, N<sup>o</sup> 21 et 22.
- B. LONDON : *Beitrag. 2. Kenntnis d. Salicyls. Dyspnæ*. Berl. Kl. W., 1886, N<sup>o</sup> 16.
- A. MANQUAT : *Traité élémentaire de Thérapeut., de Mat. Méd. et de Pharmacol.* Paris, 1900, p. 324. T. I.
- C. MOELLI : *Ueber Ersatz d. Salicyls. als Antifebrile durch das Salicyls. Na.* Berl. Klin. W., 1875, N<sup>o</sup> 38.
- NOTHNAGEL et ROSBACH : *Elém. de Mat. Méd. et de Thérap.* Paris, 1880, p. 437, 438.
- OLTRAMARE : Soc. de Biolog. 1879, p. 192.

- QUINCKE : *Salicyls. Dyspnæ.* Berl. Kl. Woch., 47, p. 1881.
- F. PETERSEN : *Acute Vergiftung mit Natr. Salicyl. und subc. Inject. von Acid Salic. bei Erysipel.* Deutsche Med. Woch., 1877. S. 13 u. 29.
- L. RIES : *Ueber die innerliche Anwend. der Salicyls.* Berl. klin. Woch. 1875, N° 50 u. 51.
- W. V. SCHÖDER : *Ueber die Wirkung einiger Gifte auf Ascariden.* Archiv. f. exp. path. 19, p. 229.
- G. SÉE : *Traité du rhumatisme, de la goutte aigue, etc.* Bull. gén. de thérap., 1187.
- F. STRICKER : *Ueber die Resultate der Behandl. d. Polyarthrit. reumatica mit Salicyls.* Berl. Klin. Woch. 1876, N° 2, p. 17.

#### Benzoate de soude.

- MÖRNER : *Eine Vergiftung d. Natricum benzoat.* Centr. f. med. Wiss. 1888, p. 345.
- NOTHNAGEL et ROSBACH : *Éléments de Mat. méd. et de Thérap.* Paris 1880.
- SENATOR : *Ueber die Wirkung der Benzoas bei d. Rheumat. Polyarthrit.* Zeitsch. f. kl. Med. I, p. 243.

#### Antipyrine

- BATTEN and BOKENHAM : Brit. med. Journal. June 1889.
- CAPPELLETI : Centr. f. d. gesammte Therap., 1893, p. 407.
- CAPETAN et GLEN : Société de biologie. 26 nov. 1887.
- CASIMIR : Thèse de Lyon, 1886.
- F. CAPPOLA : *Ueber die phys. Wirkung d. Antipyrins.* Jhrb. f. Thierch. 1884, p. 97.
- FILEHNE : Zeitschr. f. Klin. Med., 1884, Bd, 7. S. 641.
- GLEY et CALAVIASA : Voyez Dujardin-Beaumetz, Dict. de thér., suppl. *Recherches expérimentales et cliniques sur l'antipyrine.* Thèse de Paris, 1887.
- HENOCQUE : Soc. de Thérap., 1888.
- HUCHARD : Voyez Dujardin-Beaumetz, Dict. de thér., suppl. p. 28. *Études thérapeut. sur l'antipyrine.*; Bull. de la soc. de thérap. Janv.-février 1885.
- GOTTLIEB : *Ueber die Wirkungsweise temper. herabsetzendermittel.* Archiv fur exp. Path., 26, p. 409. *Calorimeter Unters. über die Wirkungsweise des Chinin. und Antipyrine,* id. id., 28, p. 167.
- M. IDE : *Traité de thérapeut.*, Louvain 1905, p. 363.
- LEPINE : *Doit-on traiter la fièvre?* Sem. méd. 1900; Sem. méd. 1889, p. 57.
- Enquête du comité de thérapeutique de l'association médic. britannique,* Brit. med. Journ. 13 janvier 1894. Voir aussi Acad. de méd. 14 et 22 février 1888.

- A. MANQUAT : *Traité Elém. de thérapeut., de mat. méd. et de pharmacod.* Paris 1900, tome second, p. 508, 518.
- MAZETTI : *Le alteranze del midollo spinale.* Husem. Jhrb. 1895, p. 373.
- NANCY SCHMITT : *Congrès de Bordeaux.* Policl. suppt., 1893, p. 77. Brit. méd. Journ. Epit of curent litteratur, 1892. Oct., p. 63.
- P. SNYERS : *De l'action antipyrét. et antirhumatism de l'antifébrine.* Déc., 1886 (annales de la soc. méd. de Liège).
- TUCZEK : *Antipyr. epilepsie.* Berlin, Kl. Woch., 1899, N° 17.

#### Antifébrine.

- BONNOT : *Note sur l'acétanilide.* C. R. Soc. de biologie 1887, p. 457.
- CAHU u. HEPP : *Das Antifebrine, ein neues Fiebermittel.* Centr. f. Klim. Med., 1886, N° 53.
- FALK : *Ueber Nebenwirk. u. Intox. bei der Anwend. neuerer Arzneimit.* Thér. monat, 1890, p. 257.
- FISCHER : *Antifebrine geg. lancinirende Schmerzen.* Münche Med. Woch., 1887.
- HÉNOQUE : *Wirkung des Acetanil. auf das Blut.* Jhrb. f. Thierchemie, 1887, p. 59.
- HERCKZEL : *Ueber die Wirk. des Anilins, Acetanil und Kampher Anil.* Wien. Med. Woch., 1887, N° 31, 33.
- KLONECKER : *Einige Beobacht. üb. Nebenwirk. des Antifebr.* Ther. Mon., 1888, p. 426.
- KUMAGAWA : *Ueber die Wirk. einig. Antipyr. Mittel auf den Eiweiss umsatz im organis.* Virchows. Archiv. 113, p. 134.
- LÉPINE : *Sur l'action phys. et thérap. de l'acétanilide.* Revue de médecine, 1887, p. 307, 520; *Ueber die durch Acetanilid und Dioxynaphtalin hervorgebrachte Blütveränd.* Jhrb. f. Thierchemie, 1887, p. 59. Sem. Médic., p. 473, 1886.
- LÖWENTHAL : *Zur Wirkung des Antifebrine.* Ther. Mon., 1888, p. 428.
- MANQUAT : *Traité élément. de thérap., de mat. méd. et de pharmacol.* Paris 1900, tome second, p. 549.
- NEWTON : *A case of poisoning from the external use of Acétanil.* Huseman's Jhrb., 1896, p. 337.
- J. B. STOKVIS : *Voordrachten over geneesmiddelleer.* Haarlem, 1902, III<sup>de</sup> deel, II<sup>de</sup> stuk.
- WEIL : *Contrib. à l'étude phys. et thérap. de l'acétanil.* Paris, 1887.

#### Toxine diphtérique.

- ARLOING : *Etude sur le sérum antidiphtérique et son action antitoxique.* Arch. inter. de pharmacodynamie, vol. V, fasc. II et VI, 1899.
- ARLOING et LAULANIE : *Introduction à l'étude des troubles de la température, de combustions respiratoires et de la thermogénèse, sous l'influence des toxines bactériennes.* Archiv. de physiologie, 4 oct. 1895.

- A. CHARRIN et H. CLAUDE : *La botuline et la toxine diphtérique : quelques considérations*. Arch. intern. de pharmacodynamie, vol. IV, fasc. V et VI, 1898.
- CHARRIN et GLEY : Société de biologie, 26 nov. 1892 et C. R. Ac. Sc. juin, 1893.
- ENRIQUEZ et HALLION : *Sur la période d'incubation dans les empoisonnements par toxines microbiennes*. Société de biologie, décembre 1894.
- COURMONT et DOYON : *De la marche de la température et de la non-dilatation dans l'intoxication diphtérique expérimentale*. Société de Biologie, mai 1895.
- KREHL et SOETBEER : *Wie gestaltet sich die Wärmeökonomie und der Gewebswechsel poikilothermer Wirbeltiere unter dem Einfluss bakterieller Infektionen?* Archiv. f. experim. Pathologie und Pharmacologie, Bd. XL, 1898.
- A. J. MINNE : *Étude de l'action de la toxine diphtérique sur la température du corps et la circulation sanguine*. Archiv. intern. de pharmacodynamie et de thérapeutique. Vol. XII, fasc. I et II, 1903.



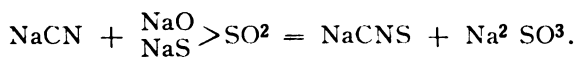
**Recherches expérimentales  
sur le pouvoir antitoxique du sélénosulfate de soude  
vis à vis des poisons cyanogénés (1)**

PAR

LE D<sup>r</sup> J. MEURICE,

Assistant.

D'après les travaux de LANG (1), HEYMANS et MASOIN (2), VERBRUGGE (3), MEURICE (4), REID HUNT (5), il est établi que le soufre introduit dans l'organisme, — de préférence sous forme de thiosulfate de soude — est capable d'enrayer à différents degrés, chez certaines espèces animales, (oiseaux et mammifères) l'intoxication que développent les poisons cyanogénés en général. Ce pouvoir antitoxique du soufre se montre tantôt préventif, tantôt préventif et curatif, suivant que l'on a affaire à tel ou tel composé cyanogéné. Quant au mécanisme de cette désintoxication, il repose principalement, ainsi que ces travaux l'ont démontré, sur le fait que le groupement CN de ces poisons se combine au soufre, de façon à former un sulfocyanure alcalin ; ce qui peut se représenter par l'équation chimique suivante, en supposant que l'on ait choisi comme poison cyanogéné du cyanure de sodium, le thiosulfate de soude étant l'antidote :



Or, la toxicité de ce sulfocyanure (NaCNS) est, pour les animaux à sang chaud, tellement inférieure à celle du composé nitrilique, qu'on peut la considérer comme nulle, tout au moins pour la dose qui a pris naissance eu égard à la quantité déterminée de poison neutralisée. Cependant cette donnée vraie pour les oiseaux et les mammifères en général, ne

---

(1) Mémoire couronné par l'Académie royale de Médecine de Belgique au concours Alvarenga de 1906.

l'est plus au point de vue des résultats finaux, c'est à dire la désintoxication, en ce qui concerne les animaux à sang froid, la grenouille notamment. Non pas que les mêmes réactions chimiques ne s'accomplissent pas au sein de l'organisme de cet animal, mais bien par ce que le sulfocyanure qui se forme développe une toxicité égale, voire même supérieure à celle des poisons nitriliques; de sorte que dans ces conditions, on n'obtient à proprement parler pas de désintoxication.

Si l'on jette un coup d'œil sur la classification chimique des corps simples, telle que l'a conçue MENDELJEFF; on voit que dans la même famille métalloïdique, sont groupés l'oxygène, le soufre, le sélénium et le tellure, comme corps possédant chimiquement parlant des propriétés similaires. Or, au point de vue qui nous occupe, c'est à dire la neutralisation des propriétés toxiques de CN, on sait que l'oxygène est inactif malgré sa parenté chimique avec le soufre, ce que l'on observe par exemple en se servant du sulfate de soude,  $\begin{matrix} \text{NaO} \\ \text{NaO} \end{matrix} > \text{SO}^2$  ou du sulfite de soude  $\begin{matrix} \text{NaO} \\ \text{NaO} \end{matrix} > \text{SO}$ . Comme nous le disions plus haut, le thiosulfate de soude,  $\begin{matrix} \text{NaO} \\ \text{NaS} \end{matrix} > \text{SO}^2$  est au contraire très actif et cela par son atome de soufre fixé à l'atome de sodium.

Nous nous sommes demandé, si en remplaçant à son tour cet atome de soufre uni au sodium par du sélénium, par exemple, nous ne nous trouverions pas en présence d'un composé jouissant également de propriétés antitoxiques, développées ici non plus par le soufre, mais bien par le sélénium. Le composé qui dans l'espèce réunit ces conditions est le *sélénosulfate de soude* (1) dont la formule de constitution est :  $\begin{matrix} \text{NaO} \\ \text{NaSe} \end{matrix} > \text{SO}^2$  et la formule brute,  $\text{Na}^2 \text{SeSO}^3$ . Eventuellement nous aurions pu rechercher également, si le tellure ne pouvait jouer le même rôle, mais nous nous sommes borné exclusivement à la question du sélénium.

Telle est donc la question que nous avons cherché à élucider à l'aide d'expériences ayant porté sur deux représentants appartenant à deux classes de vertébrés, à savoir : le *lapin* et la *grenouille*.

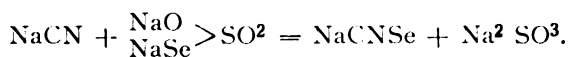
En considérant la structure de la molécule de sélénosulfate de soude, on voit qu'il y a une analogie parfaite entre celle-ci et celle du thiosulfate de soude ( $\begin{matrix} \text{NaO} \\ \text{NaO} \end{matrix} > \text{SO}^2$  et  $\begin{matrix} \text{NaO} \\ \text{NaSe} \end{matrix} > \text{SO}^2$ ); de sorte qu'il est permis de dire que le sélénosulfate de soude est du thiosulfate de soude dans lequel un

---

(1) Ce composé n'est pas un produit commercial; il nous a été préparé en quantité suffisante par Messieurs F. SWARTS et VAN DEN BERGHE, chimistes, nous leur adressons ici nos sincères remerciements.

atôme de soufre, celui qui est fixé sur le sodium, est remplacé par un atôme de sélénium.

Ainsi qu'on peut s'en rendre compte d'après sa structure moléculaire, ce composé semblait offrir les conditions désirables pour servir à ce genre de recherches, en raison de la situation de l'atôme de sélénium. Il y avait donc lieu de se demander, si dans les mêmes conditions d'expériences, le sélénium pouvait s'unir au groupement CN, des poisons cyanogénés enrayant ainsi leurs propriétés toxiques, en donnant naissance à un séléno-cyanure (X-CNSe) de toxicité inférieure au composé nitrilique. Voici l'équation chimique indiquant cette double décomposition :



## PREMIÈRE PARTIE.

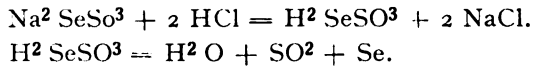
### Toxicité du séléno-sulfate de soude.

