



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

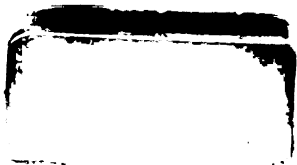
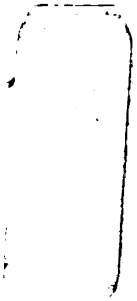
Google est fier de travailler en partenariat avec des bibliothèques à la numérisation des ouvrages appartenant au domaine public et de les rendre ainsi accessibles à tous. Ces livres sont en effet la propriété de tous et de toutes et nous sommes tout simplement les gardiens de ce patrimoine. Il s'agit 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>



1907

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. Klonka, 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. Trappeiner**, Munich.

VOLUME XVI, FASCICULE I-IV.

BRUXELLES

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

PARIS

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

1906.

Table des matières des volumes antérieurs.

1903, Vol. XI. — J. F. HEYMANS, Barend Joseph Stokvis (1 portrait), p. 1. — CARL LOWIN, Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha (1. Teil), p. 9. — SAMUEL AMBERG, Ueber die Toxicität des wirksamen Principis der Nebenrienen (3 Curven), p. 57. — LUCIEN VAN DEN BULCKE, Contribution à l'étude de la tuberculose expérimentale chez le lapin (4 fig.), p. 101. — HANS GEORG HAUPT, Beiträge zur Kenntnis der Schwefelkohlenstoffvergiftung (mit einer Doppeltafel), p. 155. — EUGÈNE STOCKIS, Recherches expérimentales sur la pathogénie de la mort par brûlure (4 fig. et 1 planche), p. 201. — I. RONSSSE et H. VAN WILDER, Variations du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine au cours de l'inanition chez le lapin (2 fig.), p. 301. — GIUSEPPE ASTOLFO, Ricerche intorno all'azione farmacologica delle soluzioni dei sali di potassio; I^a comunicazione (2 tav.), p. 313. — E. HÉDON et C. FLEIG, Action du chloralose sur quelques réflexes respiratoires (11 graph. en une planche hors-texte), p. 361. — GIUSEPPE ASTOLFO, Ricerche intorno all'azione farmacologica delle soluzioni dei sali di potassio; II^a comunicazione (4 tav.), p. 381. — TOKUYE KIMURA, Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha (2 Teil), p. 405. — PAUL HARRAS, Ueber die narkotische und krampferregende Wirkung aliphatischer und aromatischer Säuren und ihrer Amide, p. 431. — PAUL MASOIN, De la rapidité d'absorption des poisons par l'organisme, p. 465. — WALTHER HAUSMANN, Ueber die Arsenikesser in Steiermark, p. 483.

1904, Vol. XII. — A. J. MINNE, Etude de l'action de la toxine diphtérique sur la température du corps et la circulation sanguine (12 fig.), p. 1. — GEORG JOANNOVIC, Ueber Veränderungen der Leber bei Vergiftung mit carbaminsäurem und kohlen-saurem Ammonium, p. 35. — HERMANN EPPENSTEIN, Ueber die angeblich regionale Wirkung von Arzneistoffen nach Injection unter die Schlafenhaut, p. 47. — HUGO BECKER, Pharmacologische Untersuchungen über einige Morphinderivate, p. 63. — MARTIN KOCHMANN, Beiträge zur Wirkung des Scopolaminum hydrobromicum, p. 99. — CARL POTOTZKY, Ueber einige Versuche zur Auffindung neuer Lokalanästhetica, p. 131. — JOSEPH NOË, Action de divers poisons sur les animaux hibernants (hérissons). Variabilité et spécificité des effets des substances toxiques, p. 153. — ERICH HARNACK, Die Vergiftung durch salpétrigsäure Alkalien und ihr Verhältnis zur Ammoniakvergiftung, p. 185. — H. DE WAELE et E. SUGG, Etude sur la Variole et la Vaccine (9 graphiques et 4 planches), p. 205. — DANIEL HELMAN, Beitrag zur Lehre über Melanin und Glycogen in melanotischen Geschwülsten nebst Bemerkungen über Wirkung und physiologisch chemisches Verhalten einiger Pigmente bei künstlicher Einfuhr (mit einer Doppeltafel), p. 271. — EDMOND LESNÉ et C. H. RICHER, fils, Modifications de la toxicité de certains poisons par addition de substances solubles non toxiques (2 fig.), p. 327. — C. BINZ, Zum chemischen Nachweis des Digitalins, p. 337. — PAUL ZEPF, Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha, p. 345. — CH. HONORÉ, Recherches sur la formule leucocytaire dans l'ankylostomiasis, p. 383. — L. BRIEGER und M. KRAUSE, Untersuchungen über Pfeilgifte aus Deutsch Ost-Afrika, p. 399. — BÉLA V. FÉNYVESSY, Zur Glukuronsäure-Frage, 407. — FRIEDRICH BAHRMANN, Ueber die Einwirkung von Alkalien auf den Stoffwechsel fleischgefütterter Hühner, (2 Fig.), p. 421. — REID HUNT, Zur Kenntnis der Toxikologie einiger Nitrile und deren Antidote, p. 447. — REID HUNT, Ueber die Toxicität einiger Chinin-Derivate, p. 497.

1904, Vol. XIII. — WILHELM STERNBERG, Le principe du goût doux dans le second groupe des corps sucrés, p. 1. — F. A. FODERA, Funzione antidotica dei persolfati e dei percarbonati alcalini, p. 25. — E. IMPENS, Sur le sort de l'alcool trichlorisopropyl-ique dans l'organisme, p. 39. — V. NEUJEAN, Contribution à l'étude expérimentale de l'adrénaline (8 graphiques), p. 45. — ANT. HOUGARDY, Etude de l'action physiologique de quelques substances à réaction alcaline, p. 91. — E. HÉDON et C. FLEIG, Chloralose et inhibition (7 fig.), p. 109. — HENRI KUCHARZEWSKI, Recherches expérimentales sur les modifications du sang après les injections de sérums thérapeutiques et de sérum normal de cheval, p. 117. — F. A. FODERA e G. MEI GENTILUCCI, Funzione antidotica dell'Ossigeno, p. 143. — ZOLTAN DE VAMOSSY, Sur le mécanisme d'emmagasinement du foie vis-à-vis des poisons, p. 155. — H. KIONKA, Die Wirkung des Baldrians, p. 215. — J. LESAGE, Recherches expérimentales sur l'adrénaline (9 figures), p. 245. — VACLAV PLAVEC, Zur Lehre von der diuretischen Wirkung des Theobromins, p. 275. — H. DE WAELE et G. SUGG, Etude sur la Variole et la Vaccine, p. 295. — L. DE BUSSCHER, Encore sur la prétendue désintoxication de la morphine à l'aide du permanganate de potassium, p. 309. — MARTIN KOCHMANN, Die Einwirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz (12 fig.), p. 329. — J. F. HEYMANS et M. KOCHMANN.

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.

PARIS

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

1906.

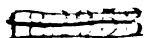
RS 1
A 7
v. 16

M. D. - 1877

MAISON I. VANDERPOORTEN. RUE DE LA CUILER, 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 Morphium, 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 Morphium-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 Morphium-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 Alkaloïde 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 $\frac{1}{2}$ mgr. Scopol. u. 1 cgr. Morphium gegeben. Er beobachtete meist eine starke Beschleunigung der Herzttätigkeit 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⁽¹⁾ empfiehlt die Anwendung des durch Scopolamin-Morphium entstehenden Dämmerschlafes 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⁽²⁾ 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 verschieden stark drehenden Scopolaminen gemacht haben. Auch bei den von uns angestellten Versuchen mit verschieden 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 Dämmerschlafes in der Geburtshilfe*. Medizinische Klinik, 1906, N^o 6.

(2) E. SCHMIDT : *Über das Scopolamin*. Archiv der Pharmacie, 1898.

Bei der Betrachtung der *Unreinheit* der Präparate ist besonders auf ROBERTS Arbeit: *Über reines und unreines Scopolamin* hinzuweisen. Kobert⁽¹⁾ nimmt an, dass es sich öfters um Beimischungen von optisch inaktiven Alkaloiden gehandelt hat. Diese inaktiven Substanzen können nach ROBERT nur inaktives Scopolamin und Apotropin 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⁽²⁾ 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 Nullinie fortschritt. Der Puls blieb unverändert, was KOCHMANN damit erklärt, dass einerseits der Vagustonus beim Kaninchen sehr gering ist, andererseits 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) ROBERT: *Über reines und unreines Scopolamin*. Zeitschrift für Krankenpflege, 1905, N° 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 Respirationstillstand 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.

TABELLE I.

Versuche an *Rana temporaria*. Injektionen von 1 % u. 2 % Lösungen in den Kehllymphsack.