Avant d'aborder directement ce qui a trait à la valeur que ce composé est susceptible de présenter en tant qu'agent désintoxicant, il fallait au préalable se rendre compte de ses propriétés chimico-physiques et surtout étudier ses propriétés toxiques, attendu qu'elles étaient indispensables à l'élaboration des expériences que nous nous proposons d'instituer.

Le séléno-sulfate de soude se présente sous la forme d'une poudre légèrement cristalline, très pulvérulente, très peu hygroscopique, de coloration blanche, quand elle est à l'état de pureté chimique, mais qui, lorsqu'elle est altérée, ce qui survient très facilement, offre une coloration légèrement rosée un peu nuancée d'orange : elle exhale une odeur séléniée caractéristique rappelant quelque peu celle de l'anhydride sulfureux. Ce produit est très facilement soluble dans l'eau à chaud comme à froid. Sa solution est incolore et inodore, cependant elle ne conserve que peu de temps sa limpidité, car déjà au bout de quinze à vingt heures, on voit se précipiter des petits grumeaux rouge-brun, qui sont constitués par du sélénium ; en même temps le liquide accuse une nuance rose orangée, atténuée quand la dilution est faible, mais qui est d'autant plus accentuée que la solution est plus concentrée. C'est pourquoi, disons le dès à présent, nous nous sommes toujours servi dans le cours de nos recherches de solutions fraîchement préparées. D'ailleurs, la quantité de séléno-sulfate de soude que nous avons à notre disposition n'était pas rigoureusement pure et présentait une teinte légèrement rosée.

De même que le thio-sulfate de soude, le séléno-sulfate de soude se laisse décomposer à peu près immédiatement par les acides. Une goutte d'acide chlorhydrique par exemple, qu'on laisse tomber dans la solution

aqueuse de ce sel, donne lieu à la formation d'acide sélénosulfurique ( $\text{H}^2 \text{SeSO}_3$ ), acide tellement instable qu'il se décompose de suite en déposant du sélénium libre, se reconnaissant à la production d'un précipité d'abord orangé, puis rouge-brun. Pour être plus explicite nous indiquons à l'aide de formules chimiques les différentes phases de ce phénomène :



Cette réaction est d'ailleurs en tout point analogue à celle qui détermine la précipitation du soufre du thiosulfate de soude par l'addition d'acide.

Ceci dit, passons aux données relatives à la toxicité du sélénium et plus particulièrement à celle du sélénosulfate de soude.

Si l'on s'en rapporte aux recherches instituées sur la toxicité du sélénium à l'aide de l'acide sélénique ( $\text{H}^2 \text{SeO}_4$ ) et du sélérate de soude ( $\text{Na}^2 \text{SeO}_4$ ) mentionnées par J. KUNKEL (6), il est établi que chez la grenouille, l'administration de ces substances détermine des symptômes de paralysie (système nerveux et cœur), auxquels succède la mort. Chez les animaux à sang chaud, la marche de l'intoxication est la suivante : après une période d'excitation de très courte durée, s'installe une paralysie progressive, et finalement la mort se produit par paralysie du centre respiratoire. Dans le cas où l'empoisonnement est chronique, on constate de graves troubles gastro-intestinaux — beaucoup moins marqués cependant chez les animaux se nourrissant de matières végétales — ces troubles gastro-intestinaux sont accompagnés de manifestations paralytiques ; plus tardivement surviennent de graves troubles respiratoires ainsi que de brusques accès convulsifs entraînant rapidement la mort. On note aussi une chute progressive de la pression sanguine due à l'énorme vasodilatation des vaisseaux abdominaux, cette dernière devrait être rapportée à l'excitation du nerf splanchnique empêchant la vaso-constriction. Le sélénium en nature serait inoffensif.

De notre côté, nous avons entrepris une série de recherches sur la toxicité du sélénosulfate de soude, tant au point de vue de l'exacte détermination de sa dose mortelle simple et de doses toxiques non mortelles, que de la symptomatologie particulière que présentent les animaux soumis à son influence.

#### *A. Chez le lapin.*

Dans les expériences que nous avons instituées chez cet animal, le sélénosulfate de soude a été administré sous forme de solution aqueuse

à 1 %, en injection hypodermique. Les résultats de ces expériences se trouvent consignés dans le tableau suivant.

TABLEAU I.

Lapin et sélénosulfate de soude (solution à 1 %).

Nos	Poids de l'animal en gr.	Sélénosulfate		— Survie Mort +	Observations.
		en mgr. par gr. d'animal.	en mgr. par animal.		
1	2620	0,007	15,3	—	Respiration accélérée et un peu irrégulière
2	3275	0,010	32,7	—	Respiration accélérée et légère parésie.
3	3070	0,015	46,0	+	Parésie et paralysie. Mort après 10 h. envn.
4	2210	0,015	32,5	+	" " " " " "
5	1070	0,020	21,4	+	" " Mort après 5 heures.

L'injection sous-cutanée de sélénosulfate de soude ne détermine chez le lapin aucune réaction locale, et à l'autopsie on ne constate aucune modification des tissus à l'endroit injecté. Quant à sa toxicité, celle-ci est très manifeste; elle s'exprime par la dose de 0,015 milligramme par gramme d'animal constituant la dose mortelle simple; la mort apparaissant au bout de dix heures environ.

Nous avons donc affaire ici à un composé dont l'action toxique est beaucoup plus développée que celle de thiosulfate de soude, attendu que pour déterminer la mort à l'aide de ce dernier, il faut en administrer 4 milligrammes par gramme d'animal; ce qui revient à dire que le sélénosulfate de soude est donc environ 260 fois plus toxique chez le lapin que le thiosulfate.

Comme symptômes principaux qui nous intéressent le plus, afin de pouvoir différencier ultérieurement l'intoxication séléniée de celle déterminée par les poisons cyanogénés, signalons qu'à la suite de l'administration de la dose mortelle minima, surviennent des symptômes de parésie et de paralysie. On note généralement de l'accélération respiratoire (140 mouvements respiratoires à la minute, c'est à dire plus du double de la normale), en même temps que de l'irrégularité de la respiration. De plus l'air expiré par l'animal présente très manifestement une odeur séléniée.

Les doses de 0,007 et 0,010 milligramme par gramme d'animal ne sont point mortelles. Tout au plus cette dernière occasionne-t-elle une légère parésie, mais toutefois, chose beaucoup plus importante à noter, fait apparaître l'albumine dans l'urine, phénomène qui d'après J. KUNKEL, (loc. citat.) n'aurait pas lieu pour l'acide sélénié et le sélérate de soude.

De plus l'urine émise par les lapins intoxiqués, prend également l'odeur séléniée caractéristique.

D'autre part, nous avons pu observer que le sélénosulfate de soude exerce une action défavorable sur la nutrition générale. Nous ne nous sommes pas livré à ce sujet à des investigations spéciales, telles que le dosage de l'urée et des sels minéraux dans l'urine — la chose étant de nature à nous entraîner trop loin et sortant quelque peu du cadre de ce travail — mais en nous basant sur les poids de nos animaux, nous avons pu nous en rendre compte d'une façon assez exacte. C'est ainsi que nous avons observé pendant huit jours le lapin n° 2, auquel la dose non mortelle de 0,010 milligramme avait administrée; et nous avons pu constater au bout de ce temps une perte en poids de 380 grammes pour un poids initial de 327,5 grammes, soit environ le huitième de son poids.

Nous avons également observé jusqu'à un certain point, l'effet que provoque l'administration d'une dose non mortelle, mais répétée à des intervalles de plusieurs jours. Par exemple le lapin n° 1 fut injecté trois fois de la dose de 0,007 milligramme par gramme de dix en dix jours; l'animal ayant été tenu en observation pendant un peu plus d'un mois. Pendant cette durée, l'animal présenta une déperdition de 290 grammes de son poids initial; (2620 gr.) à la suite de la deuxième injection apparaissent des symptômes passagers de parésie, ceux-ci sont plus accentués à la suite de la troisième injection, mais disparaissent le lendemain. De plus, phénomène évoluant de pair avec cet amaigrissement, nous notons de l'albuminurie et un degré assez marqué d'oligurie; par exemple le bocal où l'urine était recueillie ne contenait environ que 250 centimètres cube en quatre jours, au lieu de 600 centimètres cube, ce qui constitue la quantité habituelle pendant ce laps de temps pour un animal normal nourri aux carottes et à l'avoine.

Etant donné le laps de temps relativement prolongé pendant lequel l'organisme se ressent de l'intoxication séléniée, on peut en conclure que le sélénosulfate de soude demeure longtemps dans l'économie et qu'il ne s'élimine que lentement. On peut encore s'en rendre compte par l'odeur séléniée caractéristique que prennent les urines, même plusieurs jours après l'administration de ce poison.

De ce qui précède nous pouvons déjà conclure que le sélénosulfate de soude, présente chez le lapin une toxicité élevée. Eu égard aux symptômes que nous avons signalés, nous pouvons le considérer comme un poison reportant son action sur le système nerveux, la respiration et le rein; et probablement comme poison nutritif anabolique, c'est à dire en diminuant les fonctions de digestion et d'absorption donc en diminuant les processus d'assimilation. Même à dose non mortelle, sa toxicité est encore manifeste, et s'observe surtout par l'albuminurie et l'amaigrissement.

*B. Chez la grenouille.*

Pour la grenouille, nous nous sommes servi de la solution aqueuse de sélénosulfate de soude à 1/1000, en injection hypodermique. Nous pratiquons cette injection dans un des membres postérieurs, en jetant une ligature temporaire au delà de l'endroit où pénétrait la canule de la seringue, afin d'éviter le reflux du liquide, chose qui se produit si facilement chez cet animal. Nous synthétisons dans le tableau ci-dessous les différents résultats de nos recherches.

TABLEAU II.

Grenouille et sélénosulfate de soude (solution à 1/1000).

Nos	Poids de l'animal en gr.	Quantité de sélénosulfate de Na		Survie Morte	Observations.
		par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.		
1	43	0,010	0,430	—	Parésie, paralysie et œdème. Durée de l'intoxication 5 à 6 jours.
2	16	0,010	0,160	—	Parésie, paralysie et œdème. Durée de l'intoxication 5 à 6 jours environ.
3	47	0,015	0,705	—	Parésie, paralysie et œdème. Durée de l'intoxication 1 mois environ.
4	25,5	0,015	0,380	—	Parésie, paralysie et œdème. Durée de l'intoxication 10 jours environ.
5	32,5	0,015	0,487	—	Parésie, paralysie, pas d'œdème. Durée de l'intoxication 7 jours.
6	32	0,015	0,480	+	Parésie, paralysie, œdème. Mort après 10 jours environ.
7	21	0,015	0,315	+	Parésie, paralysie, œdème. Mort après 13 jours environ.
8	23	0,020	0,460	+	Parésie, paralysie, œdème. Mort après 5 j.
9	23	0,020	0,460	+	» » » » » 8 j.
10	31	0,025	0,770	+	» » » » » 24 h.
11	27	0,025	0,670	+	» » » » » 4 j.
12	25	0,030	0,750	+	» » » » » 24 h.
13	15	0,040	0,600	+	» » » » » 2 j.

Les chiffres que comporte ce tableau indiquent clairement que la toxicité du sélénosulfate de soude est également très élevée chez la grenouille. En effet, il peut déjà se montrer mortel à la dose de 0,015 milligramme par gramme d'animal; quant à la dose qui provoque sûrement la mort, celle-ci est de 0,020 milligramme par gramme d'animal. Comparé au thiosulfate de soude, le sélénosulfate de soude se montre, chez la grenouille, environ trois cent fois plus toxique, car la dose mortelle du premier est chez cet animal de 6 milligrammes par gramme.

A considérer le tableau symptomatologique que nous offre l'évolution de l'empoisonnement par ce composé sélénié, signalons d'abord le fait, que son injection souscutanée ne provoque pas, tout au moins d'une façon appréciable, d'irritation locale; en tout cas cette action locale peut être considérée comme nulle, car il n'y a jamais apparition de phénomènes d'ordre inflammatoire ou caustique. Du moins à l'autopsie nous n'avons jamais constaté des modifications des tissus à l'endroit injecté.

En ce qui concerne l'*action générale*, celle-ci est au contraire très manifeste.

Dans les premières heures qui suivent l'administration de la dose de sélénosulfate de soude, — prenons par exemple, pour mieux fixer les idées celle de 0,015 milligramme par gramme d'animal, qui a été une des mieux étudiées et qui ne se montre pas sûrement mortelle, — on ne remarque généralement que des symptômes de parésie légère n'attirant pas particulièrement l'attention. La respiration ne semble pas sensiblement modifiée. Cet état de chose perdure ordinairement de quinze à vingt-quatre heures environ, quelquefois plus; ce n'est qu'alors qu'apparaissent les premiers symptômes de paralysie caractérisée. L'animal n'est plus capable de sauter, à peine rampe-t-il un peu alors qu'on l'excite, et bientôt retombe dans l'immobilité absolue, conservant toutes les attitudes qu'on lui donne. La respiration est suspendue, mais reprend son fonctionnement au bout de quelques instants, quand on soumet l'animal à des excitations. La sensibilité est considérablement diminuée, le réflexe cornéen existe encore, mais très effacé; ce n'est que plus tard qu'il sera complètement aboli.

Nous assistons donc ici à l'évolution d'une paralysie envahissante, lente et progressive, qui finira par devenir complète au bout de quatre jours environ. C'est dans cet état que peut survenir la mort de l'animal après un laps de temps qui ordinairement varie de six à dix jours, comme aussi peut se produire le retour à l'état normal, d'une manière très progressive, au bout d'une quinzaine de jours.

Cependant un autre phénomène d'ordre totalement différent, sur lequel nous croyons intéressant d'appeler momentanément l'attention, vient encore se manifester au cours de l'intoxication par le sélénosulfate de soude; c'est l'apparition d'un *état hydropique*.

Ce symptôme mérite d'autant plus d'être signalé, que jusqu'ici on ignorait — du moins à notre connaissance — l'existence d'un agent chimique doué de la propriété de produire après injection souscutanée l'œdème généralisé. C'est généralement déjà au bout de vingt-quatre heures que l'on voit cet œdème se déclarer d'une façon discrète, débutant à la région basale du tronc pour s'étendre de là lentement et progressivement aux membres postérieurs, puis antérieurs ainsi qu'à la région



céphalique, en un mot à tout le corps; c'est vers le cinquième jour que la généralisation est complète et affecte alors l'aspect d'un véritable anasarque. En effet, lorsqu'on pratique l'autopsie des grenouilles ayant succombé dans cet état, on constate la présence d'un abondant épanchement séreux; véritable nappe liquide répandue sous la peau, s'étendant à toute la surface du corps, et faisant, à la tête de l'animal, fortement saillir les ouïes. La cavité péritonéale, elle aussi, est considérablement distendue par un liquide ascitique de coloration légèrement brunâtre. A l'incision, alors que le liquide s'écoule abondamment, on perçoit très nettement l'odeur séléniée spéciale, dont nous avons parlé au sujet des urines des lapins intoxiqués et de l'air expiré par ceux-ci.

Cette production de liquide épanché peut être quelquefois si abondante, qu'elle fait augmenter dans de vastes proportions le poids de l'animal. L'exemple de la grenouille 9 du tableau II, nous semble à cet égard tout à fait typique; à l'état normal celle-ci pesait 23 grammes, tandis qu'elle en accusait 42 au septième jour de l'expérience; c'est à dire près du double de son poids initial; soit 19 en plus.

Nous avons remarqué la présence de cet état hydropique, à des degrés variables, pour toutes les doses de sélénosulfate que nous avons administrées. Une seule de nos grenouilles a fait exception à cet égard, c'est la grenouille n° 5. Lorsque l'animal ne succombe pas à l'intoxication séléniée, l'épanchement se résorbe petit à petit, tantôt au bout de dix à quinze jours, tantôt même au bout d'un mois, ainsi qu'en fait mention la grenouille n° 3 du tableau. En même temps rétrocedent lentement les symptômes de paralysie et de parésie. Ce n'est qu'alors que l'état normal, au moins apparent, peut être considéré comme revenu; c'est à dire après un laps de temps oscillant entre dix et trente jours.

Quant à résoudre le problème consistant à établir la cause intime de cette production hydropique, nous ne l'avons pas fait d'une façon absolue. Cependant comme la chose nous paraissait particulièrement digne d'intérêt, nous avons recherché jusqu'à un certain point quelle en était l'origine, de manière à mettre en lumière au moins un des côtés de cet intéressant phénomène.

Partant du principe, que le poids de nos grenouilles augmente de par le fait de cet œdème, nous en concluons qu'il y a apport dans l'organisme animal d'une certaine quantité de liquide venue de l'extérieur. Or, nos grenouilles en observation sont généralement immergées par une couche d'eau de deux à trois centimètres de hauteur, garnissant le fond d'un bocal; dans ces conditions, le liquide pouvait pénétrer soit par déglutition, soit par osmose à travers la peau.

Pour vérifier expérimentalement ces phénomènes probables de pénétration, nous nous sommes mis dans des conditions spéciales d'obser-

vation. Pour ce, nous avons injecté à trois grenouilles une dose de 0,015 milligramme par gramme de sélénosulfate, et les avons placées dans un bocal dont le fond contenait la quantité habituelle d'eau; une toile métallique étant disposée horizontalement un peu au dessus de la surface du liquide, ces grenouilles reposaient directement dessus se trouvant ainsi dans un milieu relativement humide, et ne présentant aucun contact direct avec la nappe liquide par aucune partie de leur corps.

Les choses ainsi disposées, les trois grenouilles observées ne présentèrent pas d'œdème, seulement à la fin du troisième jour, une d'entre elles est trouvée morte et en partie desséchée. Afin de parer à cet inconvénient, nous ajoutons un peu d'eau de manière à établir un contact entre une nappe liquide d'un millimètre environ et la paroi abdominale des deux grenouilles restantes; l'eau ne pouvant ainsi être déglutie. Le lendemain elles accusent un œdème déjà fort accentué et qui va progressant tant que nous maintenons cette légère couche d'eau en contact avec la paroi ventrale.

De cette expérience nous pouvons conclure :

1<sup>o</sup> Qu'à la suite de l'injection de sélénosulfate il survient des modifications du côté de la peau qui la rendent perméable à l'eau dans laquelle baigne l'animal;

2<sup>o</sup> Que cette eau ainsi absorbée n'est pas éliminée par les émonctoires naturels et qu'elle finit par infiltrer les tissus de l'animal, déterminant ainsi l'état hydropique que nous avons décrit.

A ce propos, faisons remarquer, que ce n'est que chez la grenouille, animal à sang froid, que nous avons pu provoquer cet œdème expérimental. Chez le lapin, animal à sang chaud, malgré nos nombreux essais, la variété et la répétition des doses employées, jamais nous ne sommes parvenu à réaliser cet état.

CONCLUSIONS. — De la série de ces expériences, ayant eu pour objet d'établir de la façon la plus exacte possible le degré de toxicité, ainsi que la symptomatologie propre du composé sélénié que nous avons l'intention d'étudier comme antidote des nitriles; il se dégage cette notion importante pour nous, que le sélénosulfate de soude n'exerce pas seulement ainsi que le thiosulfate une action saline par ses propriétés osmotiques, mais qu'il est encore un véritable poison.

En résumé, nous dirons que chez le lapin et la grenouille, animaux sur lesquels nos recherches ont porté, le sélénosulfate de soude, ainsi que les autres composés séléniés déjà étudiés, se comporte premièrement comme un poison exerçant son action sur le système neuro-musculaire. Ce sont d'abord les mouvements tant réflexes que volontaires qui sont entrepris, vient ensuite la sensibilité; chez la grenouille, où ce genre d'observation est plus facile, on constate que le cœur continue à battre

encore plusieurs heures après que tout mouvement et toute sensibilité ont disparu. Ensuite il se comporte comme un poison du rein, et comme poison nutritif anabolique du moins chez le lapin.

En outre, fait nouveau nous semble-t-il — car nous ne l'avons rencontré signalé nulle part — chez l'animal à sang froid le sélénosulfate de soude agit encore en déterminant l'apparition d'un état hydropique. Ce phénomène, d'après les expériences que nous avons faites, semble pouvoir se rattacher d'abord à des modifications de perméabilisation du côté de la peau, laquelle laisse passer l'eau de dehors en dedans; et ensuite, si l'on raisonne par analogie avec ce qui se passe chez le lapin, où il y a albuminurie et oligurie, à des troubles survenant du côté des corps de WOLFF empêchant l'élimination des liquides.

L'action toxique du sélénosulfate de soude, se manifeste le mieux chez la grenouille, où la paralysie est profonde et de longue durée et où nous constatons l'apparition d'un état hydropique. Elle est moins marquée chez le lapin, bien qu'ici la dose mortelle soit inférieure à celle relevée chez la grenouille; pour la dose non mortelle nous ne relevons jamais que des symptômes de parésie transitoire, bien que l'inappétence, l'amaigrissement, l'oligurie et l'albuminurie indiquent assez clairement que l'organisme se ressent d'une façon appréciable, et cela pendant un laps de temps assez prolongé, de l'influence du sélénosulfate.

## DEUXIÈME PARTIE.

### Sélénosulfate de soude et poisons cyanogénés.

Ces différentes données que nous venons d'exposer, nous permettent déjà de conclure, qu'au point de vue de l'innocuité, ce composé sélénié ne peut en aucune manière être mis en parallèle avec le thiosulfate de soude. En effet, ce dernier peut être administré sans inconvénients immédiats ou éloignés à des doses considérables. Rappelons à ce propos, que les doses mortelles simples de thiosulfate de soude, chez le lapin et la grenouille, sont respectivement 4 et 6 milligrammes par gramme d'animal (HEYMANS et MASOIN loc. cit.), tandis que pour le sélénosulfate de soude, ces mêmes doses sont respectivement de 0,015 et de 0,020 mgr. par gramme d'animal chez ces mêmes animaux; c'est à dire environ trois cent fois plus toxique chez la grenouille et environ deux cent soixante fois plus toxique chez le lapin.

Ce point étant donc établi, nous avons choisi parmi les différents groupes de poisons cyanogénés, un représentant type, et c'est sur ces divers représentants que nous avons essayé systématiquement l'action du sélénosulfate de soude. Ce sont :

1<sup>o</sup> Cyanure de potassium. KCN : parmi les cyanures.

2° Acétonitrile.  $\text{CH}_3\text{CN}$  : premier terme des monitriles de la série aliphatique.

3° Lactonitrile.  $\text{CH}_3\text{-CH(OH)-CN}$  : mononitrile alcool de la série aliphatique.

4° Amygdalonitrile.  $\text{C}_7\text{H}_5\text{-CH(OH)-CN}$  : mononitrile alcool de la série aromatique.

5° Nitrile malonique.  $\text{CN-CH}_2\text{-CN}$  : parmi les dinitriles normaux.

#### A. Chez le lapin.

Avant de commencer directement nos expériences relatives à la détermination du pouvoir antitoxique du sélénium, nous avons fait quelques essais préalables à l'aide de ces poisons cyanogénés, dans le but de choisir comme dose mortelle simple pour chacun d'eux, une dose minima sûrement mortelle, et tuant dans un laps de temps déterminé à peu près toujours le même. De cette façon nous possédions pour chaque nitrile une dose mortelle à laquelle nous pouvions sûrement rapporter les différents résultats de nos expériences. Ces doses sont les suivantes :

Cyanure de potassium 0,004 mgr. par gr. tuant en 20 minutes environ.

Acétonitrile	0,150	»	»	»	7 heures	»
Lactonitrile	0,007	»	»	»	17 minutes	»
Amygdalonitrile	0,011	»	»	»	20	»
Nitrile malonique	0,0075	»	»	»	1 heure	»

Telles sont les doses que nous avons employées, et qui pour la raison que nous venons de citer diffèrent quelque peu de celles indiquées dans les travaux de HEYMANS et MASOIN, ainsi que de VERBRUGGE (loc. cit.).

D'après ces auteurs ces doses simplement mortelles sont :

Acétonitrile	0,105 mgr. par gr. d'animal.
Lactonitrile	0,0055 » » »
Amygdalonitrile	0,008 » » »
Nitrile malonique	0,0065 » » »

Peut-être vient-il encore en ligne de compte comme facteur expliquant jusqu'à un certain point la différence qui existe entre ces doses mortelles pour un même poison cyanogéné, un point sur lequel E. FIQUET (7) attire tout particulièrement l'attention dans une étude sur les propriétés physiologiques de certains nitriles; à savoir qu'un même poison cyanogéné peut présenter des différences de toxicité d'après son degré de pureté chimique. Tel serait entre autres le cas pour l'acétonitrile que cet auteur aurait étudié à l'état de pureté chimique, et qui dans ses expériences, se serait montré moins toxique que l'acétonitrile employé par d'autres expérimentateurs.

Connaissant donc d'une part la toxicité du sélénosulfate de soude et d'autre part celle de nos poisons cyanogénés, nous avons entrepris l'étude de l'action antitoxique du premier vis-à-vis de ces derniers. Pour ce, nous avons administré l'antidote tantôt préventivement, tantôt en mélange avec le poison, tantôt curativement c'est-à-dire après l'administration du poison.

**1° Sélénosulfate de soude administré préventivement à dose non mortelle**  
(0,010 mgr. par gr. d'animal).

Dans cette première série d'expériences, nous avons administré l'antidote en injection hypodermique dans un des flancs de l'animal, à la dose non mortelle de 0,010 mgr. par gr. d'animal : Puis environ dix minutes après, alors que l'absorption et l'imprégnation des tissus pouvaient être considérées comme suffisantes, nous injectons le poison également par la voie hypodermique, dans le flanc opposé de l'animal, d'abord à dose mortelle simple, et suivant les circonstances à dose plus forte.

Nous groupons ci-dessous, en tableaux les résultats de ces expériences.

TABLEAU III.  
Sélénosulfate de soude et Cyanure de K,

*La dose mortelle de KCN est 0,004 mgr. par gr. tuant en 20 minutes environ.*

Nos	Poids de l'animal en gr.	Sélénosulfate de Na		Cyanure de K.		Nombre de fois la dose mortelle.	Survie - + Mort	OBSERVATIONS.
		par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.			
1	1447	0,010	14,47	0,004	5,78	1	+	Survie 10 jours. L'animal a présenté au début tous les symptômes d'une intoxication nitrilique grave (parésie, paralysie, convulsions), disparaissant une heure après. L'animal étant resté normal pendant 9 jours, meurt le 10 <sup>e</sup> jour.
2	1175	0,010	11,75	0,004	4,70	1	+	Survie 5 jours. Mêmes phénomènes que pour le précédent.
3	1625	0,010	16,25	0,005	8,125	1 1/4	+	La mort survient après 20 minutes à la suite de l'intoxication cyanogénée bien caractérisée.

TABLEAU IV.  
Sélénosulfate de soude et Acétonitrile.

(La dose mortelle d'acétonitrile est de 0,150 mgr. par gramme; elle tue en 7 heures environ.)

Nos	Poids de l'animal en gr.	Sélénosulfate de Na		Acétonitrile		Nombre de fois la dose mortelle.	Survie + - Mort	OBSERVATIONS.
		par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.			
1	1290	0,010	12,90	0,150	193	1	+	Tout au début l'animal présente de la parésie et de la polypnée, peu de temps après succède l'état normal qui se maintient pendant 2 jours. A partir de ce temps survient de la paralysie accompagnée de vaso-dilatation auriculaire, puis l'animal meurt. Survie 2 jours et 8 heures.
2	1060	0,010	10,60	0,200	212	1 3/4	+	Rien au début; à la dernière heure, c'est à dire 24 heures après, convulsions, paralysie, mort. Survie 24 heures.
3	1430	0,010	14,30	0,300	430	2	+	Mort en 7 heures, comme pour la dose mortelle simple de ce nitrile.

TABLEAU V.  
Séénosulfate de soude et Lactonitrile.

*La dose mortelle de lactonitrile est de 0,007 mgr. par gr. Elle tue en 17 minutes environ.*

Nos	Poids de l'animal en gr.	Séénosulfate de Na		Lactonitrile		Nombre de fois la dose mortelle.	Survie + - Mort	OBSERVATIONS.
		par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.			
1	1420	0,010	14,20	0,007	9,94	1	-	Au début l'animal présente des symptômes d'intoxication cyanogénée assez prononcés, cela dure une demie heure environ. Survie.
2	1264	0,010	12,64	0,0105	13,27	1 1/2	+	10 minutes après l'administration de lactonitrile, apparaissent les symptômes de l'intoxication cyanogénée entraînant la mort en 50 minutes.
3	1944	0,010	19,44	9,014	37,21	2	+	Mort en 45 minutes, l'intoxication cyanogénée se manifestant tout de suite.