Scopolamin. hydrobomic. I.	Scopolamin. hydrobomic. II.	Scopolamin. hydrobomic. III.
<p><i>Injektion von 10 mgr. (1 ccm.).</i> <i>Versuch 1:</i> Nach 38 Min Rückenlage nicht sofort wieder aufgehoben, Bewegungen träge u. ungeschickt. Erholt sich.</p> <p>—</p> <p><i>Versuch 2:</i> Ausser geringer Mattigkeit unverändert.</p>	<p><i>Injektion von 10 mgr. (1 ccm.).</i> <i>Versuch 1:</i> Nach 42 Min. Rückenlage eine kurze Zeit beibehalten. Ungeschickt. Erholt sich.</p> <p>—</p> <p><i>Versuch 2:</i> Trägheit, sonst Nichts.</p> <p>—</p> <p><i>Versuch 3:</i> Unverändert.</p>	<p><i>Injektion von 10 mgr. (1 ccm.).</i> <i>Versuch 1:</i> Nach 40 Min. andauernde Rückenlage. Reflexe sehr schwach. 1 Stunde lang Verhalten ungleichmässig, bald Rückenlage bald lebhaft. Intentionstremor. Erholt sich.</p> <p>—</p> <p><i>Versuch 2:</i> Nach 40 Min Rückenlage beibehalten. Intentionstremor. Klonische Krämpfe. Erholt sich.</p>
<p><i>Injektion von 20 mgr. (2 ccm.).</i> Nach 17 Min. Rückenlage beibehalten. Irradiation der Reflexe. Herz freigelegt, zeigt. nach 39 Min. 30 Herschl. p. M. " 44 " 35 " " Erholt sich.</p>	<p><i>Injektion von 20 mgr. (2 ccm.).</i> Nach 22 Min. ungeschickt, träge. Nach 65 M. Rückenlage nicht sofort aufgehoben. Erholt sich.</p>	<p><i>Injektion von 20 mgr. (1 ccm.).</i> Nach 38 Min bleibt Rückenlage bestehen Intentionstremor. Bald wieder lebhaft. Irradiation der Reflexe. Erholt sich.</p>
<p><i>Injektion von 50 mgr. (5 ccm.).</i> Nach 25 Min. bleibt Rückenlage bestehen. Reflexe schwach. Nach 47 M. 24 Herzs chl. p.M. " 700 " 30 " "</p>		
<p><i>Injektion von 20 mgr. (2 ccm.).</i> Herz freigelegt. 44 Herzschläge normal. Nach 10 M. 38 Herzs chl. p.M. " 20 " 34 " " " 30 " 36 " " " 40 " 38 " " " 50 " 40 " " " 60 " 45 " " " 70 " 47 " " " 80 " 48 " " " 3 St. 52 " "</p>	<p><i>Injektion von 20 mgr. (2 ccm.).</i> Herz freigelegt. 38 Herzschläge normal. Nach 10 M. 42 Herzs chl. p.M. " 20 " 38 " " " 30 " 38 " " " 40 " 35 " " " 50 " 32 " " " 60 " 36 " " " 70 " 34 " " " 3 Stund. 40 " "</p>	<p><i>Injektion von 20 mgr. (2 ccm.).</i> Herz freigelegt 34 Herzschläge normal. Nach 1 M. 56 Herzs chl. p.M. " 10 " 52 " " " 20 " 46 " " " 30 " 40 " " " 40 " 40 " " " 50 " 42 " " " 1 3/4 St. 44 " "</p>

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.

Versuchsanordnung :

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 Ausatemventil 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. pro Min.	Blutdruck. m/m.	INTRAVENÖSE INJEKTION.
	Pro Min.	pro Min.			
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	Injektion 0,05 gr.
57	1300	72		74	
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	1000	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. pro Min.	Zahl der Atemzüge. pro Min.	Pulszahl. pro Min.	Blutdruck. m/m.	INTRAVENÖSE INJEKTION.
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	Injektion 0,05 gr.
27	1100	56			
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. pro Min.	Zahl der Atemzüge. pro Min.	Pulszahl. pro Min.	Blutdruck. m/m.	INTRAVENÖSE INJEKTION.
4 h. 19 ⁽¹⁾	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	
33	600	64		64	Injektion 0,1.
34	600	64			
35	1000	62			
36	1200	62			
37	800	62			
38	800	62	290	66	
39	800	52	300	62	Injektion 0,05.
40	1000	56			
41	800	52			
42	1100	52	290	66	
43	600	56	270	58	Injektion 0,05.
44	1100	56			
45	900	56			
46	900	56			
47	1000	60			
48	1000	52	250	68	
49	1000	56		68	Injektion 0,04.
50	1000	56			
51	1000	56		70	
52	800	60		58	Injektion 0,07.
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	—		
5	1100	58		Injektion 0,1 = 5 ccm.
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	—		
15	1000	52		Injektion 0,1 = 5 ccm.
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		
25	700	74		Injektion 0,1 = 5 ccm.
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. = 0,1.
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	66		

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.	Zahl der Atemzüge.	Grösse eines Atemzuges.	INTRAVENÖSE INJEKTION. U -- Unruhe.
	pro Min.	pro Min.		
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.	Zahl der	Grösse eines	INTRAVENÖSE INJEKTION. U = Unruhe.
	pro Min.	Atemzüge. pro Min.	Atemzuges.	
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 ange stellt 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 schwächender 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

<p>Hund A ca. 8500 gr. — 2 MG. SCOPOLAMIN I.</p>	<p>Weisser Spitz ca. 6000 gr. — 2 MG. SCOPOLAMIN II.</p>	<p>Hund A ca. 8500 gr. — 2 MG. SCOPOLAMIN III.</p>
<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>
<p>Hund B ca. 9200 gr. — 2 MG. SCOPOLAMIN I.</p>	<p>Hund B ca. 9200 gr. — 1 MG. SCOPOLAMIN II.</p>	<p>Weisser Spitz ca. 6000 gr. — 2 MG. SCOPOLAMIN III.</p>
<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.

Auszug aus den Protokollen von Versuchen an Hunden mit Scopolamin hydrobromicum + Morphin. muriat Subkutane Injektionen

<p>Hund 3. 3350 g. 1 mg. Scopol. I + 10 mg. Morphin.</p>	<p>Hund 2. 6280 g. 5 mg. Scopol. II + 10 mg. Morphin.</p>	<p>Hund 1. 6100 g. 5 mg. Scopol. III + 20 mg. Morphin.</p>	<p>Hund B, ca. 9201 g. 5 mg. Scopol. III + 20 mg. Morphin.</p>
<p>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 Versuchs zwecken getötet.</p>	<p>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</p>	<p>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 Aufwerksamkeit erregbar. Wacht einige Mal spontan auf. Zu Versuchs zwecken getötet.</p>	<p>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</p>
<p>Weizer Spitz. 6000 g. 2,5 mg. Scopol. I + 10 mg. Morphin.</p>	<p>Hund 5. 7800 g. 2 mg. Scopol. II + 10 mg. Morphin.</p>	<p>Hund 4. 3400 g. 0,25 mg. Scopol. III + 10 mg. Morphin.</p>	<p>Hund B, ca. 9200 g. 2 mg. Scopol. III + 10 mg. Morphin.</p>
<p>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 nach gute Reaktion auf Nadelstiche Beim Stehen schwankt er. Nach 120 Min. Erholt sich ganz.</p>	<p>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.</p>	<p>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.</p>	<p>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 130M Beginnt sich zu erholen.</p>

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 epilepsieartige 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 Apotropin 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 gestattet, die Reinheit jedes Scopolaminpräparates von Apotropin zu prüfen.

KOBERT bemerkt in seiner oben erwähnten Arbeit, « dass man sich mittelst der Prüfung lediglich des Schmelzpunktes keine Garantie für die Reinheit der therapeutisch zu 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 Apotropin durch die Alkaloidreaktionen festzustellen suchten. Es wurden folgende Alkaloidreaktionen an Scopolamin, mit und ohne Zusatz von Apotropin, geprüft. Ohne zu einem zufriedenstellenden Resultat, also zu einer Änderung der Reaktion nach Zusatz von Apotropin 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 Alkaloide 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 grünelbe 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 Alkaloids.

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 Alkaloide ist eine kaltgesättigte wässrige Lösung von Pikrinsäure. Das Reagens giebt mit sehr verdünnten, wässrigen Alkaloidlösungen eine Trübung, bezw. Fällung. Nicht gefällt bezw. nur in verhältnissmässig konzentrierter Lösung gefällt werden Aconitin, Morphin, Atropin und Scopolamin.

HERBST'S Reaktion. — Erhitzt man einige Tropfen Schwefelsäure mit einem Kryställchen von Ammoniummolybdat und giebt etwas Atropin oder Scopolamin und 2-3 Tropfen Wasser zu, so entsteht der Geruch des *Spiraea ulmaria*.

JOHANNSON'S Reagens auf Alkaloide ist eine Lösung von 1 gr. Ammonvanadat in 100 ccm. konzent. Schwefelsäure. Das Reag. färbt sich mit Atropin gelbrot bis rot.

SONNENSCHNEIN'S Reagens I auf Alkaloide ist Ceroxyduloxyd. Man löst das zu prüfende Alkaloid in konzentrierter 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 liebenswürdige 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.

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 gefallen 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 aufrisst; 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 unversehrt, 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 Phlorhizidlösungen 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 kohlen-saurem Natron) in Form intramuskulärer Einspritzung in den Brustmuskel, zur täglichen Ernährung aber 60 g. Weizen und 200 cm³ 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 cm³ des 24 stündigen Harnes, dazu gab ich 10 cm³ konzentrierte Salzsäurelösung. UDRANSZKY gebraucht 60 cm³ 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 cm³ 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 cm³ 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^o 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^o I), oder auch nur jeden zweiten Tag eingespritzt wird (Tier N^o II-VI). Bei solcher Behandlung blieb manches Tier neun Wochen am Leben (Tier N^o 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^o 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 Hydrastisalkaloide, 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. Lusk's 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 u. 6 Rubrik zu ein- ander)	Mittelwert der Zahlen der 8 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	1 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	
I 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 zuein- ander)	Mittelwert der Zahlen der 8. Rubrik
31 I.	1090	0,2035	0,5066	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	0,8550	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	—	—	—	—	—	—	
I 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	0.4763	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 touraillons 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*, 1890, p. 484-499.

ne sont pas tous identiques et que beaucoup peuvent perdre au cours de leur préparation certaines propriétés très remarquables.

L'alcaloïde 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 alcaloïdes. 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'alcaloïde, 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-Moï 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 orthorhombiques 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 $(C^{10}H^{15}NO)^+ SO_4H^- + H_2O$ 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'oxhydrile. 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 nauséeux. 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 nauséeux, 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 nauséeux.

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 jeûn 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 larmolement.

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 apparaît 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 jeûn, 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 jeun. 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 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. 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 jeun 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 à 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 apparait 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 heure 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 trainant 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'agit 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'agit 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 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'agit 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.
 2 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 trainant.

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.

ESPÈCE. 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 ² O	"	1.8 "
"	3	"	0,75 c.c.	"	+ 0,25 "	"	1.5 "
"	4	"	0,65 c.c.	"	+ 0,35 "	"	1.3 "
"	5	"	0,50 c.c.	"	+ 0,50 "	"	1 "

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				dans le tube 8 sol. à 0.670 p. 100			
"	2	"	3,50 "	"	9	"	0.637 "
"	3	"	3 "	"	10	"	0.603 "
"	4	"	2.50 "	"	11	"	0.570 "
"	5	"	2.25 "	"	12	"	0.536 "
"	6	"	2 "	"	13	"	0.503 "
"	7	"	1 "				

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^e et 11^e. 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^o,63 et une solution de 6 gr. de sulfate d'hordénine dans 100 gr. d'eau distillée — 0^o,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^o,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 6 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 brique 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' caillot complet après 22'
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	0,00 p 100	0'
2		0,03	0,54 "	—1'
3		0,06	1,00 "	11'
4		0,12	1,71 "	1 h. 3'
5		0,18	2,25 "	entre 2 et 7 heures.
6	Sulfate d'hordénine	0,03	0,54 "	2'
7		0,06	1,00 "	14'
8		0,12	1,71 "	1 h. 11'
9		0,18	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 globale 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. A 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 "
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 recalifiés.

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 varié 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 atteignaient 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.

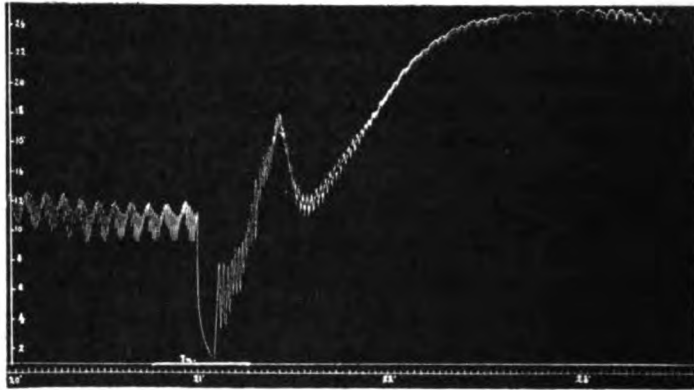


Fig. 1. Expérience 1. — Effet d'une injection intra-veineuse d'une solution de sulfate d'hordénine sur la pression sanguine. — Chien roquet ♀, 7,500 kil., âge de 2 à 3 ans, anesthésie par une injection de 0,10 gr. de chloralose par kil. La pression est prise dans le bout central de l'artère fémorale 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 jeûn, 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'		126	5	7,8		
1 h. 55'	Sulfate 0,010 gr.	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.2pneumo.				
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'hordénine 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 R₁. — 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'hordénine 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 R₁ et en R₂ 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 batardé ♂, 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 chlorolose 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 ♂, 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 In. 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 In. 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'hydrodénine 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'hydrodénine 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'hydrodénine 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'hydrodénine 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 poulx 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'rhodénine sur la circulation et sur la respiration après la section des deux nerfs pneumogastriques. — Chien roquet \bar{Q} , 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'rhodénine 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'rhodénine 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'rhodénine 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. o, 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 ³ / ₈
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. Expérience VII. — Effet d'une injection intra-veineuse de sulfate d'hydrotine 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'hydrotine; 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 heure 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.

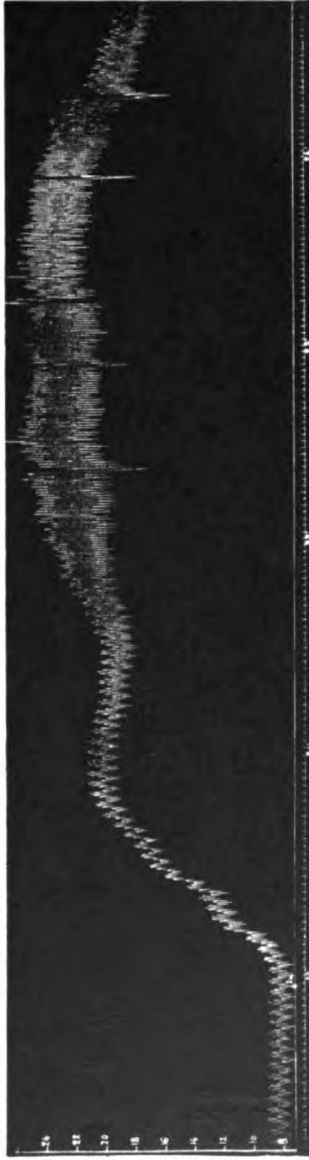


Fig. 16. Expérience IX. — Effet d'une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine sur la circulation après section du bulbe. — Mêmes indications générales que pour la fig. précédente. En In., injection de 0,002 gr. par kil., la pression s'élève puis assez tardivement le cœur se ralentit et les pulsations 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'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, 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'hordénine 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 exciteur 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'hordéine 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 1m., 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.

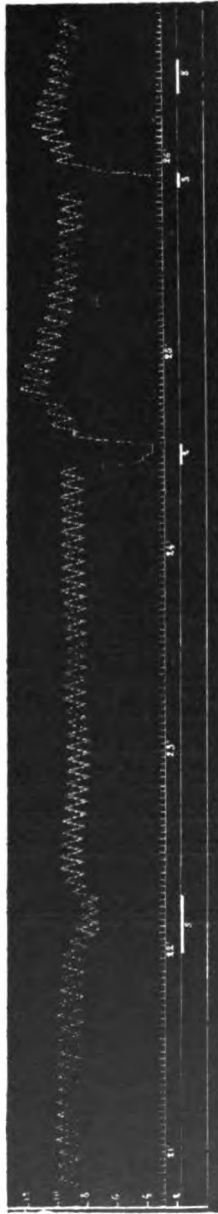


Fig. 20. Expérience X. — Modifications de l'excitabilité du nerf pneumogastrique après une injection intra-veineuse de sulfate d'hordéine. — Mêmes indications générales que pour la fig. ci-dessus. En 5. 2 et 3, on excite le B. P. du nerf pneumogastrique gauche avec l'appareil de Ranvier. les bobines 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'hordénine 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'hordénine. — 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'hydromine 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'hydromine. — 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.			4,4	
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^{me} 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 In., 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

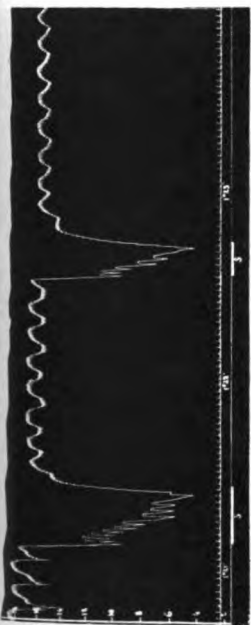


Fig. 27. Expérience XI. — Modification de l'excitabilité du nerf pneumogastrique après une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine. — Mêmes indications générales que pour la fig. précédente. On constate sur ce tracé que l'excitabilité du nerf revient assez vite après l'injection du sulfate d'hordénine. 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 1^{re}, 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 à V₁ et en V₂ 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 8 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 des 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	1
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 dépresseur.

J'ai fait les mêmes recherches sur le dépresseur que sur le pneumogastrique 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 dépresseur 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 dépresseur s'est montrée efficace, les deux bobines étant distantes de 6 cent.

Quatre minutes après l'injection le dépresseur 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 dépresseur, 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 dépresseur.

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 en 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 Sulfate 0,01 gr.			8,6
7'				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-

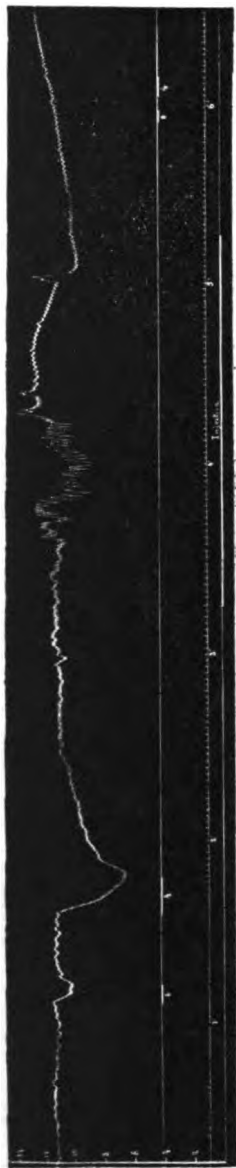


Fig. 35. Expérience XIV. — Modification de l'excitabilité du nerf dépresseur après une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine. — Lapin gris et blanc ♂ 2,380 k. En 6 et en 4 on fait deux excitations du B. C. du nerf dépresseur, ces deux réactions étant très nettes, on injecte 0,100 gr. de sulfate 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 dépresseur après une injection intra-veineuse de sulfate d'hydroméline. — Mêmes indications générales que pour la fig. précédente. On constate que le dépresseur 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 dépresseur après une injection intra-veineuse de sulfate d'hydroméline. — Mêmes indications générales que pour la fig. précédente. On constate que le nerf dépresseur est maintenant excitable avec les bobines distantes de 0 cent., 4 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''	Excitation du dépresseur dr. B. C., distance des bobines 6 cent., durée de l'excitation 7''. La pression sanguine s'abaisse et devient			10,2
1' 35''	Excitation semblable, les 2 bobines étant à 4 cent. et la durée de l'excitation étant de 13''. la pression devient			6.6
de 3' 15'' à 5' 16''	Sulfate 0,10 gr.			
5' 54''	Excitation du dépresseur, distances de bobines 6 ct., durée 4''			11,1
6' 2''	"	"	4 " 7''	11.8
8' 48''	"	"	4 " 10''	13.2
9' 20''	"	"	0 " 10''	13
10'		225	3	12.7
10' 32''	Excitation du pneumo. dr. dans la continuité, distance 6 cent.			
10' 45''	"	"	" 4 "	12,2
10' 54''	"	"	" 0 "	9.8
12'		216	3	11.2
12' 28''	Excitation du dépresseur, distance des bobines 0 ct., durée 10''			11
14'				10,6
14' 24''	"	"	" 0 " " 6''	9
19' 30''				9
21' 2''	"	"	" 4 " " 9''	7.5
22'				8.5
22' 14''	"	"	" 4 " " 6''	7.4
22' 50''	Excitation par un choc, légère chute de la pression sanguine.			
23' 30''		202	3	8.4
23' 40''	Excitation du pneumo dr. dans la continuité, distance 6 cent.			5,7
24' 30''				9.2
24' 45''	Excitation douloureuse, pincement donne chute de la pression.			6,7
25' 30''	"	"	"	
29'		230	2,5	9.8
29' 46''	Excitation du dépresseur, distance des bobines 6 ct., durée 11''			8.5
30' 30''			2.5	9.25
30' 52''	"	"	" 4 cent. durée 14''	7,4
32' 18''	"	"	" 0 " " 13''	7.4
33' 30''	Excitation douloureuse. chute légère et élévation consécutive de la pression.			
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 reflexes, 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 reparaît 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'hydromine sur la circulation sanguine. — Chien roquet ♂, 5,880 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'hydromine de 0,01 gr. chaque. La dernière partie du tracé a été prise à la 4^{me} 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'hydromine 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 O', 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 XVIII. — 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° = 20°
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° = 20°.
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 $t^{\circ} = 24^{\circ}$.	
		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	11
1 h. 32'-1 h. 33'		21	13,5
1 h. 33'-1 h. 34'		29	12
1 h. 45'-1 h. 46'		33	11
1 h. 56'-1 h. 57'		34	10,5
2 h. 8'-2 h. 9'		33	10