TABLEAU VI.

Sélénosulfate de soude et Amygdalonnitrile.

*La dose mortelle d'amygdalonnitrile est de de 0,011 mgr. par gr. Elle tue en 30 minutes environ. Vu l'insolubilité de ce nitrile dans l'eau, nous l'avons administré en solution dans l'huile d'olives.*

Nos	Poids de l'animal en gr.	Sélénosulfate de Na		Amygdalonnitrile		Nombre de fois la dose mortelle	Survie - Mort +	OBSERVATIONS.
		par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.			
1	1320	0,010	13,20	0,011	14,52	1	+	Survie 8 jours. Au début l'animal présente une intoxication fort accusée qui disparaît. État normal. Mort après 8 jours. Perte de poids 285 grammes.
2	1345	0,010	13,45	0,011	14,80	1	+	Survie 20 heures.
3	990	0,010	9,90	0,0165	13,30	1 1/2	+	Mort en 8 minutes.

TABLEAU VII.  
Séénosulfate de soude et Nitrite malonique.

*La dose de nitrite malonique est de 0,0075 mgr. par gr. Elle tue en 1 heure environ.*

Nos	Poids de l'animal en gr.	Séénosulfate de Na		Nitrite malonique		Nombre de fois la dose mortelle.	Survie + Mort -	OBSERVATIONS.
		par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.			
1	2380	0,010	23,80	0,0075	19,85	1	+	Survie 6 jours. Au début symptômes d'intoxication durant 20 minutes environ; après quoi normal. A la fin du 6 <sup>e</sup> jour, convulsions, paralysie. Mort.
2	1825	0,010	18,25	0,0075	13,68	1	+	Au début violente intoxication allant jusqu'aux convulsions, paralysie, dyspnée intense, mort imminente; cela dure 3 heures environ, après quoi normal. Après 22 heures mort.
3	1230	0,010	12,30	0,0112	13,77	1 1/2	+	Survie 3 1/2 heures. Les symptômes d'intoxication apparaissent assez rapidement et se manifestent jusqu'à la mort.
4	2895	0,010	28,95	0,015	43,42	2	+	Durée 19 heures. Les symptômes, convulsions, paralysie n'apparaissent qu'à la dernière heure.

De l'ensemble de cette première série d'expériences, il ressort que, le sélénosulfate de soude administré préventivement à dose non mortelle, ne semble pas constituer *quoad vitam*, chez le lapin, un antidote certain des poisons cyanogénés, si l'on en juge seulement par le résultat final, c'est-à-dire la survie définitive de l'animal. En effet, un seulement de nos animaux a continué à survivre, malgré l'administration de la dose mortelle simple de lactonitrile; c'est le lapin n° I du tableau V.

Est-ce à dire cependant, que vis-à-vis des poisons cyanogénés dont nous nous sommes servi, le sélénosulfate ne développe pas d'action antitoxique, qu'il n'y a là aucun antagonisme entre l'intoxication nitrilique et l'influence du sélénium? Nos expériences prouvent le contraire. Il suffit de regarder de plus près les différents chiffres et la colonne des observations que comportent nos tableaux, pour se convaincre que le sélénium est capable d'agir à la manière d'un antidote.

Voyons, par exemple, ce qui se passe pour le cyanure de potassium, où les faits observés nous paraissent assez typiques et intéressants, pour être rapportés *in extenso*.

A cet effet, nous donnons ci-dessous le protocole de l'expérience ayant porté sur le lapin n° I du tableau III.

Lapin 1447 grammes.

18 août, à 11,30' heures. - Injection souscutanée de 14,47 mgr. de sélénosulfate de soude en solution à 1 ‰, soit 0.010 mgr. par gramme.

11,40' heures. - Injection de 0,004 mgr. par gramme (1 dose mortelle) de cyanure de potassium, soit en totalité 5,78 mgr.

11,45' heures. - A ce moment s'installent les symptômes caractéristiques de l'intoxication cyanogénée. L'animal tombe sur le flanc frappé de paralysie, la respiration est franchement dyspnéique, le réflexe cornéen est totalement aboli, la mort semble imminente.

11,50' heures. - Même état.

12 heures. La respiration semble s'effectuer un peu plus facilement; quelques mouvements incoordonnés se manifestent dans les membres de l'animal, le réflexe cornéen est rétabli. Quand l'animal est soumis à des excitations mécaniques, il réagit par de violents mouvements convulsifs.

12,6' heures. - Violentes convulsions spontanées. Opisthotonos

12,15' heures. - Semble mieux. se tient plus calme, respiration plus facile.

12,20' heures. - Parvient à se remettre sur les pattes. Celles du train postérieur sont encore le siège d'un certain degré de parésie voisin de la paralysie.

12,45' heures. - Semble normal, la paralysie a totalement disparu.

Du 19 au 27 août. - L'état normal persiste, seulement dans les derniers jours on remarque une certaine inappétence, un certain état de parésie en même temps que l'amaigrissement.

26 août. Trouvé mort. A l'autopsie nous ne remarquons aucune lésion macroscopique apparente.

Ainsi donc, après avoir été plongé pendant un quart d'heure environ

dans un état tellement voisin de la mort, que la vie ne se manifeste plus que par quelques mouvements respiratoires extrêmement pénibles, on assiste en quelque sorte à une véritable résurrection de l'animal, d'autant plus frappante qu'elle s'opère assez rapidement et ramenant celui-ci à l'état normal apparent au bout de trois quarts d'heure environ. Comme nous le disions plus haut, c'est là un cas typique, mais d'une manière générale, le protocole de cette expérience peut être considéré comme l'analogue de ceux des expériences faites avec la dose mortelle simple des quatre autres composés cyanogénés que nous avons étudiés. Bien entendu il y a des variantes au point de vue de la durée de survie et de l'intensité des symptômes d'intoxication. Mais la chose la plus importante à noter, c'est d'abord la disparition des symptômes d'intoxication nitrilique, et ensuite la survie prolongée notable que confère à ces animaux intoxiqués, le sélénosulfate de soude. Cette survie est la suivante pour les différents nitriles.

TABLEAU VIII

*Survie que confère le sélénosulfate de soude à dose préventive non mortelle aux animaux intoxiqués par les nitriles.*

Nitriles administrés à dose simplement mortelle.	Survie; le poison étant donné seul.	Survie; le poison étant donné après le sélénosulfate à dose non mortelle.
Cyanure de K.	20 minutes.	5 à 10 jours.
Acétonitrile.	7 heures.	2 1/2 jours.
Lactonitrile.	17 minutes	Survie définitive.
Amygdalonitrile.	20 minutes.	18 heures et 8 jours,
Nitrile malonique.	1 heure.	6 jours.

Ainsi qu'on peut s'en rendre compte, il y a une disproportion évidente entre la durée de survie, pour le poison donné seul, et la durée de survie pour le poison administré après la dose non mortelle de l'antidote. On peut donc en conclure que le sélénosulfate de soude, s'il ne parvient qu'exceptionnellement à laisser la vie sauve à l'animal, se montre sûrement capable d'enrayer et d'empêcher de progresser l'intoxication que provoque la dose mortelle simple des poisons cyanogénés. Par conséquent, on est en droit de lui reconnaître une action antagoniste bien nette vis-à-vis de ces poisons; avec cette réserve, que cette action antitoxique n'est que provisoire. Nous examinerons d'ailleurs plus loin pourquoi cette survie n'est que temporaire.

Généralement, dans les premiers temps qui suivent l'administration

du poison, se manifestent des symptômes d'intoxication cyanogénée, sous forme de troubles respiratoires, phénomènes parétiques, parfois aussi sous forme de convulsions et de paralysie. Ce n'est qu'au bout d'un certain temps, que ces symptômes toxiques cédant à l'influence du sélénium, l'animal reprend toutes les allures d'un animal, si bien que l'on peut croire qu'il se trouve dès lors définitivement hors de danger. Or, l'expérience nous apprend que cet état normal ne dure pas, il n'est que temporaire, car après une survie de un à dix jours, suivant la variété de poison, l'animal succombe tantôt à la suite de symptômes peu tranchés de parésie et de paralysie accompagnés d'inappétence, d'amaigrissement, d'oligurie et d'albuminurie et décédant une intoxication tardive, tantôt, à la suite de brusques phénomènes convulsifs.

En résumant les phases de ces différents phénomènes, nous pouvons dire que l'animal se comporte comme s'il subissait successivement l'action de deux poisons bien différents, avec intercalée entre les deux, une période transitoire d'état normal. Poussant plus loin l'analyse, nous dirons que, la première phase correspond à l'intoxication due au premier poison, c'est-à-dire le cyanogène, dont l'évolution rapide est bien connue et qui concorde en tous points avec les symptômes du début. La phase d'état normal correspond à la neutralisation du poison nitrilique. Quant à la troisième phase, l'intoxication finale, nous la considérons comme la résultante de la combinaison du poison cyanogéné avec l'antidote, et qui ainsi que nous sommes tenté de le croire, se trouve être du sélénocyanure (X-CNSe).

A ce sujet, il ne faut point perdre de vue que l'antidote lui-même est un composé très toxique. Or, bien que dans l'espèce la dose de sélénosulfate injectée ne soit point mortelle, nous pensons qu'en contractant une combinaison avec le groupement CN, il se forme un composé de toxicité différente, dans lequel se retrouveraient d'une part l'action de CN mais atténuée ou transformée, d'autre part l'action du sélénium également modifiée. D'ailleurs cette dernière intoxication nous semble devoir être d'autant plus accentuée, d'autant plus mortelle, qu'elle se trouve en quelque sorte renforcée par le fait que l'organisme ayant d'abord été touché par le cyanogène, se trouve sous le coup d'une hypersensibilité et présente une résistance moins grande vis-à-vis du nouveau composé qui a envahi ses tissus.

En d'autres termes, la quantité de sélénium que contient la dose de 0,010 mgr. par gramme de sélénosulfate de soude ne tue pas, puisque pour ce il en faut 0,015 mgr. par gramme; tandis que cette même quantité de sélénium combinée au groupement CN tue, voire même au bout de huit à dix jours. Par conséquent la combinaison du sélénium avec le radical CN possède au moins un pouvoir toxique diachronique

plus grand que le sélénosulfate de soude en tuant à plus longue échéance. C'est ce qui peut expliquer cette mort tardive.

Quand nous dépassons quelque peu la dose mortelle simple de ces nitriles, soit de la moitié, d'un quart, ou d'un cinquième, le sélénosulfate se montre tout à fait inapte à combattre l'intoxication cyanogénée pour le cyanure de potassium et l'amygdalonitrile, où la mort survient en quelques minutes comme si le poison avait été donné seul. Par contre, nous notons encore des survies relativement prolongées pour l'acétonitrile (survie de 24 heures pour 1  $\frac{1}{4}$  fois la dose mortelle), le lactonitrile (survie de 50 minutes pour 1  $\frac{1}{2}$  fois la dose mortelle) et le nitrile malonique (survie de 19 heures pour 2 fois la dose mortelle).

Donc la chose fondamentale ressortant de cette première série d'expériences, est que l'intoxication développée par une dose mortelle simple de poison cyanogéné, voire même pour une dose supérieure pour certains de ces nitriles, n'est plus mortelle à la suite de l'administration préventive de sélénosulfate; ce dernier l'empêchant de devenir mortelle. Car la mort survenant après un laps de temps prolongé n'est plus imputable à un empoisonnement cyanogéné pur et simple.

Sans vouloir dès à présent discuter le mécanisme de cette désintoxication temporaire, — nous le ferons d'ailleurs plus loin — nous pouvons nous représenter, en nous appuyant sur les propriétés chimiques du sélénium analogues à celles du soufre, que celui-ci repose sur la formation de sélénocyanure. (X-CNSe). Or, si dans cet ordre d'idées, nous considérons le sélénosulfate de soude à son seul point de vue chimique, une chose attire tout d'abord l'attention; c'est la facilité avec laquelle ce composé se dissocie et met son sélénium en liberté; la difficulté de conserver sa solution aqueuse à l'état de limpidité, ainsi que nous le faisons remarquer au début de ces lignes, en est déjà une preuve.

C'est là peut-on penser, à première vue, une condition favorable pour sa combinaison avec le groupement CN; car une molécule qui se décompose facilement en ses parties constituantes, est d'autant plus apte à contracter facilement des combinaisons nouvelles plus stables. Mais, si nous envisageons ce qui se passe, quand on a donné en injection hypodermique la dose habituelle préventive de sélénosulfate de soude; il faut considérer que celui-ci, comme la majorité des poisons d'ailleurs, après un passage relativement court dans le sang, abandonne celui-ci pour se fixer sur les éléments tissulaires. Or, comme ce sel met facilement en liberté le sélénium qu'il contient, ce dernier va reporter son affinité sur les tissus, pour former une combinaison présentant une stabilité plus grande que le sélénosulfate de soude lui-même. De sorte que dans les milieux organiques de l'animal chez lequel on expérimente, il est fort probable, qu'au moment où sera injecté le poison cyanogéné, on ne

retrouvera que peu ou point de sélénosulfate de soude comme tel, et dans ces conditions le groupement CN ne trouvera plus, ou du moins très peu de sélénosulfate avec lequel il puisse s'unir. D'où cette conséquence, que pour qu'à ce moment il s'établisse une union chimique entre le sélénium d'une part et le radical CN d'autre part, il y aura moins de conditions favorables que si CN avait affaire au sélénosulfate seul.

Telle est pensons nous, la manière dont il faut envisager les choses en matière de désintoxication expérimentale, et c'est ce qui nous a engagé à rechercher jusqu'à quel point le sélénosulfate de soude pouvait agir, alors qu'au lieu d'être donné préventivement, il était administré mélangé au poison lui-même.

**2° Sélénosulfate de soude administré à dose non mortelle (0,010 mgr.) en mélange avec le poison.**

A cet effet, nous mélangeons la dose de poison avec la dose préventive non mortelle de 0,010 mgr. par gramme de sélénosulfate de soude. Nous agitons le mélange pendant quelques minutes et le soumettons à un repos de une demi-heure environ. Disons encore que le mélange de l'antidote et du poison ne donne lieu à aucun précipité ni à aucune modification physique apparente.

Voici les résultats de cette deuxième série d'expériences :

*a/ Cyanure de potassium.*

I. — Pour la dose simplement mortelle, mélangée à la dose non mortelle de sélénosulfate, la survie s'est montrée de 17 heures.

II. — Pour 1 1/2 fois la dose mortelle, mélangée à la dose non mortelle de sélénosulfate, la survie s'est montrée de 7 heures.

REMARQUE : A la suite de l'injection de ces doses de poison mélangé à l'antidote, on ne remarque au début aucun symptôme d'intoxication. Ce n'est que très tardivement — vers la seizième heure pour la dose mortelle simple et vers le sixième heure pour 1 1/2 fois la dose mortelle — que ceux-ci font leur apparition, se résumant en des symptômes de parésie, de paralysie et de convulsions; donc après une longue période d'intoxication latente. Nous reviendrons d'ailleurs plus loin et avec plus de détails sur l'interprétation de cet intéressant phénomène.

*b/ Acétonitrile.*

I. — Pour la dose simplement mortelle d'acétonitrile, mélangée à la dose non mortelle de l'antidote, la survie s'est montrée de deux mois et cinq jours.

Pendant toute la durée de cette longue survie, nous ne notons aucun

symptôme d'intoxication nitrilique. Ce n'est que dans le courant de la dernière semaine que nous constatons que l'animal maigrit, en même temps qu'il se trouve atteint d'une diarrhée intense à la suite de laquelle il succombe. L'animal qui au début de l'expérience pesait 1482 grammes, en accuse 1315 à sa mort, soit une déperdition de 167 grammes.

A l'autopsie l'animal présente une vessie énormément distendue par une urine épaisse formée en majeure partie de grumeaux blanc-jaunâtre (cystite). Les reins montrent une partie médullaire blanche. Ici nous croyons que la cause de la mort est étrangère à l'influence du poison et de l'antidote.

#### *c/ Lactonitrile.*

I. — Pour une dose mortelle simple de ce poison, mélangée à la dose non mortelle de sélénosulfate, la survie a été de trois jours et deux heures.

Quinze minutes après l'injection du mélange, le lapin se couche sur le flanc atteint de paralysie et de dyspnée, les réflexes sont abolis, seul le réflexe cornéen subsiste encore que très effacé. L'animal présente toutes les apparences d'un animal mourant. Cet état persiste un quart d'heure environ, puis brusquement il se relève et reste sur pattes, ne présentent plus que de la parésie. Quelques instants après l'état normal semble s'être rétabli. Toute l'évolution de l'intoxication a duré vingt minutes à peu près.

II. — Pour 1 1/2 fois la dose mortelle, mélangée à la dose non mortelle de sélénosulfate, la survie n'a été que de 1 heure.

Les symptômes d'intoxication apparaissent un quart d'heure après l'injection du mélange, ceux-ci sont caractéristiques de l'intoxication cyanogénée — paralysie, convulsions, dyspnée intense — et persistent jusqu'à la mort de l'animal.

#### *d/ Nitrile malonique.*

I. — Pour la dose mortelle simple de nitrile malonique, donnée en mélange avec la dose non mortelle de l'antidote, la survie s'est montrée de 12 jours.

Un quart d'heure environ après l'injection, l'animal présente de la polypnée, en même temps qu'un certain degré de parésie. Ces symptômes ne persistent pas, mais disparaissent au bout de quelques temps, puis l'animal présente toutes les apparences d'un animal normal. Ce n'est que les deux derniers jours que nous constatons que l'animal manque d'appétit, se trouve atteint de parésie, et sans avoir présenté de symptômes bien nets, meurt au douzième jour.

II. — Pour 1 1/2 fois la dose mortelle simple mélangée à la dose non mortelle de sélénosulfate, la survie fut de 25 jours. Quant aux faits



observés, ceux-ci sont en tous points analogues à ceux relatés pour le lapin précédent.

*e/ Amygdalonitrile.*

En ce qui concerne l'amygdalonitrile, nous n'avons malheureusement pu l'administrer mélangé au sélénosulfate en solution aqueuse. Ce nitrile n'étant pratiquement soluble que dans l'huile d'olives, il ne se mélangeait pas à la solution de sélénosulfate. Toutefois nous avons essayé de dissoudre directement le composé sélénié dans l'huile d'olives, dans le but de mêler cette solution à celle de l'amygdalonitrile; mais phénomène curieux, dans ce véhicule le sélénosulfate se décompose pour ainsi dire instantanément en mettant le sélénium en liberté.

Si nous synthétisons à présent les résultats de ces recherches, nous pouvons les grouper dans le tableau synoptique suivant, à côté de ceux fournis déjà par la première série de nos expériences.

TABLEAU IX.

*Survie conférée par le sélénosulfate à dose non mortelle préventive et en mélange avec le poison.*

Nitriles administrés à dose simplement mortelle.	Survie; le poison étant donné seul.	Survie; le poison étant donné après le sélénosulfate.	Survie; le poison étant donné mélangé à l'antidote.
Cyanure de K.	20 minutes.	5 et 10 jours.	17 heures.
Acétonitrile.	7 heures.	2 1/2 jours.	2 mois et 5 jours.
Lactonitrile.	17 minutes.	Survie totale.	3 jours.
Amygdalonitrile.	20 minutes.	18 hrs et 8 jours.	N'a pas été essayé.
Nitrile malonique,	1 heure.	6 jours.	12 jours.

Ces expériences viennent confirmer ce que déjà nos premières expériences avaient mis en lumière; à savoir l'action antitoxique temporaire du sélénium vis-à-vis de l'empoisonnement nitrilique; seulement elles font ressortir mieux encore pour certains de ces poisons le rôle chimique que joue ce composé. En effet, il y a tout lieu de se représenter, que l'antidote mélangé au poison se combine déjà à ce dernier, — soit en totalité, soit en partie, selon le poison déterminé, nous l'ignorons — et continue à se combiner plus facilement, au sein des tissus de façon à atténuer voire même à faire disparaître —, comme c'est le cas pour le cyanure de potassium — l'action du cyanogène comme tel. Seulement dans ces conditions, il ne se montre pas non plus un antidote idéal, car les survies ne sont pas définitives et nos animaux succombent aussi tardivement.

**3° Sélénosulfate de soude administré préventivement, à doses équimoléculaires par rapport aux poisons.**

Ce fait de l'action antagoniste du sélénosulfate de soude étant désormais chose acquise, il restait à fixer dans quelles proportions et jusqu'à quelles limites son efficacité se manifestait. Pour ce, nous avons abordé une nouvelle série d'expériences, où le sélénosulfate était donné à dose équimoléculaire par rapport au toxique, en partant du principe qu'une molécule de sélénosulfate de soude neutralise une molécule de poison cyanogéné. En effet, la dose non mortelle de sélénosulfate employée jusqu'à présent, se montre de loin inférieure à ce qu'elle devrait être pour neutraliser la totalité de la dose simplement mortelle de ces nitriles et même tout à fait insuffisante.

Le calcul basé sur le poids moléculaire le démontre.

Prenons, par exemple, afin de mieux fixer les idées, les chiffres se rapportant au cyanure de potassium; son poids moléculaire étant 65 et celui du sélénosulfate de soude étant 205. D'autre part la dose mortelle de cyanure de potassium est de 0,004 mgr. et la quantité de sélénosulfate injectée de 0,010 mgr., nous pouvons établir le rapport suivant :

$$205 : 0,010 :: 65 : X.$$

X représentant la quantité correspondante de cyanure de potassium neutralisée par la dose de sélénosulfate. D'où :

$$X = \frac{65 \times 0,010}{205} \text{ soit } 0,003.$$

C'est-à-dire que pour la dose préventive de 0,010 milligramme de sélénosulfate de soude, il y a seulement 0,003 milligramme de cyanure de potassium neutralisés sur les 0,004 milligramme que comporte la dose mortelle, soit les trois quarts. Or, pour que les choses se passent de la sorte, il faudrait que les conditions les plus favorables de neutralisation soient réalisées; ce qui revient à dire, qu'il faudrait que tout le sélénium injecté soit utilisé pour se fixer sur CN, ce qui est loin d'être démontré.

Au surplus, nous consignons dans le tableau ci-dessous, quelle est la quantité des divers poisons cyanogénés capable d'être neutralisés par la dose non mortelle de 0,010 milligramme de sélénosulfate.

TABLEAU X.

*Rapport entre la dose mortelle des nitriles et la quantité de sélénosulfate injectée.*

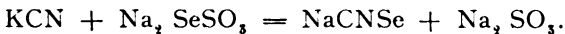
Nitriles.	Poids moléculaires.	Dose mortelle par gr. d'animal en mgr.	Dose de sélénosulfate par gr. d'animal en mgr.	Quantité de poison en mgr. neutralisée par cette dose de sélénosulfate
Cyanure de K.	65	0,004	0,010	0,003
Acétonitrile.	41	0,150	0,010	0,002
Lactonitrile.	71	0,007	0,010	0,0034
Amygdalonitrile.	133	0,011	0,010	0,0064
Nitrile malonique.	66	0,0075	0,010	0,003

Ceci nous apprend que, pour la dose mortelle simple de :

Cyanure de K. il reste au moins 0,002 mgr. comme tel soit 1/4 de la dose mortelle.  
 Acétonitrile, " " 0,148 " " " presque toute la dose mortelle.  
 Lactonitrile. " " 0,0036 " " " 1/2 de la dose mortelle.  
 Amygdalonitrile " " 0,0046 " " " 1/3 " "  
 Nitrile malonique " " 0,004 " " " 1/2 " "

D'autre part, il était facile d'arriver par le même système de calculs à fixer quelle devait être la quantité de sélénosulfate chimiquement nécessaire pour neutraliser la dose mortelle simple de nos poisons nitriliques.

Choisissons encore l'exemple du cyanure de potassium, dont l'équation chimique de neutralisation est la plus facile à représenter.



Le poids moléculaire de KCN et de Na<sub>2</sub> SeSO<sub>3</sub> étant respectivement 65 et 205 et 0,004 la dose mortelle de KCN, il nous était permis de formuler le rapport suivant :

$$65 : 205 :: 0,004 : X.$$

X étant la quantité nécessaire de sélénosulfate cherchée. D'où :

$$X = \frac{205 \times 0,004}{65} \text{ soit } 0,0126 \text{ mgr.}$$

C'est-à-dire que pour neutraliser exactement la dose mortelle de cyanure de potassium (0,004 milligramme), il faudrait au moins 0,0126 milligramme de sélénosulfate.

Le même calcul effectué pour chacun de nos poisons cyanogénés, nous fournit les chiffres suivants.

Pour neutraliser la dose mortelle simple de :

Cyanure de K. il faut au moins 0,0126 mgr. du sélénosulfate de Na.

Acétonitrile	"	"	0,750	"	"	"
Lactonitrile	"	"	0,020	"	"	"
Amygdalonitrile	"	"	0,017	"	"	"
Nitrile malonique	"	"	0,023	"	"	"

Ces chiffres nous permettent de nous rendre compte, pourquoi dans nos expériences précédentes, ce n'est généralement que la dose mortelle simple qu'il nous a été possible de rendre non mortelle. En effet, la quantité relativement minime de sélénosulfate de soude injectée, neutralise une partie de celle-ci; ce qui fait que l'excédant non neutralisé est incapable de tuer l'animal. Mais à mesure que cette dose mortelle est dépassée, alors la quantité de sélénium administrée devient de plus en plus insuffisante, et la partie de poison qui n'a pas été transformée, agissant comme telle, constitue elle-même une dose mortelle qui fait succomber rapidement l'animal.

C'est pourquoi, nous avons voulu déterminer, si en administrant la quantité de sélénosulfate moléculairement équivalente à la quantité de poison, même au risque d'atteindre ou de dépasser la propre dose mortelle de l'antidote, nous ne pouvions obtenir la désintoxication pour des doses de poison dépassant la dose mortelle simple.

Les tableaux qui suivent nous renseignent sur l'issue de ces expériences.

TABLEAU XI  
Sélénosulfate de soude et Cyanure de K.

*La dose mortelle de cyanure de K est de 0,004 mgr. par gr. Elle tue en 20 minutes environ*

Nos	Poids de l'animal en gr.	Sélénosulfate de Na		Cyanure de K.		Nombre de fois la dose mortelle.	Survie + - Mort	OBSERVATIONS.
		par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.			
1	1315	0,0126	16,56	0,004	5,26	1	+	Na présenté aucun symptôme d'intoxication cyanogénée. La mort survient au bout de 5 jours
2	1500	0,0189	28,35	0,006	9	1 1/2	+	Même chose que pour le précédent. La mort survient au bout de 4 jours.
3	1505	0,0252	37,92	0,008	12,04	2	+	5 minutes après l'injection de KCN tombe sur le ventre, convulsions, paralysie, réflexe cornéen aboli, absolument mourant, reste dans cet état 45 minutes environ; après quoi se remet sur pattes, paralysie persistant encore 2 à 3 heures, puis normal. Meurt au bout de 21 heures et 30'.
4	1435	0,0252	36	0,008	11,48	2	+	Intoxication cyanogénée rapidement mortelle. Mort en 8 minutes à la suite de convulsions et de paralysie
5	1237	0,0315	38,96	0,010	12,37	2 1/2	+	Même chose que pour le précédent. La mort survient au bout de 5 minutes.

TABLEAU XII.  
Sélénosulfate de soude et Lactonitrile

*La dose mortelle de lactonitrile est de 0,007 mgr. par gr. Elle tue en 17 minutes environ.*

Nos	Poids de l'animal en gr.	Sélénosulfate de Na		Lactonitrile		Nombre de fois la dose mortelle.	Survie + Mort -	OBSERVATIONS.
		par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.			
1	1340	0,020	26,80	0,007	9,38	1	+	Ne présente pas de symptômes de l'intoxication nitrilique. Mort après 5 jours.
2	1280	0,030	38,40	0,0105	13,44	1 1/2	+	Symptômes d'intoxication cyanogénée peu accusés. Mort après 26 heures.
3	1250	0,040	50,00	0,014	17,5	2	+	Ne présente pas de symptômes bien marqués d'intoxication cyanogénée. Mort après 9 heures.
4	1600	0,050	80,00	0,0175	28	2 1/2	+	L'intoxication bien caractérisée apparaît 20' après l'injection du poison. Mort en 47'.