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 ^l . 47 ^l		23	8,5
48 ^l	Inj. de 0,33 c.c. eau salée.		
48 ^l -49 ^l		23	
53 ^l -54 ^l		27	
55 ^l	Injection de 0,34 gr. per kil., soit 0,33 c.c.		
55 ^l 10 ^l		Arrêt en diastole.	
1 h. 42 ^l		Quelques rares pulsat.	
1 h. 50 ^l -1 h. 55 ^l		1 pulsat. pr ² e de l'oreill.	(1)
1 h. 50 ^l		3	4
2 h.		1 puls. du ventr. pour 2 de l'oreillette.	
2 h. 5 ^l		10	13
2 h. 10 ^l		12	15
2 h. 14 ^l		26	15
2 h. 16 ^l		27	14-16
2 h. 25 ^l		29	14-16
1 h. 45 ^l		30	9
2 h. 47 ^l		29	
2 h. 50 ^l		28	9
2 h. 53 ^l		28	9
3 h. 4 ^l		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 7	
9'-20''	Sulfate 0,010 gr.			
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 11. — Effet d'une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine sur la respiration. — Chien roquet φ , 4,970 kil., âgé de 2 ans, à jeun 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 0,020 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 11. — 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''	38	6	
de 14' 30'' à 15'	Sulfate 0,100 gr.		
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 vomissement ^{ts} .	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 \bar{Q} , 5,070 kil. âgé de 18 mois, chloralósé une demi-heure avant le début de l'expérience. La respiration a le type périodique, ce qui s'observe assez souvent chez les chiens chloralósés. 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.

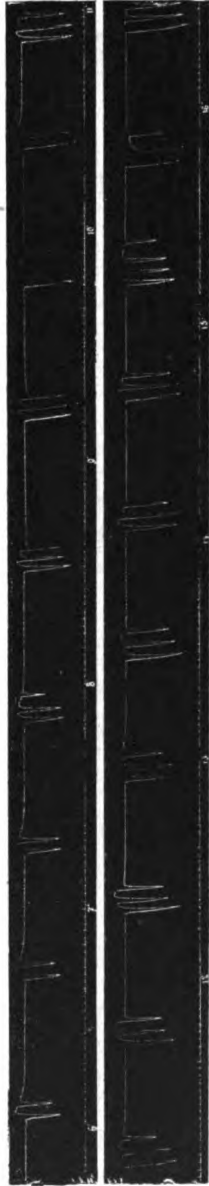


Fig. 47. Expérience III. — Modifications du rythme respiratoire après une injection intra-veineuse de sulfate d'hordénine. — Mêmes indications générales que pour la fig. précédente. Sur ces deux lignes de tracé on voit les mouvements reprendre de l'amplitude et devenir plus fréquents.



Fig. 48. Expérience III. — Effet d'une injection intra-veineuse de sulfate d'hydroméridine sur la respiration. — Mêmes indications générales que pour la fig. précédente. En ln. 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'hydroméridine. — 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'hydroméridine. — 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 jeûn 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 recolore 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 " " 18"
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 urètres 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‰ 200cc.		
52'-53'		5	4
53'-54'		5	2
54'-55'		5	2
55'-56'		5	5
56'-57'	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'-11 h. 15'	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 secondes.			
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 batardé 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' »				faiblem. excit.	excitable.
» 3h.25' »				n'est plus excit.	»
» 5h. »					encore excitable

Les nos 3 et 4 après 5 heures de contact sont encore faiblement excitable 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 excreta 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 fèces.		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
6520	155	60	145	44	18	{ 3 > à midi. 3 > à 6 h. 30
6480	250	20	140	49,5	22	{ 3 > à midi. 3 > à 8 h. soir.
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
							4 » à 3 h. 15
3320	60	60	70	50	10,5	5,5	4 » à 2 h. 30
							4 » à 1 h.
3310	60	60	45	36	12	8	4 » à 9 h.
							4 » à 3 h.
3290	60	60	50	55	28	15	
3340	60	60	65	61	5	4	
3350	60	60	62	60	15,6	11	
	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 :

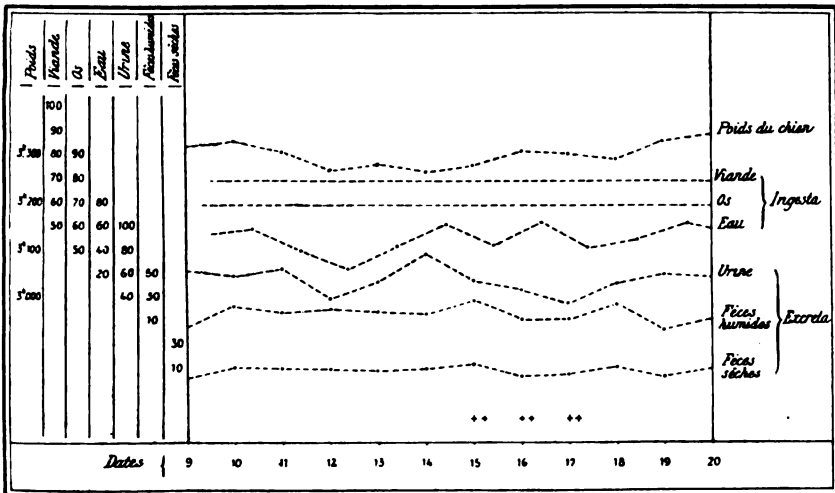


Fig. 50. — Influence de l'ingestion de sulfate d'hordénine sur la courbe du poids du chien et sur les courbes des ingesta et des excréta. — En 1- on a fait ingérer 0,10 gr. de sulfate d'hordénine par kil. sous forme de pilules kératinisées.

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 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 sécrète, 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 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 apparaît 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 %, 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 2/3.
2	" "	" 3/4.
3	" " des 2/3.	" 7/8.
4	" " des 3/4.	" 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 ^o 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 :

N ^o du tube	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.
1	rien de net.	intact.	intact.	à peu près intact.	un peu transparent aux angles.	un peu transparent aux angles.
2	"	angles un peu transparents.	angles un peu transparents.	à demi transparent.	transparent.	transparent.
3	"	angles transparents	angles transparents et un peu les arêtes	à peu près complètement transparent.	"	"
4	"	angles transparents et arêtes transpar.	angles et arêtes transparents.	complètement transparent.	"	"
5	"	angles et arêtes transp. au centre petit cube opaque.	arêtes disparues, reste un petit cube transparent.	disparu.		
6	"	cube réduit au 8 ^{me} du volume primitif.	ne reste plus qu'un tout petit cube.	disparu.		
7	"	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.

Le tableau suivant donne la marche de la température :

Temps.	Température.
avant l'injection.	39° 5
après l'injection.	38°
" "	37° 5
" "	36° 7
" "	37° 2
" "	36° 6
" "	36° 8
" "	36°
" "	36° 2
" "	36° 5
" "	39° 7

La
nine p
tation
l'observ

Expérience VI.

4
5 h

2850 kil., on lui injecte sous la peau 0,285 gr. de sulfate
d'eau, soit 0,10 gr. par kil.
Après l'injection, il tire la langue.
Après l'injection il vomit un peu de bile, il pousse des
mouvements bilatéraux, mais elle se contracte à la lumière.
Après l'injection vomissement bilieux, miaulements; la
langue et l'animal déglutit souvent.
Après l'injection, troisième vomissement, la polypnée
est ouverte.
Après l'injection, quatrième vomissement, toujours de la
bile.
Après l'injection, cinquième vomissement.
Après l'injection encore deux vomissements.
Après l'injection, la salive coule abondamment.
Après l'injection, la polypnée diminue, l'animal
se calme. À noter, il ne s'est produit ni hallucination, ni
troubles de la motilité.
38°8 avant l'injection, était de 38°5 une heure
et demie après l'injection.

Cobaye jaun
kil. de sulfate d'
après l'injection, l'
troubles de la motil.
cependant il ne ma
suivantes :

Expérience VII.

0,10 gr. de sulfate d'hordénine par kil.
Après l'injection, l'animal est pris de
miaulements.
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 jeûn, 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 jeûn 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 apparaît 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.

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. 1000	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.	No 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. arêtes transp. cube légèrement diminué de vol.	
	2	angles légèrement transp.	
	3	»	
	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 ^o 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 trans- parent.	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 00.	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 + 0,0525 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 étéensemencés 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 été ensemencée 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 est ensemencée 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'antisepsie 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 antisepsie 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 ⁽¹⁾

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 ⁽¹⁾, 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 de 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 Diätätische 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 ILJIN (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 sodinm 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 Nahrungs 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 (1).	3 22	0 15
Meat (11)	3 09	0.12
Meat (111)	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.

TABLE II.

PERIOD.	Day of Experiment.	NITROGEN METABOLISM.										PHOSPHORUS METABOLISM.				
		URINE.		FÆCES.				Nitrogen of food (grammes).	Balance.	Nitrogen assimilation %.	Grammes of Phosphorus in			Phosphorus assimilation %.	Body weight in kilogrammes.	
		Quantity (C. C.)	Nitrogen (grammes).	Moist (grammes).	Dry (grammes).	Nitrogen (grammes).	Urine.				Fæces.	Food.	Balance in grammes.			
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	—	—
	1 day	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	—
Average	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
Organic phosphorus period	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
Total	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
Average	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
	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
Total	11	230	3.76	41.0	12.0	0.72	6.13	—	—	—	—	—	—	—	—	11.9
	3 days	616	10.18	119.8	34.2	2.63	17.27	4.46	—	—	—	—	—	—	—	—
Average	1 day	—	—	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, with 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.