TABLEAU XIII.

## Sélénosulfate de soude et Amygdalonnitrile.

*La dose mortelle d'amygdalonnitrile est de 0,011 mgr. par gr. Elle tue en 20 minutes environ. Ce nitrile est administré en solution dans l'huile d'olives.*

Nos	Poids de l'animal en gr.	Sélénosulfate de Na		Amygdalonnitrile		Nombre de fois la dose mortelle.	Survie + -	OBSERVATIONS.
		par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.			
1	1210	0,017	20,50	0,011	13,30	1	+	Symptômes peu marqués d'intoxication cyanogénée. Mort après 5 jours.
2	1325	0,025	33,12	0,0165	21,80	1 1/2	+	Symptômes assez tranchés d'intoxication cyanogénée, forte parésie, dyspnée. Cela dure 1 heure environ. après quoi normal. Mort après 18 heures.
3	1058	0,034	36	0,022	23,27	2	+	Paralyse, convulsions, dyspnée. Ces symptômes durent 30 minutes environ. Mort après 8 heures.
4	1100	0,0425	46,75	0,0275	30,25	2 1/2	+	Mort en 8 minutes.

TABLEAU XIV.

## Sélénosulfate de soude et Nitrile malonique.

*La dose mortelle de nitrile malonique est de 0,0075 mgr. par gr. Elle tue en 1 heure environ.*

Nos	Poids de l'animal en gr.	Sélénosulfate de Na		Nitrile malonique		Nombre de fois la dose mortelle.	Survie + Mort -	OBSERVATIONS.
		par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.	par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.			
1	1127	0,023	25,92	0,0075	8,45	2	+	Ne présente pour ainsi dire aucun signe d'intoxication cyanogénée. Mort après 4 jours.
2	1075	0,035	37,62	0,0112	12,04	1 1/2	+	Symptômes d'intoxication nitrilique très peu marqués. Mort après 2 1/2 jours.
3	1030	0,046	47,38	0,015	15,45	2	+	Comme le précédent. Mort après 21 heures.
4	1245	0,057	71,5	0,0182	22,65	2 1/2	+	Mort en 6 heures 45' avec symptômes d'intoxication nitrilique ayant duré tout ce temps.



Ainsi que nous pouvions nous y attendre, il y a moyen d'atteindre une limite supérieure de désintoxication provisoire en administrant le contre-poison à dose équimoléculaire. Alors que dans nos premiers essais, nous ne parvenions généralement qu'à rendre non mortelle la dose simplement létale, ici nous réussissons à la dépasser comme on peut s'en convaincre par les chiffres suivants qui résument nos résultats :

TABLEAU XV.

*Limite supérieure du pouvoir antitoxique du sélénosulfate de soude administré préventivement à dose équimoléculaire.*

Nitriles.	Nombre de fois la dose mortelle désintoxiquée.	Durée de la survie.
Cyanure de K.	1 1/2 à 2.	4 jours.
Lactonitrile.	2	9 heures.
Amygdalonitrile.	2	8 heures.
Nitrile malonique.	2	21 heures.

Comme dans nos essais précédents, le contre-poison ne se montre pas non plus, bien qu'administré en quantité équimoléculaire, d'une efficacité absolue *quoad vitam*, la survie n'étant que provisoire. Seulement dans ces conditions son action est beaucoup plus marquée. Ce qui nous l'indique, c'est d'abord ce qui se passe pour la dose simplement mortelle de ces poisons, où il parvient à supprimer pour ainsi dire tout symptôme d'intoxication cyanogénée — à part pour l'amygdalonitrile où ceux-ci se manifestent, mais d'une façon plus discrète — alors que dans nos premières expériences, où le sélénosulfate était administré préventivement à dose non mortelle, cette intoxication cyanogénée s'est toujours révélée très prononcée. Cette atténuation de l'intoxication cyanogénée se retrouve encore jusqu'à un certain point même pour 1 1/2 fois et 2 fois la dose mortelle de ces poisons.

Ensuite la limite supérieure de ce pouvoir antitoxique est plus élevée, ainsi que l'exprime le tableau qui précède. Elle se traduit pour le cyanure de potassium, par 1 1/2 à 2 fois la dose mortelle simple, cependant cette efficacité ne se montre pas toujours constante pour cette dernière dose. Pour le lactonitrile, l'amygdalonitrile et le nitrile malonique, cette limite supérieure égale à deux fois leur dose mortelle simple,

Ces faits nous démontrent donc d'une façon indéniable, que réellement on peut exalter le pouvoir antitoxique du sélénosulfate de soude en administrant celui-ci à dose équimoléculaire par rapport au poison. Seulement, une chose à faire remarquer, c'est que plus on augmente la

dose de poison et par conséquent celle de l'antidote, moins longue se montrera la durée de survie de l'animal; donc il y a un rapport inversement proportionnel entre l'importance de la dose du toxique et du contre-poison d'une part et entre la durée de survie d'autre part.

Ensuite on peut se demander, pourquoi le pouvoir antitoxique du sélénosulfate s'arrête à un moment donné; en d'autres termes, pourquoi lorsque nous donnons en général plus de deux fois la dose mortelle des nitriles, l'animal succombe rapidement à l'intoxication cyanogénée. A ce sujet nous pouvons nous représenter, que tout en donnant préventivement la dose équimoléculaire de l'antidote, une partie de celui-ci peut déjà s'éliminer, ou bien encore une certaine partie se décomposant, ne rencontre plus en temps voulu le poison nitrilé, de sorte que, une partie importante de la dose de poison échappe à l'action fixante du sélénosulfate et entraîne ainsi la mort de l'animal.

Un autre point fort intéressant à relever au cours de ces expériences, est qu'en donnant le sélénosulfate à dose équimoléculaire, nous atteignons et même nous dépassons de beaucoup la dose mortelle simple de celui-ci, (soit 0,015 milligramme par gramme d'animal). Or, à dose létale le sélénosulfate tue généralement en 10 heures, et environ en 5 heures une fois que cette dose est dépassée d'un quart; et malgré cela nous relevons chez nos lapins, qui ont reçu plus que la dose mortelle de ce sel, des survies de 24 heures à 5 jours. Il faut donc admettre que le poison nitrilé, tout en voyant ses propriétés toxiques enrayées par le sélénosulfate, exerce lui-même une action antitoxique vis-à-vis de celui-ci. Il y a donc antidotisme réciproque de la part de l'un et de l'autre.

On peut remarquer que dans cette série d'expériences, nous n'avons fait aucun essai avec l'acétonitrile. La raison de cette abstention est que la dose mortelle simple de ce poison est représentée par un chiffre très élevé (0,150 milligramme par gramme d'animal), il est donc dix fois moins toxique que le sélénosulfate, ainsi que nous le disions plus haut. Or, pour que le sélénosulfate soit administré équimoléculairement par rapport à cette dose, il en faut 0,050 milligramme par gramme d'animal, ce qui représente cinquante fois sa dose mortelle. Supposons un instant que nous ayons eu l'intention de donner à un lapin de 1500 grammes l'antidote à dose équimoléculaire, pour une fois et demie la dose mortelle simple d'acétonitrile, c'est-à-dire 0,225 milligramme par gramme. Il en faudrait donc 1,125 milligramme par gramme, soit en totalité 1,687 gramme, ce qui dans l'espèce correspond à 70 fois la dose mortelle de sélénosulfate. On peut juger par ces chiffres, combien considérable devrait être la quantité de sélénosulfate injectée et comment l'animal succomberait à la toxicité énorme qu'une pareille dose développerait par elle-même; d'autant plus que l'acétonitrile étant un poison qui ne cède

que lentement son groupement CN, la transformation en séléno-cyanure en serait d'autant retardée; et quand bien même cette transformation se ferait en quantité suffisante pour décomposer tout l'acétonitrile, le séléno-cyanure se produirait d'une façon surabondante et déterminerait la mort d'autant plus vite. C'est la raison pour laquelle nous avons renoncé de nous servir de l'acétonitrile dans toutes les expériences où nous injections l'antidote à dose équimoléculaire.

**4° Sélénosulfate de soude administré à dose équimoléculaire en mélange avec le poison.**

Comme précédemment nous avons également essayé dans quelles proportions le sélénosulfate de soude se montrait actif donné en mélange avec le poison, mais cette fois en mélangeant des quantités équimoléculaires. Pour la même raison que nous avons signalée plus haut, c'est-à-dire, l'insolubilité de l'amygdalonitrile dans l'eau, nous n'avons pu faire des expériences de ce genre avec ce nitrile.

*a/ Cyanure de potassium.*

I. — Pour 1 1/4 dose mortelle de ce poison administrée en mélange avec l'antidote en quantité équimoléculaire, l'animal n'a présenté pour ainsi dire aucun symptôme d'intoxication, si ce n'est qu'une tranquillité un peu anormale durant un quart d'heure. Actuellement ce lapin est encore en vie, c'est-à-dire, depuis plus d'un mois et demi, et présente un état normal.

II. — Pour deux doses mortelles de ce poison donné mélangé avec la quantité correspondante de sélénosulfate, nous constatons une intoxication cyanogénée allant jusqu'à la paralysie et persistant environ 25 minutes; après quoi l'animal se relevant redevient rapidement normal au moins en apparence. La mort survient environ dix heures après, à la suite de manifestations paralytiques et convulsives se présentant la dernière heure.

III. — Pour trois fois la dose mortelle mélangée à la quantité correspondante de l'antidote, la mort survient après six minutes à la suite de convulsions violentes.

*b/ Lactonitrile.*

I. — Pour une dose mortelle de lactonitrile administrée en mélange avec la quantité équimoléculaire de sélénosulfate, l'animal présente un état d'intoxication grave due au cyanogène. Il présente de la paralysie totale et de la dyspnée intense, il est quasi mourant. Cet état persiste à peu près 25 minutes, après quoi il se remet sur pattes et redevient

rapidement normal. Actuellement cet animal est encore en vie, présentant toutes les apparences d'un état absolument normal, c'est-à-dire, depuis plus d'un mois et demi.

II. — Pour 1  $\frac{1}{2}$  la dose mortelle administrée dans ces conditions, l'animal présente des convulsions violentes, de l'opisthotonos, de la paralysie, cet état durant 2 heures et 30 minutes et se terminant par la mort. La survie ayant dépassé de 2 heures la survie correspondant à la dose mortelle simple.

III. — Pour 2 doses mortelles données mélangées à la dose équimoléculaire de l'antidote, l'animal présente les mêmes symptômes que le précédent et meurt après 2 heures et 20 minutes.

IV. — Pour 3 fois la dose mortelle mélangée à la quantité correspondante de contre-poison, l'animal est pris 9 minutes après de violentes convulsions, de paralysie, et meurt au bout de 35 minutes.

### c) *Nitrile malonique.*

I. — Pour 1  $\frac{1}{4}$  fois la dose mortelle de ce poison, donnée en mélange avec la dose équimoléculaire de sélénosulfate, l'animal présente 25 minutes après des symptômes de paralysie et de légers mouvements convulsifs; ces manifestations toxiques persistent environ 1 heure, puis l'animal redevient normal. La mort survient 29 heures après.

II. — Pour deux doses mortelles de ce poison administrées dans ces mêmes conditions, l'animal présente des symptômes comparables en tous points au lapin précédent. L'état d'intoxication persiste à peu près deux heures, après quoi retour vers l'état normal. La mort survient au bout de 27 heures.

III. — Pour trois fois la dose mortelle, la mort survient en 50 minutes à la suite des symptômes habituels que détermine l'administration du nitrile malonique.

Comme il ressort des résultats de ces expériences; nous avons obtenu, en donnant le sélénosulfate de soude en mélange avec les nitriles, des résultats positifs, même plus parfaits en ce qui concerne le cyanure de potassium et le lactonitrile, qu'en opérant dans d'autres conditions, puisque pour 1  $\frac{1}{4}$  fois la dose mortelle du premier et 1 fois la dose mortelle du second nous avons obtenu des survies qui actuellement se maintiennent encore et que nous pouvons supposer définitives. Cependant nous ne parvenons pas par ce procédé à élever la limite supérieure du pouvoir antitoxique de l'antidote; car il se montre même inférieur pour le lactonitrile.

**5° Sélénosulfate de soude administré en quantité équimoléculaire après le poison (curativement).**

Jusqu'ici nous nous sommes borné à étudier l'action antitoxique du sélénosulfate de soude administré préventivement, donc en tant qu'agent prophylactique, ainsi qu'en mélange. Examinons à présent s'il possède ce même pouvoir, considéré comme agent *curatif*, c'est-à-dire en pratiquant l'injection de l'antidote après celle du poison.

Nous avons dans ce but institué une série d'expériences, où nous avons d'abord injecté le poison, puis après un certain laps de temps, (3 à 9 minutes) généralement quand se montraient déjà les premiers symptômes d'intoxication — et ceux-ci se manifestent généralement très vite —, nous injectons le contre-poison à dose équimoléculaire.

Les raisons qui nous ont incité à effectuer ces recherches, raisons auxquelles nous avons d'ailleurs déjà fait allusion plus haut, consistent dans le peu de stabilité du composé sélénié. En effet, le sélénosulfate de soude se dissociant très facilement, nous avons pensé qu'il pourrait peut-être agir plus efficacement, administré après le composé cyanogéné, par ce que l'atôme de sélénium mis en liberté, aurait plus de facilité à se combiner directement au groupement CN, sans être obligé de contracter des combinaisons préalables avec la substance des tissus. Cette hypothèse ne pouvant être invoquée, bien entendu pour autant que le phénomène inverse ne se produise pas; c'est à dire que CN lui-même ne soit pas déjà fixé en totalité sur les tissus. C'est une des raisons pour lesquelles le poison devra être administré relativement vite après l'antidote.

Nous indiquons ci-contre les tableaux de ces expériences.

TABLEAU XVI.

## Cyanure de K et Sélénosulfate de soude.

La dose mortelle de KCN = 0,004 mgr. par gr. Elle tue en 20 minutes environ.

Nos	Poids de l'animal en gr.	Cyanure de K		Nombre de fois la dose mortelle.	Sélénosulfate de Na		+ - Survie Mort	OBSERVATIONS.
		par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.		par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.		
1	1440	0,004	5,76	1	0,126	18,14	+	L'antidote est donné 9' après KCN, l'animal présente des symptômes d'intoxication peu marqués durant 1/2 heure environ. Mort 4 jours après.
2	1345	0,004	5,38	1	0,0126	16,94	+	Mêmes conditions que ci-dessus. Seulement l'intoxication est grave (convulsions, paralysie), puis état normal. Meurt 6 h. 15' après à la suite de convulsions et paralysie.
3	1770	0,006	10,62	1 1/2	0,0189	33,45	+	Antidote donné 5' après KCN. Intoxication de moyenne intensité durant 40' environ, puis état normal. Mort 3 jours après.
4	1525	0,008	12,28	2	0,0252	38,68	+	Pendant l'injection de l'antidote 5' après KCN, tombe. Convulsions, paralysie, réflexe cornéen aboli, 50' après se remet, puis normal. Mort 29 heures après à la suite de symptômes peu marqués.
5	1435	0,010	14,35	2 1/2	0,0315	45,20	+	L'animal meurt de suite après l'injection de l'antidote donnée 4 minutes après le KCN. Mort en 5 minutes.

## TABLEAU XVII.

## Lactonitrile et Sélénosulfate de soude.

(La dose mortelle de lactonitrile = 0,007 mgr. par gramme; elle tue en 17 minutes environ.)

Nos	Poids de l'animal en gr.	Lactonitrile		Nombre de fois dose mortelle.	Sélénosulfate de Na		+ Mort -	OBSERVATIONS.
		par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.		par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.		
1	1630	0,007	11,41	1	0,020	32,60	+	Antidote donné 8' après le poison. L'animal tombe paralysé pendant l'injection, intoxication profonde, état agonique, durée 45' environ, après quoi l'animal redevient normal. Mort 6 jours après, agonie de 24 heures.
2	1723	0,007	12,26	1	0,020	34,46	+	Même chose que pour le précédent. Intoxication ayant duré 35'. Mort 8 heures après.
3	1350	9,0105	14,17	1 1/2	0,030	40,50	+	Intoxication profonde avec symptômes de paralysie et convulsions durant 1 heure 20'. Mort 12 heures après.
4	1305	0,014	18,27	2	0,040	52,20	+	Antidote donné 3 minutes après le poison. Mort 12 minutes après.

TABLEAU XVIII.

## Amygdalonitrile et Sélénosulfate de soude

*La dose mortelle d'amygdalonitrile = 0,011 mgr. par gr. Elle tue en 20 minutes environ. Ce nitrile est administré en solution dans l'huile d'olives.*

Nos	Poids de l'animal en gr.	Amygdalonitrile		Nombre de fois la dose mortelle.	Sélénosulfate de Na		Survie + - Mort	OBSERVATIONS.
		par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.		par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.		
1	1360	0,011	14,96	1	0,017	23,00	+	Antidote donné 4' après le poison Intoxication profonde durant 30' environ. Mort 10 heures après.
2	1355	0,0165	22,25	1 1/2	0,0255	34,55	+	Même chose que pour le précédent. Intoxication profonde ayant duré 1 heure environ. Mort 8 heures après.
3	1310	0,0165	21,60	1 1/2	0,0255	33,40	+	L'antidote est donné 6' après le poison. A ce moment convulsions, paralysie, mort. L'antidote est donné trop tard.
4	1280	0,022	28,16	2	0,034	43,52	+	L'antidote est donné 3' après le poison, ne parvient plus à enrayer l'intoxication. Mort 10' après.



TABLEAU XIX.

## Nitrile malonique et Sélénosulfate de soude.

*La dose mortelle de nitrile malonique = 0,0075 mgr. par gramme. Elle tue en 1 heure environ.*

Nos	Poids de l'animal en gr.	Nitrile malonique		Nombre de fois la dose mortelle.	Sélénosulfate de Na		Survie + Mort	OBSERVATIONS.
		par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.		par gr. d'animal en mgr.	par animal en mgr.		
1	1660	0,0075	12,45	1	0,023	38,18	+	Antidote donné 10' après le poison. Intoxication de moyenne intensité, durant 20' environ, après quoi normal. Mort 5 jours après.
2	1420	0,0112	17,76	1 1/2	0,036	53,28	+	Comme le précédent, n'a présenté que peu de symptômes d'intoxication cyanogénée. Mort 22 heures après.
3	1458	0,015	22,87	2	0,046	67,00	+	Antidote donné 5' après le poison; de suite après polypnée, parésie. Meurt 16 heures après.
4	1370	0,028	38,00	2 1/2	0,057	78,00	+	L'antidote n'enraye en rien l'intoxication cyanogénée Meurt 50' après.

L'ensemble de ces expériences démontre donc, que même administré après le poison nitrilique, le sélénosulfate de soude est encore susceptible d'exercer son pouvoir antitoxique. Le tableau que nous faisons suivre indique nos différents résultats à côté de ceux obtenus à l'aide des expériences où l'antidote était administré préventivement.

TABLEAU XX.

*Limite supérieure du pouvoir désintoxicant du sélénosulfate de soude donné préventivement et curativement à dose équimoléculaire.*

Nitriles.	Sélénosulfate de Na donné préventivement à dose équimoléculaire.		Sélénosulfate de Na donné curativement à dose équimoléculaire.	
	Nombre de fois la dose mortelle désintoxiquée.	Durée de survie.	Nombre de fois la dose mortelle désintoxiquée.	Durée de survie.
Cyanure de K.	1 1/2 à 2	4 jours.	2	29 heures.
Lactonitrile.	2	9 heures.	1 1/2	12 "
Amygdalonitrile.	2	8 "	1 1/2	8 "
Nitrile malonique.	2	21 "	2	16 "

Si l'on compare entre eux les chiffres de ce tableau, on voit qu'à l'état curatif le sélénosulfate de soude, est pour certains de nos poisons un peu moins actif qu'à l'état préventif. En effet, si l'on considère uniquement le nombre de doses mortelles rendues non mortelles, il faut reconnaître que le pouvoir curatif cède le pas au préventif en ce qui concerne le lactonitrile et l'amygdalonitrile, où nous ne parvenons à neutraliser que 1 1/2 fois au lieu de 2 fois la dose mortelle; tandis que pour le cyanure de potassium et le nitrile malonique, dont nous parvenons à neutraliser deux doses mortelles, ce pouvoir antitoxique est le même dans les deux cas.

En outre, pour ce qui regarde la durée de survie, celle-ci se montre généralement plus courte quand on intervient curativement.

Il est également important de faire remarquer, que dans ces expériences, où l'antidote est donné curativement, celui-ci n'empêche toutefois pas l'intoxication déjà existante d'évoluer — l'animal restant encore sous le coup du poison pendant un temps variant de 30 minutes à 1 1/2 heure, suivant les doses employées — mais il l'empêche simplement de devenir plus forte, et de faire succomber le lapin à l'intoxication cyanogénée pure.

Nous dirons donc, que le sélénosulfate de soude administré curativement, empêche l'intoxication nitrilique de progresser. Il ne la fait pas

TABLEAU XXI.

Limite supérieure du pouvoir antitoxique du Sélénosulfate de soude administré dans des conditions variables.

Poisons cyanogénés essayés.	I Antidote donné préventivement à dose non mortelle.		II Antidote donné à dose non mortelle en mélange avec le poison.		III Antidote donné préventivement à dose équimoléculaire.		IV Antidote donné à dose équimoléculaire en mélange avec le poison.		V Antidote donné curativement à dose équimoléculaire.		
	Durée de survie; le poison étant donné seul à dose mortelle simple.	Nombre de fois la dose mortelle rendue non mortelle.	Durée de survie.	Nombre de fois la dose mortelle rendue non mortelle.	Durée de survie.	Nombre de fois la dose mortelle rendue non mortelle.	Durée de survie.	Nombre de fois la dose mortelle rendue non mortelle.	Durée de survie.	Nombre de fois la dose mortelle rendue non mortelle.	
Cyanure de K.	20 minutes.	1	5 à 10 jours.	1 1/2	7 heures.	1 1/2 à 2	4 jours.	1 1/4	Survie totale. 10 heures.	2	29 heures.
Acétonitrile.	7 heures.	1 à 1 1/3	2 1/2 jours.	1	2 mois. ?			2			
Lactonitrile.	17 minutes.	1	Survie totale. 18 heures à 8 jours.	1	3 jours.	2	9 heures.	1	Survie totale. 2 1/2 heures.	1 1/2	12 heures.
Amygdalonitrile	20 minutes.	1	6 jours.	1 1/2	25 jours.	2	8 heures.	2	27 heures.	1 1 2	8 heures.
Nitrile maloniq.	1 heure.	1				2	21 heures.	2		2	16 heures.

disparaître, ne la supprime pas en quelques minutes, ainsi que le fait le thiosulfate de soude, mais s'oppose à ce que ces symptômes s'exaltent davantage, ne deviennent mortels; agissant en cela à la manière des divers sérums antitoxiques, qui, eux aussi, sont impuissants à amener la disparition de l'intoxication, mais qui l'empêchent de progresser. En d'autres mots, le sélénosulfate ne parviendrait pas à décomposer le poison déjà fixé sur les tissus (les éléments nerveux); de sorte que, en tant que désintoxication proprement dite, il se montre inférieur au thiosulfate de soude vis-à-vis des nitriles (le nitrile malonique par exemple).

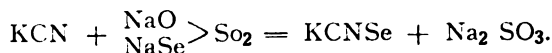
Ainsi que nous avons déjà relevé la chose à propos de nos essais antérieurs, la mort plus ou moins tardive qui survient chez nos animaux soumis à l'influence du poison cyanogéné et du sélénosulfate, n'est imputable ni au cyanogène, ni au sélénium, considérés isolément, mais fort probablement à la combinaison de ces deux principes. (X-CNSe).

Enfin, pour mieux se rendre compte des résultats fournis par la totalité de nos expériences, nous donnons ci-contre un tableau collectif (tableau XXI) qui résume en quelque sorte ceux-ci. De cette façon, en jetant un coup d'œil d'ensemble, il sera permis d'embrasser les différents chiffres se rapportant aux différentes doses mortelles dont la toxicité a été enrayée, de même encore que les différentes durées de survie correspondant à ces doses, tout en tenant compte des diverses conditions d'expériences dans lesquelles nous nous sommes placé.

#### Mécanisme de la désintoxication

Abordons à présent la question de savoir de quelle manière et sur quel mécanisme repose le processus de désintoxication de ces poisons cyanogénés par le sélénosulfate de soude, — que celui-ci soit donné préventivement, en mélange ou curativement. — En procédant par analogie avec ce qui se passe pour le thiosulfate de soude, qui en présence des poisons cyanogénés forme *in vivo* du sulfocyanure non toxique, nous pouvons présumer que ce mécanisme de désintoxication est dû à la formation de séléno-cyanure (X-CNSe).

Cependant pour vérifier jusqu'à quel point la chose est probable, nous avons voulu nous assurer, si *in vitro*, le sélénosulfate de soude mis en contact avec les différents nitriles donne lieu à la formation de séléno-cyanure, suivant la formule indiquée plus haut :



Or, il se fait qu'après avoir mélangé une solution de sélénosulfate de soude avec un excès de cyanure de potassium, et laissé reposer le mélange pendant une vingtaine de minutes environ, il y a formation de séléno-cyanure. Ce qui prouve que le sélénosulfate est transformé, c'est que par

l'addition d'une goutte d'acide, il ne se précipite plus de sélénium libre; et que par l'addition de chlorure de baryum, il ne se forme plus de sulfite de baryum mettant du sélénium en liberté.

En ce qui concerne la manière de déceler la présence du séléno-cyanure, la réaction est analogue à celle du sulfocyanure; c'est à dire qu'en ajoutant une goutte de chlorure ferrique au mélange, il se produit une coloration brune foncée intense lorsque les solutions sont relativement concentrées, et qui vire au vert bleu; mais qui en solution très diluée, prend une coloration rouge vineuse très caractéristique. Quand le verre à réaction est mis à reposer pendant une vingtaine de minutes, son contenu abandonne peu à peu du sélénium libre sous forme de précipité rouge orangé. C'est là une des réactions du séléno-cyanure, et nous nous en sommes servi pour examiner s'il s'en formait alors que nous mettions le séléno-sulfate en contact *in vitro* avec nos poisons nitriliques. Cette réaction, nous l'avons obtenue *in vitro*, pour le cyanure de potassium, le lactonitrile et le nitrile malonique; l'acétonitrile ne nous l'a pas fournie; quant à l'amygdales nitrile, nous n'avons pu en faire l'essai à cause de son insolubilité dans l'eau. Cela constitue donc une preuve que ces poisons cyanogénés sont capables de s'unir — au moins *in vitro* — au séléno-sulfate de soude pour former du séléno-cyanure.

D'autre part pour savoir si les choses se passaient, au moins en partie de la même manière *in vivo*, nous avons fait la recherche du séléno-cyanure dans les urines des lapins soumis au séléno-sulfate et aux nitriles. Ici également nous avons retrouvé la coloration rouge vineuse analogue à celle que nous avons obtenue *in vitro*.

La présence de séléno-cyanure dans les urines de ces animaux nous semble donc constituer une preuve, que le processus de désintoxication des poisons cyanogénés par le séléno-sulfate de soude, repose au moins en grande partie, sur la formation de séléno-cyanure.

Dans ces conditions il eût été on ne peut plus intéressant d'étudier à plusieurs points de vue la toxicité de ce séléno-cyanure, par exemple sous forme de séléno-cyanure de soude ou de potasse. Cela aurait pu élucider plusieurs points encore obscurs de cette étude, notamment la question des durées de survie de nos animaux échappant à l'action directe de CN, et la symptomatologie spéciale provoquée par le séléno-cyanure aurait pu décider, si réellement ces animaux mouraient par ce composé. Malheureusement nous nous sommes heurté ici à un obstacle d'ordre pratique. Ce composé n'étant point un produit commercial, malgré notre demande réitérée de nous en préparer faite à la maison König, il n'a pu nous être fourni. C'est pourquoi cette étude sur le pouvoir antitoxique du séléno-sulfate de soude comporte forcément une lacune.