TABLE VIII.

NITROGEN METABOLISM.

PHOSPHORUS METABOLISM.

PERIOD.	Day of experiment.	URINE.		FAECES.			Nitrogen of food (grammes).	Balance.	Nitrogen assimilation %.	Grammes of Phosphorus in			Balance in grammes.	Phosphorus assimilation %.	Body Weight in kilogrammes.	
		Quantity (C. C.)	Nitrogen (grammes).	Moist (grammes).	Dry (grammes).	Nitrogen (grammes).				Urine.	Faeces.	Food.				
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	—	0.05	
	Average	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	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
	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	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	
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	
	3 days	613	7.86	131.0	42.0	2.27	17.40	7.27	—	0.85	0.71	2.61	—	—	0.10	

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 (1) 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 (2), VON TAPPEINER (3), HUSEMANN (4) 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 (5) 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 *Vaguszentrum*s zu stande,
2. oder existiert auch eine *periphere* Vagusreizung?

B. Ist die Pulsverlangsamung :

1. nur eine indirekte Wirkung der Digitaliskörper d. h.
 - α / ist sie nur eine Folge einer Blutdruckerhöhung oder
 - β / 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 Quicksilbermanometer verbunden, in die linke V. jugul. ext. ist die Kaüle 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.)

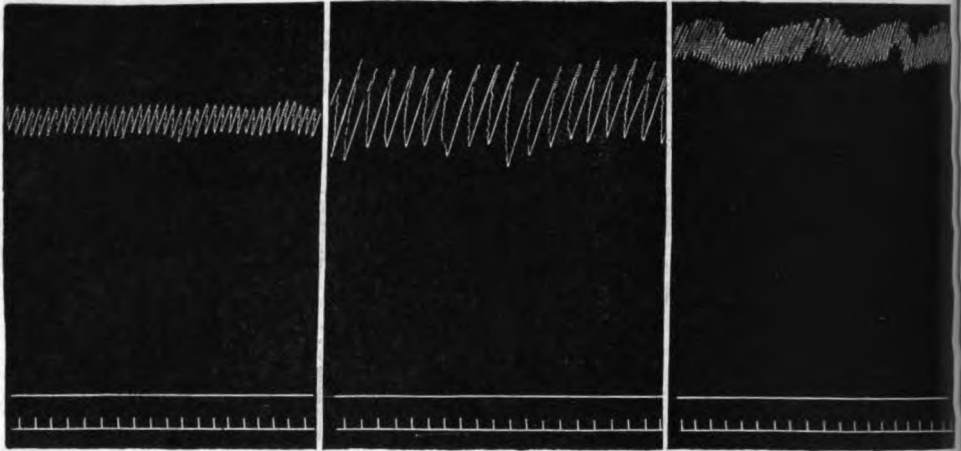
	Normal.	Nach Vagatomie.	Nach Digitalis-infus.	Nach Atropin.	Pulsveränderung in o/o.	Bemerkungen.
Herzschläge in der Min.	78	180	150	—	— 16 o/o	Ist nicht atropinisiert.
Blutdruck in mm. Hg.	220	244	290			
Herzschläge in der Min.	63	180	144	168	— 20 o/o	Blutdruck ist nur mit einem nicht geachten Gad'schen Manometer gemessen.
Blutdruck in mm. Hg.			Steigt.			
Herzschläge in der Min.	69	162	153	171	— 5,5 o/o	
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 o/o	
Herzschläge in der Min	117	195-210	105	210	— 48 o/o	
Blutdruck in mm Hg	154	200	230	194		
Herzschläge in der Min.	162	213	192	213	— 9,8 o/o	
Blutdruck in mm. Hg.	170	180	210	196		

TABELLE II.

(Versuche mit Digitalysatum Bürger.)

	Normal.	Nach Vagatomie.	Nach Digitalysatum.	Nach Atropinisierung.	Veränderung der Pulzfrequenz in o/o.
Herzschläge in der Min.	48-51	180-192	168	208	— 11 o/o
Blutdruck in mm. Hg.	200	280	300	300	
Herzschläge in der Min.	78	135	51	201-219	— 62 o/o
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.	Beinerkungen.
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.

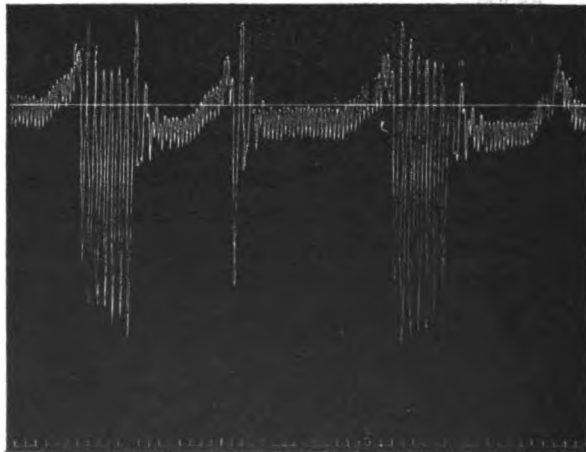
Ein sechster Versuch hatte folgendes Ergebnis.

Hündin 8100 gr. Versuchsanordnung 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 cgr. Atrop. sulf. 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⁽¹⁾, 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⁽²⁾, 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.

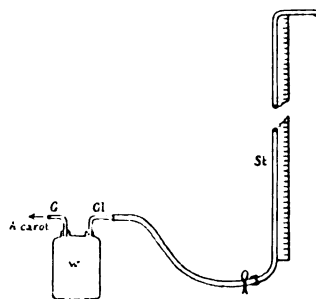
in den Blättern vorhanden sind und eine derartige Wirkung entfalten, obwohl diese Annahme wenig wahrscheinlich ist, da CLOETTA (1) nach Extraktion der wirksamen Glykoside keine Herzwirkung der Blätterrückstände mehr beobachten konnte. Vielleicht übt, wie KAKOWSKI sagt, eine Mischung der wirksamen Digitalisbestandteile 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 wiedergibt.

Er besteht aus einer Wulff'schen Flasche W, welche zwei rechtwinklig gebogene Glasröhren trägt, von denen G. mit der Arterie, Gl. durch ein ziemlich 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. H₂O 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 MgSO₄ 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 Wulffsche 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	Ausnahmweise 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. Versuchsanordnung 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 106 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 bzw. 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 bzw. 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 errege. 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 Herzrhythmus. 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 Druckgefäßes (blutwarme Locke'sche Lösung, in einigen Fällen zur Hälfte mit defibriertem Blute derselben Tierart gemischt) unter einen beliebigen Druck zu setzen. Strömte nun die Locke'sche 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. H₂O) eine messbare Pulsverlangsamung.

Letzteres ist auch aus der Kurve III ersichtlich. Die Versuchs-anordnung 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 Gummipatte. Mittels 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 Niveauperänderungen 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.

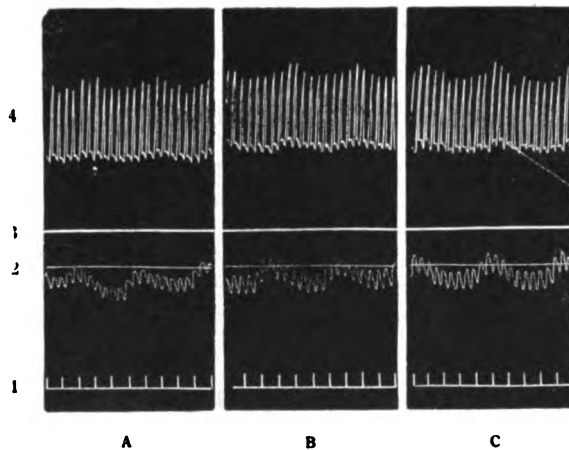
Jedesmal, bevor die zur Untersuchung herangezogenen Substanzen dem Tiere intravenös einverleibt wurden, wurde untersucht, ob eine künstliche Erhöhung des intrakraniellen Druckes um 5-15 cm. H₂O

(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. H₂O), 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. H₂O erhöht.

C. 22 Pulsationen in 10'. Blutdruck wie vorher, Hirndruck um 10 cm. H₂O 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.

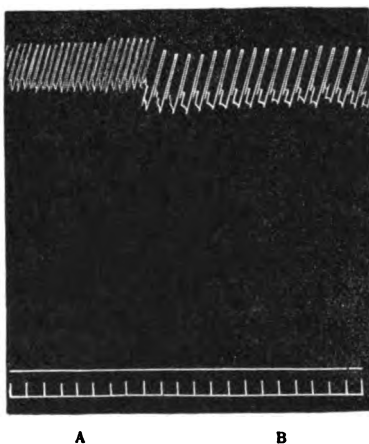
Zum Schluss sei es noch gestattet, die Frage aufzuwerfen, ob sich aus den angeführten Versuchsergebnissen irgendwelche Gesichtspunkte für das therapeutische Handeln der Klinikern gewinnen lassen. Mögen die Resultate auch vorwiegend nur ein wissenschaftliches Interesse darbieten, so sind sie doch vielleicht geeignet, die merkwürdige Beobachtungen eines so hervorragenden Klinikern wie (1) 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 ⁽¹⁾

PAR

J. F. HEYMANS.

Dans une communication antérieure (2), 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 (3), 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 glycérolé 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 Cie, 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 Hugershoff 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 etensemencé 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 polyncléaires 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 protoplasmique, 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 échancrés, 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 doublement 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.



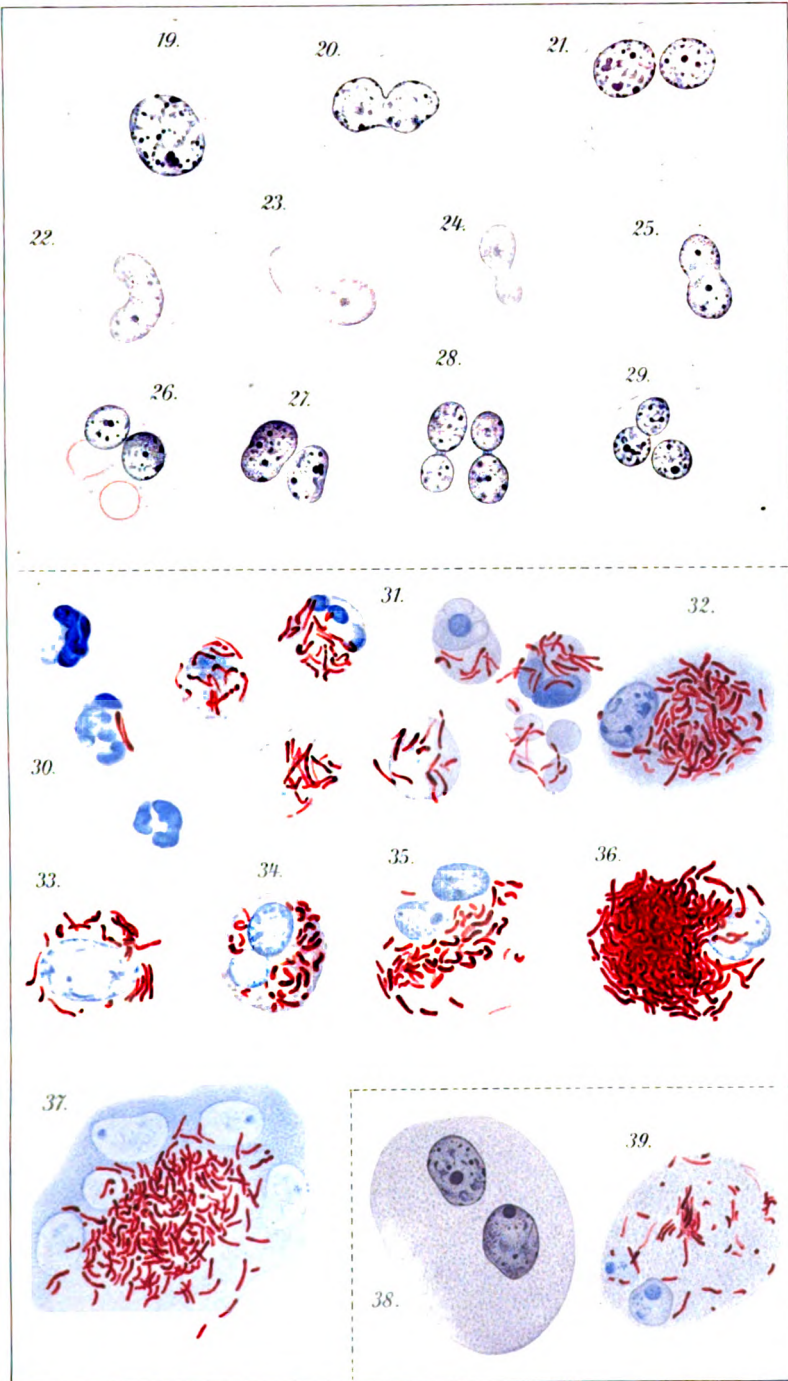


Fig. Anst. d. A. Parke-Lippert

UN

(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, somministrava poi per la stessa via solfato-neutro di atropina ed otteneva i risultati per brevità raccolti nel seguente specchio comparativo :

Negli, animali avvelenati con morfina.	— Somministrando atropina ai cani precedentemente morfinazzati.
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 egualmente 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 (1) 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 (2).

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 prove furono tre. Dopo tre successive esperienze lasciavo 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 (dai 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 traggio 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	Salvazione	—	—
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 varii 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^a e 2^a 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^a 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^a e 2^a, assume proporzioni veramente notevoli nella 3^a e 4^a. 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. 180. R. 30
al minuto primo.

Inietto cmc. 1 di acqua distillata contenente 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 contenente 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^a e 4^a), 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 ange- stellt. 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 WITTKOWSKI 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).

Ogleich 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 bezw. 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 bezw. 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 Respirations-tätigkeit, 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 (1).

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 Kampfersäure 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 Kampfersäure 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 Kampfersäure 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 Kampfersäure 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 arterialisiert. 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.	
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'	—	—	—	—		0,2 % Kampher- säure.
5'-15'	95,0	9,4	38,9	38,2-38,2		
15'-25'	78,3	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		
15'-25'	36,0	6,3	38,3	38,0-38,4	Versuch abgebrochen.	

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'	56,0	3 Tropfen.	38,8	38,4-38,0	
10'-20'	60,0	3 1/2 Tropfen.	38,9	38,0-38,2	
20'-30'	56,0	2 Tropfen.	38,9	38,2-38,3	
32'	—	—	—	—	1 %o Kampher- säure.
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 Kamphersäure 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. Arterien- kanüle 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 Kamphersäure 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 Kamphersäure 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 Kamphersäure 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 vorüber- gehende momentane Blut- druckerniedrigung.
11 h. 13'	10,0	7,0-5,0	50	115,0	
11 h. 14'	—	—	—	—	0,02 Kamphersäure 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 Kamphersäure 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 Blutdruckerhö- hung.

ZEIT.	Atemzahl in 10 Sek.	Höhe d. 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	

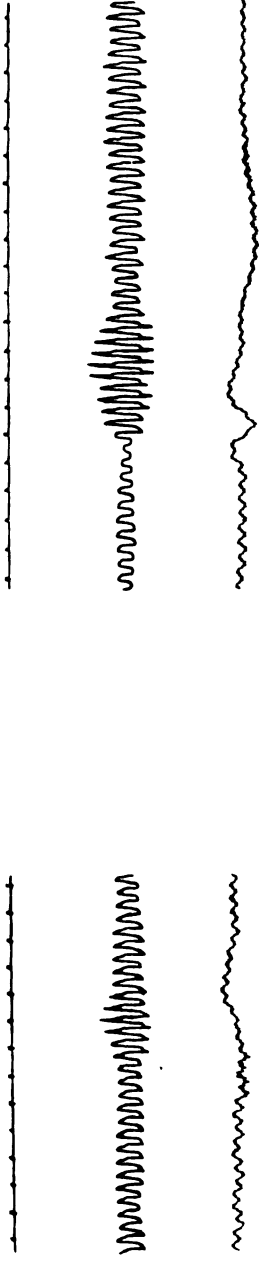


Fig. 1. Wirkung kleiner Dosen (0,05 pro kg.).

Fig. 2. Wirkung mittlerer Dosen (0,2 pro kg.) Erste Drucksenkung sehr deutlich.

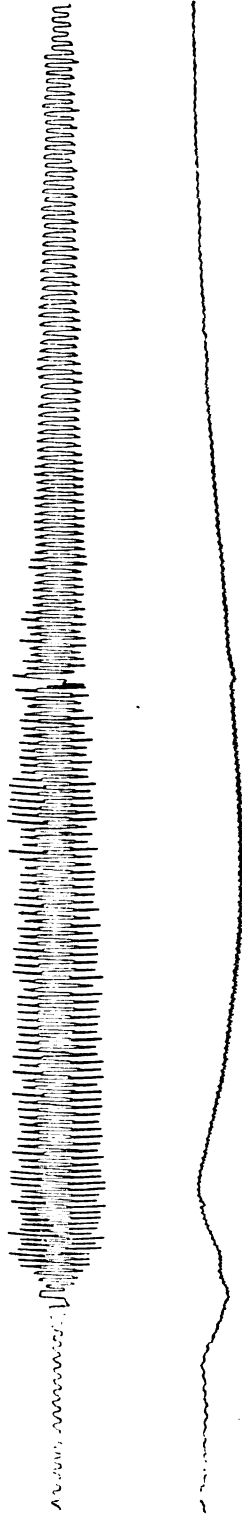


Fig. 3. Wirkung grosser Dosen (0,5 pro kg.). Erste und zweite Druckerniedrigung. Die Bluterhöhung dauert sehr lange an.
Alle Kurven sind von links nach rechts zu lesen. Zeitmarken entsprechen 2 Sekunden.

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.) Kamphersäure in den Magen gebracht hatte. Die Versuche liessen eine deutliche Beeinflussung der Pilokarpinsekretion durch die Kamphersäure 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 Kamphersäure 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⁽¹⁾. Er ist der Meinung, dass die phthisischen und andere ähnliche Schweisse die Folge der Reizung des in Medulla oblongata gelegenen Schwitzentrums 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 Kamphersäure.

Ich habe einige Versuche an jungen Katzen angestellt, um zu sehen, wie sich der periphere Schweissapparat bei der Kamphersäurevergiftung 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 Kamphersäure liegt demnach nicht in der Peripherie.

III. Schlussbetrachtungen

Fassen wir die Resultate kurz zusammen, so ergibt sich folgendes :

Die Kamphersäure 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 Haupterscheinung der Kamphersäurevergiftung 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 gefässerwei-ternde 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 Arznei-mittel. 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 pharmako-logischen 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. Wo-chenschr. 1897. Therap. Beil. S. 41.

(4) ZEHNER : *Ueber die Wirkung des Kampheroxims*. Inaug. Diss. Marburg, 1892.

(5) A. LEVIN : *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) JACOBI, 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 Oxykamphers, 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 JACOBJ 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 Syntesen 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. Phärmokologie*. 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 gänglich 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.

APR 8 1907

Jtc

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; **H. V. Trappeiner**, Munich.

VOLUME XVI, FASCICULE V-VI.

BRUXELLES

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

PARIS

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

1906.

Table des matières des volumes antérieurs.