**Parallèle entre l'action du sélénosulfate de Na considéré comme antidote  
et celle des toxines en général.**

Avec de terminer ce qui a trait au sélénosulfate de soude chez le lapin, nous voudrions rapprocher l'action de ce composé donné concurremment avec les poisons cyanogénés de celle des toxines en général.

Il est un fait connu, que lorsqu'on administre la toxine diphtérique ou tétanique par exemple, même à doses plusieurs fois mortelles, l'intoxication qu'elles provoquent n'apparaît qu'après une *période d'incubation* prolongée, pendant laquelle l'animal reste apparemment complètement normal. On a fait beaucoup de recherches pour établir à quelles causes se rattachait cette *période latente d'intoxication*. Certains auteurs ont conclu que les toxines étaient des ferments non toxiques par eux-mêmes, et qui déterminaient la formation de poison en modifiant certaines substances intégrantes de l'organisme. Sans que nos expériences puissent élucider cette question de l'intoxication latente des toxines, nous avons dans les expériences déjà précitées plusieurs exemples analogues, c'est-à-dire d'intoxication survenant après une longue *période latente d'intoxication*.

Récapitulons ici les plus importantes de ces expériences :

1. Lapin de 1447 grammes, ayant reçu préventivement une dose non mortelle de 0,010 mgr. par gr. de sélénosulfate de soude; puis 0,004 mgr. par gr. de cyanure de potassium, soit une dose mortelle tuant en 20 minutes. Après l'intoxication du début qui disparaît rapidement, il reste normal 9 jours (période latente d'intoxication) puis meurt le 10<sup>e</sup> jour (n<sup>o</sup> 1, tableau III).

2. Lapin de 1420 grammes, recevant la dose préventive non mortelle de 0,010 mgr. par gr. de sélénosulfate; puis 0,011 mgr. par gr. d'amygdalonitrile, soit une dose mortelle tuant en 20 minutes. Après l'intoxication du début disparaissant assez vite, l'animal reste normal pendant 7 jours (période d'intoxication latente) puis meurt le 8<sup>e</sup> jour (n<sup>o</sup> 1 tableau VI).

3. Lapin de 2380 grammes. Après la dose préventive de 0,010 mgr. par gr. de sélénosulfate de soude, reçoit 0,0075 mgr. par gr. de nitrile malonique, soit une dose mortelle tuant en 1 heure. Après de légers symptômes d'intoxication du début, l'animal reste normal pendant 5 jours (période latente d'intoxication) puis meurt assez brusquement le 6<sup>e</sup> jour (n<sup>o</sup> 1, tableau VII).

4. Lapin de 1530 grammes ayant reçu en mélange la dose préventive de 0,010 mgr. par gr. de sélénosulfate et une dose mortelle simple de cyanure de potassium tuant en 20 minutes. A la suite de l'injection de ce mélange on ne remarque aucun symptôme d'intoxication. Pendant 15 heures l'animal reste normal (période latente d'intoxication) ce n'est que dans le courant de la 16<sup>e</sup> heure que le lapin meurt à la suite de brusques symptômes d'intoxication cyanogénée (voir page 491).

5. Lapin de 1235 grammes, ayant reçu en mélange la dose préventive de 0,010 mgr. par gr. de sélénosulfate et une dose mortelle simple de nitrile malonique tuant en 1 heure. A la suite de l'injection de ce mélange, on ne remarque que de légers symptômes d'intoxication cyanogénée qui ne persistent guère, puis pendant 11 jours l'animal reste normal (période latente d'intoxication) la mort survient le 12<sup>e</sup> jour (voir page 492).

6. Lapin de 1315 grammes, après avoir reçu une dose équimoléculaire de séléno-sulfate de soude, est injecté de 1 1/2 la dose mortelle de cyanure de potassium, (tuant en moins de 20 minutes et correspondant à 0,006 mgr. par gr.) L'animal ne présente que très peu de manifestations toxiques, puis reste 3 jours normal (période latente d'intoxication) meurt le 4<sup>e</sup> jour (n<sup>o</sup> 2, tableau XI).

7. Lapin 1340 grammes, reçoit une dose préventive équimoléculaire de séléno-sulfate, puis une dose mortelle de lactonitrile (0,007 mgr. par gr.) tuant en 20 minutes. Il ne présente aucun symptôme d'intoxication et reste normal pendant 4 jours (période latente d'intoxication) il succombe le 5<sup>e</sup> jour (n<sup>o</sup> 1, tableau XII).

8. Lapin 1075 grammes, reçoit une dose préventive équimoléculaire de séléno-sulfate, puis 1 1/2 dose mortelle de nitrile malonique (0,0112 mgr. par gr.) tuant en moins d'une heure. L'animal après avoir présenté quelques légers symptômes toxiques reste normal pendant 2 jours (période latente d'intoxication). La mort survient dans le courant du 3<sup>e</sup> jour (n<sup>o</sup> 2, tableau XIV).

9. Lapin de 1420 grammes, reçoit en mélange avec une dose équimoléculaire de sélénosulfate, 2 doses mortelles de nitrile malonique (0,015 mgr. par gr.) tuant en moins d'une heure. Il présente une intoxication cyanogénée persistant 2 heures environ, après quoi reste normal pendant plus de 20 heures (période latente d'intoxication) et succombe au bout de 27 heures (voir page 504).

10. Lapin de 1770 grammes, reçoit 1 1/2 dose mortelle de cyanure de potassium (0,006 mgr. par gr.) tuant en moins de 20 minutes, puis une dose curative équimoléculaire de sélénosulfate. Présente des symptômes d'intoxication cyanogénée peu marqués, puis reste plus de 2 jours normal (période d'intoxication latente). La mort survient le 3<sup>e</sup> jour (n<sup>o</sup> 3, tableau XVI).

11. Lapin de 1660 grammes, reçoit 1 dose mortelle de nitrile malonique (0,0075 mgr. par gr.) tuant en 1 heure, puis une dose curative équimoléculaire de séléno-sulfate. Ne présente que très peu de symptômes d'intoxication cyanogénée, puis reste normal pendant 4 jours (période latente d'intoxication). La mort survient le 5<sup>e</sup> jour (n<sup>o</sup> 1, tableau XX).

Nous pourrions encore multiplier ces exemples où l'animal reste pendant longtemps normal avant de succomber, mais il nous semble que ceux-ci suffisent pour démontrer, qu'en faisant agir le sélénosulfate de soude — préventivement, curativement et *in vitro* — sur les poisons cyanogénés, nous transformons l'intoxication nitrilique rapidement mortelle en une intoxication analogue à celle des toxines microbiennes, n'apparaissant qu'après une période latente d'intoxication prolongée.

### B) Chez la Grenouille.

Chez cet animal, nous avons fait de nombreuses tentatives de désintoxication. Nous avons injecté par voie hypodermique le sélénosulfate de soude, tantôt préventivement, tantôt en mélange avec le poison, tantôt curativement, aussi bien à dose non mortelle qu'à dose équimoléculaire par rapport à la quantité de nitrile ; et malgré cela nous ne sommes jamais parvenu à prolonger la durée du survie de ces animaux. Ceux-ci mouraient en un laps de temps à peu près égal à celui correspondant au toxique donné seul, voire parfois quelque peu inférieur.

Dans les cas où le poison confère lui-même une survie prolongée au delà de 24 heures, tels l'acétonitrile et le nitrile malonique, qui tuent généralement en deux jours, les animaux présentaient très nettement l'état hydropique dont nous avons parlé plus haut.

Nous pensons que la raison de cet insuccès doit être recherchée dans la toxicité même du séléno-cyanure formé, qui, chez la grenouille, semble devoir égaler ou même dépasser celle des poisons cyanogénés. D'ailleurs, le fait démontré par Verbrugge (loc. cit.) que chez cet animal le thiosulfate de soude est également inactif vis-à-vis des nitriles, parce que le sulfo-cyanure formé est plus toxique qu'eux, nous fait présumer qu'il en est de même pour le séléno-cyanure.

Encore une fois nous répétons combien il est regrettable, que nous n'ayions pu nous procurer un séléno-cyanure alcalin, car l'étude de sa toxicité chez la grenouille nous aurait démontré, jusqu'à quel point notre hypothèse était fondée.

## CONCLUSIONS.

Comme conclusions générales, nous ferons ressortir les faits suivants :

1<sup>o</sup> Chez la grenouille, comme chez le lapin, le séléno-sulfate de soude se montre très toxique, développant une intoxication chronique, dont l'action se porte surtout sur le système neuro-musculaire. Chez la grenouille il détermine l'apparition d'un état hydropique.

2<sup>o</sup> Considéré comme agent antitoxique des poisons cyanogénés.

A. *Chez le lapin.* — a) Donné préventivement, en mélange avec le poison, ou bien curativement, soit à dose mortelle, soit à dose équimoléculaire, le séléno-sulfate de soude transforme l'intoxication cyanogénée rapidement mortelle, en une intoxication se manifestant beaucoup plus tardivement, faisant succomber l'animal après une survie prolongée, pendant la durée de laquelle l'animal revient à l'état normal.

b) La limite supérieure de cette désintoxication temporaire, alors que l'antidote est administré dans les meilleures conditions, correspond en général à deux fois la dose mortelle simple de ces poisons. Lorsqu'on dépasse cette dose le séléno-sulfate ne développe plus son activité.

c) Tout en se comportant comme antitoxique le séléno-sulfate de soude est lui-même un poison — ce n'est donc pas un contre-poison idéal, bien inférieur en cela au thio-sulfate de soude — qui détermine son empoisonnement propre. Or, il résulte de nos expériences que les nitriles agissent envers le séléno-sulfate, eux-mêmes comme contre-poison.

d) Le mécanisme de cette désintoxication temporaire repose en grande partie, sur la formation de X-CNSe; aux dépens de Se d'une part



et de CN d'autre part. Cette manière de voir s'appuie sur nos expériences faites *in vitro*, donnant la réaction de X-CNSe, et sur les analyses d'urine des lapins intoxiqués et soumis au sélénosulfate, où l'on retrouve également la réaction du séléno cyanure.

B. *Chez la grenouille* l'efficacité du sélénosulfate ne se constate pas, parce que très probablement le séléno cyanure formé est aussi toxique que le poison cyanogéné et tue dans le même temps.

Gand, Janvier 1906.

### Littérature.

1. S. LANG : *Studien über Entgiftungstherapie. I. Ueber Entgiftung der Blausäure.* Archiv. f. experiment. Patholog. u. Pharmakol. 1895, Bd. XXXVI, S. 77.
2. HEYMANS et MASOIN : *Etude physiologique des dinitriles normaux.* Archives de pharmacodynamie 1897, vol. III, fasc. 1, p. 77.
3. R. VERBRUGGE : *Toxicité des mononitriles gras et aromatiques et action antitoxique de l'hyposulfite de soude vis-à-vis de ces mononitriles.* Archiv. internat. de pharmacodyn., vol. V, fasc. 3 et 4, p. 161.
4. J. MEURICE : *Intoxication et désintoxication de différents nitriles par l'hyposulfite de soude et les sels métalliques.* Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap. 1900, vol. VII, p. 11.
5. REID-HUNT : *Zur Kenntniss der Toxikologie einiger Nitrile und deren Antidote.* Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap. 1904, vol. XII, p. 447.
6. A.-J. KUNKEL : *Handbuch der Toxikologie.* Vol. I, S. 364.
7. ED. FIQUET : *Propriétés physiologiques de nitriles à fonction complexe.* Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap. 1900, vol. V, p. 307.







# ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

## Pharmacodynamie et Thérapie

PUBLIÉES PAR

J. J. Abel, Baltimore; S. Arloing, Lyon; E. Behring, Marbourg;  
C. Binz, Bonn; A. de Bókay, Budapesth; Ch. Bouchard, Paris;  
L. Brieger, Berlin; V. Cervello, Palerme; A. R. Cushny, Londres;  
J. Denys, Louvain; P. Ehrlich, Francfort; W. Filehne, Breslau;  
Th. R. Fraser, Edimbourg; J. Geppert, Giessen; P. Giacosa, Turin;  
E. Gley, Paris; F. Henrijean, Liège; J. F. Heymans, Gand;  
H. Kionka, Jena; R. Kobert, Rostock; T. Lauder Brunton, Londres;  
R. Lépine, Lyon; O. Liebreich, Berlin; K. Morishima, Kyoto;  
R. Paltauf, Vienne; J. Pohl, Prague; G. Pouchet, Paris; E. Roux,  
Paris; H. v. Tappeiner, Munich.

---

VOLUME XV (DÉDIÉ A C. BINZ)

avec 1 figure intercalée dans le texte, 8 graphiques, 7 planches et 1 portrait.

---

BRUXELLES

H. LAMERTIN, ÉDITEUR,  
20, RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.

PARIS

O. DOIN, ÉDITEUR,  
8, PLACE DE L'ODÉON.

1905.



# ARCHIVES INTERNATIONALES

DE

## Pharmacodynamie et de Thérapie

PUBLIÉES PAR

JOHNSON  
EXCHANGE

**J. J. Abel**, Baltimore; **S. Arloing**, Lyon; **E. Behring**, Marbourg;  
**C. Binz**, Bonn; **A. de Bókay**, Budapesth; **Ch. Bouchard**, Paris;  
**L. Brieger**, Berlin; **V. Cervello**, Palerme; **A. R. Cushny**, Londres;  
**J. Denys**, Louvain; **P. Ehrlich**, Francfort; **W. Filehne**, Breslau;  
**Th. R. Fraser**, Edimbourg; **J. Geppert**, Giessen; **P. Giacosa**, Turin;  
**E. Gley**, Paris; **F. Henrijean**, Liège; **J. F. Heymans**, Gand;  
**H. Kionka**, Jena; **R. Kobert**, Rostock; **T. Lauder Brunton**, Londres;  
**R. Lépine**, Lyon; **O. Liebreich**, Berlin; **K. Morishima**, Kyotô;  
**R. Paltauf**, Vienne; **J. Pohl**, Prague; **G. Pouchet**, Paris; **E. Roux**,  
Paris; **V. Trappeiner**, Munich.

---

VOLUME XVI

avec 3 figures, 130 graphiques et 2 planches.

---

BRUXELLES

H. LAMERTIN, ÉDITEUR,  
20, RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.

PARIS

O. DOIN, ÉDITEUR,  
8, PLACE DE L'ODÉON.

1906.



