1903, Vol. XI. — J. F. HEYMANS, Barend Joseph Stokvis (1 portrait), p. 1. — CARL LOWIN, Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha (I. Teil), p. 9. — SAMUEL AMBERG, Ueber die Toxicität des wirksamen Princips der Nebennieren (3 Curven), p. 57. — LUCIEN VAN DEN BULCKE, Contribution à l'étude de la tuberculose expérimentale chez le lapin (4 fig.), p. 101. — HANS GEORG HAUPT, Beiträge zur Kenntnis der Schwefelkohlenstoffvergiftung (mit einer Doppeltafel, p. 155. — EUGÈNE STOCKIS, Recherches expérimentales sur la pathogénie de la mort par brûlure (4 fig. et 1 planche), p. 201. — I. RONSSÉ et H. VAN WILDER, Variations du nombre des globules rouges et du taux de l'hémoglobine au cours de l'inanition chez le lapin (2 fig.), p. 301. — GIUSEPPE ASTOLFONI, Ricerche intorno all'azione farmacologica delle soluzioni dei sali di potassio; I^a comunicazione (2 tav.), p. 313. — E. HÉDON et C. FLEIG, Action du chloralose sur quelques réflexes respiratoires (11 graph. en une planche hors-texte), p. 361. — GIUSEPPE ASTOLFONI, Ricerche intorno all'azione farmacologica delle soluzioni dei sali di potassio; II^a comunicazione (4 tav.), p. 381. — TOKUYE KIMURA, Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha (2 Teil), p. 405. — PAUL HARRAS, Ueber die narkotische und krampferregende Wirkung aliphatischer und aromatischer Säuren und ihrer Amide, p. 431. — PAUL MASOIN, De la rapidité d'absorption des poisons par l'organisme, p. 465. — WALTHER HAUSMANN, Ueber die Arsenikesser in Steiermark, p. 483.

1904, Vol. XII. — A. J. MINNE, Etude de l'action de la toxine diphtérique sur la température du corps et la circulation sanguine (12 fig.), p. 1. — GEORG JOANNOVIC, Ueber Veränderungen der Leber bei Vergiftung mit carbaminsaurem und kohlen-saurem Ammonium, p. 35. — HERMANN EPPENSTEIN, Ueber die angeblich regionale Wirkung von Arzneistoffen nach Injection unter die Schläfenhaut, p. 47. — HUGO BECKER, Pharmacologische Untersuchungen über einige Morphinderivate, p. 63. — MARTIN KOCHMANN, Beiträge zur Wirkung des Scopulinum hydrobromicum, p. 99. — CARL POTOTZKY, Ueber einige Versuche zur Auffindung neuer Lokalanästhetica, p. 131. — JOSEPH NOÉ, Action de divers poisons sur les animaux hibernants (hérissons). Variabilité et spécificité des effets des substances toxiques, p. 153 — ERICH HARNACK, Die Vergiftung durch salpétrigsäure Alkalien und ihr Verhältnis zur Ammoniakvergiftung, p. 185. — H. DE WAELE et E. SUGG, Etude sur la Variole et la Vaccine 9 graphiques et 4 planches, p. 205. — DANIEL HELMAN, Beitrag zur Lehre über Melanin und Glycogen in melanotischen Geschwülsten nebst Bemerkungen über Wirkung und physiolisch chemisches Verhalten einiger Pigmente bei künstlicher Einfuhr (mit einer Doppeltafel), p. 271. — EDMOND LESNÉ et H. RICHER, fils, Modifications de la toxicité de certains poisons par addition de substances solubles non toxiques (2 fig.), p. 327. — C. BINZ, Zum chemischen Nachweis des Digitalins, p. 337. — PAUL ZEPF, Beiträge zur Kenntnis der Ipecacuanha, p. 345. — CH. HONORÉ, Recherches sur la formule leucocytaire dans l'ankylostomiasis, p. 383. — L. BRIEGER und M. KRAUSE, Untersuchungen über Pfeilgifte aus Deutsch Ost-Afrika, p. 399. — BÉLA V. FÉNYVÉSSY, Zur Glukuronsäure-Frage, 407 — FRIEDRICH BAHRMANN, Ueber die Einwirkung von Alkalien auf den Stoffwechsel fleischgefütterter Hühner, (2 Fig.), p. 421. — REID HUNT, Zur Kenntnis der Toxikologie einiger Nitrile und deren Antidote, p. 447. — REID HUNT, Ueber die Toxicität einiger Chinin-Derivate, p. 497.

1904, Vol. XIII. — WILHELM STERNBERG, Le principe du goût doux dans le second groupe des corps sucrés, p. 1. — F. A. FODERA, Funzione antidotica dei persolfati e dei percarbonati alcalini, p. 25. — E. IMPENS, Sur le sort de l'alcool trichlorisopropyl-ique dans l'organisme, p. 39. — V. NEUJEAN, Contribution à l'étude expérimentale de l'adrénaline (8 graphiques), p. 45. — ANT. HOUGARDY, Etude de l'action physiologique de quelques substances à réaction alcaline, p. 91. — E. HÉDON et C. FLEIG, Chloralose et inhibition (7 fig.), p. 109. — HENRI KUCHARZEWSKI, Recherches expérimentales sur les modifications du sang après les injections de sérums thérapeutiques et de sérum normal de cheval, p. 117. — F. A. FODERA et G. MEI GENTILUCCI, Funzione antidotica dell'Ossigeno, p. 143. — ZOLTAN DE VAMOSSY, Sur le mécanisme d'emmagasinement du foie vis-à-vis des poisons, p. 155. — H. KIONKA, Die Wirkung des Baldrians, p. 215. — J. LESAGE, Recherches expérimentales sur l'adrénaline (9 figures), p. 245. — VACLAV PLAVEC, Zur Lehre von der diuretischen Wirkung des Theobromins, p. 275. — H. DE WAELE et G. SUGG, Etude sur la Variole et la Vaccine, p. 295. — L. DE BUSSCHER, Encore sur la prétendue désintoxication de la morphine à l'aide du permanganate de potassium, p. 309. — MARTIN KOCHMANN, Die Einwirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz (12 fig.), p. 329. — J. F. HEYMANS et M. KOCHMANN,

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⁽¹⁾ 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 fenoltaleina 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⁽²⁾ 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 %.
»	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 %.
»	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 si 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 sotto 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 %
» II.	»	»	41 »
» III.	»	»	55 »
» IV.	»	»	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 ammessa 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 varì 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 1. 5 c.c. del miscuglio sono neutralizzati da gocce 32 di carb. Na 1 %

» 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'orina 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 operandoli 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 conge- lamento. Δ	Viscosità tempo di deflusso medio à 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" 1	
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	
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" 1	Somministrazione per os di 3 mmgr. di adrenalina in 10 c.c. di acqua.
16-17	79	0.70	1' 46" 1	
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	
23-24	90	0.68	—	
24-25	77	0.64	1' 43" 4	Somministrazione per os di mmgr. 6 di adrenalina.
25-26	49	0.72	1' 42" 3	
26-27	69	0.70	1' 44" 2	
27-28	86	0.71	1' 41" 4	
28-29	83	0.74	1' 43" 2	
29-30	75	—	—	Si sospende l'esperienza.

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^r 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^o 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 Na_2SO_4 et MgSO_4 provoqueraient tout simplement des courants osmotiques et leur influence se réduirait à des phénomènes physico-chimiques.

(1) DUJARDIN-BEAUMETZ : *Clin. thérap.*, 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 Na_2SO_4 et le 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^o 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^o Voici enfin la 3^e 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 thérap. 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 Cl₂, puis, comparativement le Na₂ SO₄, le Mg SO₄, 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 ₄	20	20	0.68	0.68
Na ₂ SO ₄	20	19	0.68	0.64
Na Cl	20	10	0.68	0.62
<i>Après 1 heure.</i>				
Mg SO ₄	20	37	0.98	0.76
Na ₂ SO ₄	20	32	0.98	0.68
Na Cl	20	13	0.98	0.68
<i>Après 2 heures.</i>				
Mg SO ₄	20	35	1	0.68
Na ₂ SO ₄	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 Na_2SO_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 Na_2SO_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. Wochensch.*; 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 (1) 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 Ag NO_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 barium 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 cm^3 .

Le θ était déterminé par une double estimation et le Δ 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 $\frac{1}{18000}$ et un lavage assez abondant est indispensable. De plus le précipité adhère très opiniâtrement aux parois des vases dans lesquels il se forme.

Suivant de nombreux dosages comparatifs, nous pouvons au moins assurer qu'une erreur de $\frac{1}{40}$ 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° 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°.	Δ trouvé
2,2 ‰	0,66
1,76 ‰	0,52
1,32 ‰	0,42

C'est presque intégralement le point de congélation prévu pour le Na_2SO_4 , dont la solution physiologique Δ 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^{re} 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^{me} 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^r 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*; *Centralblatt f. klin. Med.*; 1892. n° 47.

(2) VON MERING : *Verhandlungen des XII Congresses, für 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 ccm³ d'une solution de Na₂SO₄ à 8 ‰ ne donnent rien pour notre chien de six kilos. Mais en donnant 150 cm³ de la même solution nous obtenons un écoulement et recueillons 18 cm³ 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'excède pas 100 cm³, 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 ₂ SO ₄ introduite.	Concentration en sulfates. ‰	Temps écoulé avant l'apparition du liquide.	Volume de la solution de Na ₂ SO ₄ introduite.	Concentration en sulfates. ‰	Temps écoulé avant l'apparition du liquide.
150 cm ³ .	8	6 minutes.	150 cm ³ .	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 ccm³ ou 50 ccm³ d'une même solution à 44.10^{00/00} 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 cm³ 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^{0/00} donne lieu à des passages réellement sobres, en moyenne 1 cm³ par minute.

Tout autre est l'écoulement pour les solutions à 22, 44, et 88^{0/00}. 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 cm³ en 3 minutes que nous voyons à la fistule supérieure; de 15 cm³ 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^{0/00}

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 Na_2SO_4 introduite.	Concentration ‰ en sulfates.	Concentration ‰ du Na_2SO_4 écoulé par la fistule sup.			
150 cm ³ .	8	4,1	4	3,9	
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	

REMARQUES : 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 ₂ SO ₄ introduite.	Concentration ‰ en sulfate.	Concentration ‰ du Na ₂ SO ₄ écoulé par la fistule inf.			
150 cm ³ .	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
50 »	88,20	12	15	14	
mélange de 100 cm ³ de Na ₂ SO ₄ 26,64 ‰ + 10 ccm ³ 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^o 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 ₂ SO ₄ introduite.	Concentration ‰ en sulfate.	Quantité ‰ de Na ₂ SO ₄ écoulee.								
		Fistule supérieure.				Fistule inférieure.				
150 cm ³ .	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 ₂ SO ₄ introduite.	Concentration ‰ en sulfate.	Quantité ‰ de Na Cl écoulée.									
		Fistule supérieure.				Fistule inférieure.					
150 cm ³ .	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 ³ à 26,24 ‰						1,7	1,5	1,7	1,2	
	100 ccm ³ 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 Na ₂ SO ₄ introduite.	Concentration ‰ en sulfates.	Δ de la solution ingérée.	Δ des solutions ayant passé par l'intestin.	
			Fistule supér.	Fistule infér.
150 cm ³ .	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 Na₂ SO₄ 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 Δ 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.

A 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 Δ 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^e 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 Na_2SO_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 Na_2SO_4 .

D'ailleurs on ne peut pas comparer ainsi des sels différents au point de vue osmotique; ce n'est pas 8,8 % de Mg SO_4 mais c'est 17 % qui correspond à 8,8 % de Na_2SO_4 , et toutes nos solutions de Mg SO_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 cm³ d'une solution de Mg SO_4 à 8 ‰ le liquide commence à couler après 16 minutes, mais en petite quantité : nous ne recueillons que 4 cm.³ En donnant seulement 100 cm.³ 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 ₄ introduite.	Concentration en sulfates ‰.	Temps écoulé avant l'apparition du liquide.	Volume de la solution de Mg SO ₄ introduite.	Concentration en sulfates ‰.	Temps écoulé avant l'apparition du liquide.
150 cm ³ .	8	3'	150 cm ³ .	8	16'
100 »	20	< 1'	100 »	15	7'
100 »	40	< 1'	100 »	20	5'
			100 »	40	4'

En comparant ce tableau à celui du Na₂ SO₄ (page 314) nous devons surtout remarquer que la période latente à la fistule inférieure est réduite à la moitié de celle de Na₂ SO₄ 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 Na₂ SO₄ donnait 10 minutes, tandis que 40 ‰ de Mg SO₄ donne 4 minutes seulement.

3° *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 Na₂ SO₄.

4° *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 abondants, 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 Na₂ SO₄.

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 Na₂ SO₄. Il y a là un moment de péristaltiques, que l'animal, probablement, perçoit comme crampe douloureuse.

CHAPITRE II.

Dilution de sulfate de magnésie 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.			
		6	5	4	4
150 cm ³	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 Na₂ SO₄.

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 SO₄ ressemble de nouveau au Na₂ SO₄.

B/ Fistule inférieure :

Volume de la solution de Mg SO ₄ introduite.	Concentration en sulfates ‰.	Concentration ‰ de Mg SO ₄ écoulé.			
		7	9	17	16
150 cm ³ .	8	7	9		
100	15	12	17	17	16
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 Na_2SO_4 , les solutions les plus concentrées du Mg SO_4 donnent à la fistule inférieure un liquide plus riche en sulfates que les solutions diluées.

2° De même que pour le Na_2SO_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 Mg SO_4 introduite.	Concentration en sulfates ‰.	Concentration de Mg SO_4 écoulé.							
		Fistule supér.				Fistule inférieure.			
150 cm ³ .	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 ₄ introduite.	Concentration en sulfates ‰.	Quantité de Na Cl reçue ‰.							
		Fistule supér.				Fistule infér.			
150 cm ³ .	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° Qu'à la fistule supérieure la richesse en chlorures est beaucoup plus notable pour le Mg SO₄ que pour Na₂ SO₄. 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° Ce sont les dernières portions de liquide qui renferment le plus de chlorures.

3° Contrairement à ce qui arrive pour le sulfate de soude à la fistule inférieure, les chlorures des solutions de Mg SO₄ 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 ₄ introduite.	Concentration en sulfates ‰.	Δ de la solution ingérée.	Δ des solutions ayant passé par l'intestin.	
			Fistule supér.	Fistule infér.
150 cm ³ .	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 sulfate magnésique 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 cœcum; 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 Na_2SO_4 , s'ils ne contenaient que les sulfates et chlorures analysés, auraient comme Δ 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 *gastrectasiques* 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 Na² SO₄.

A/ Fistule supérieure :

Volume de la solution de Na ₂ SO ₄ donné.	Concentration en sulfates o/oo.	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 ³	8	0-6'	
100 »	22,05		
100 »	44,10		
50 »	88,20		

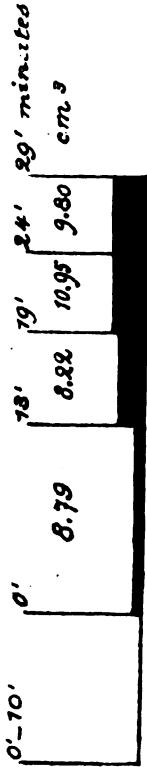
150 cm³

8



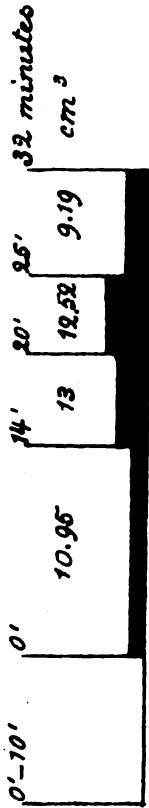
100 »

22,05



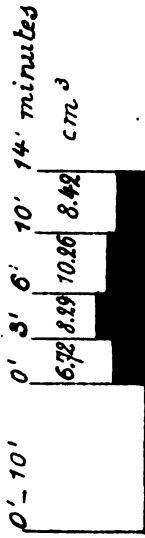
50 »

44,10



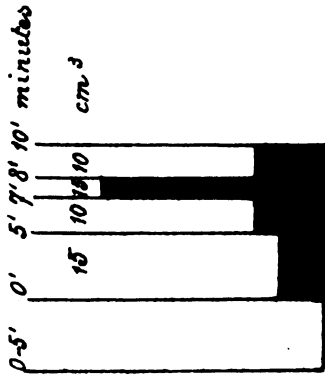
100 »

44,10



50 »

88,20



TABEAU C.

Tableau général indiquant la rapidité de l'apparition du liquide; la quantité, la durée et la rapidité de chaque écoulement pour Mg SO₄.

A/ Fistule supérieure :

Volume de la solution de Mg SO ₄ 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 ³	8	0-3' 0' 3' 8' 15' 18'	<p>27 minutes 57 cm³</p>
100 »	20	0-2' 10' 19' 15'	<p>24 minutes 42 cm³</p>
100 »	40	0' 7' 12' 20' 21' 25' 18'	<p>29 minutes 84 cm³</p>

B/ Fistule inférieure :

150 cm³

8

100 »

15

100 »

20

100 »

40

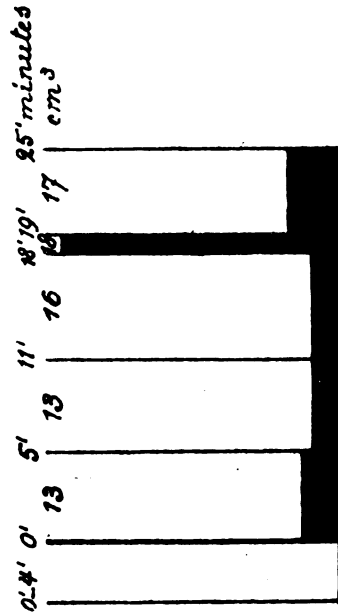
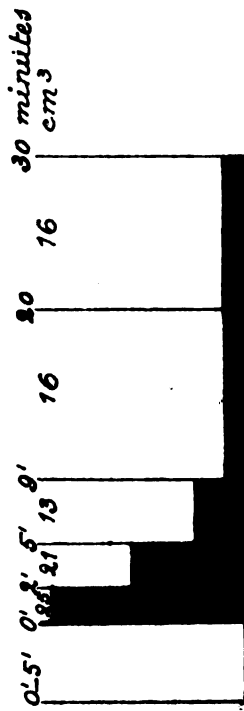
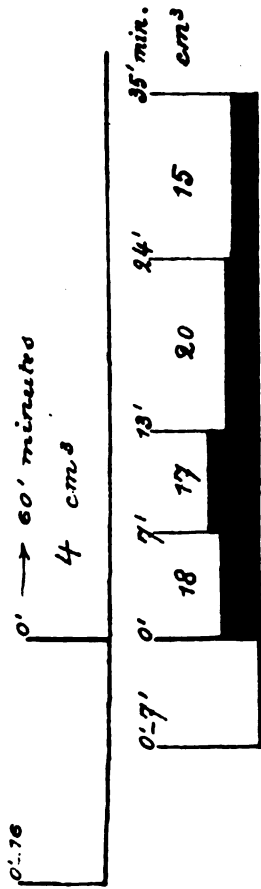


TABLEAU B.

Tableau général d'analyse des échantillons à la fistule supérieure et à la fistule inférieure Na_2SO_4 .

Volume de la solution de Na_2SO_4 introduite.	Concentration en sulfates $\frac{\text{o}/\text{oo}}$	Δ de la solution ingérée.	FISTULE SUPÉRIEURE.				FISTULE INFÉRIEURE.						
			Quantité de Na_2SO_4 reçue $\frac{\text{o}/\text{oo}}$	Quantité de Na Cl reçue $\frac{\text{o}/\text{oo}}$	Δ du liquide qui a passé	Quantité de Na_2SO_4 reçue $\frac{\text{o}/\text{oo}}$	Quantité de Na Cl reçue $\frac{\text{o}/\text{oo}}$	Δ du liquide qui a passé					
150 cm^3	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	15	0,5	0,6	0,4	0,3
100 »	22,05	0,62	11	10,5	10	2,1	2,1	2,6	14	0,4	0,4	0,3	0,3
100 »	44,10	1,2	14	13	12,5	4	4	4	18	2	0,6	0,4	0,5
50 »	44,10	1,2	19	17	16	2,5	2,5	2,4	14	0,6	8,1	0,1	0
50 »	88,20	2,4	29	25	25	2,5	2,5	3	14	1,4	1	0,5	0,9
50 »	88,20	2,4	25	24	24	2,5	2,4	2,4	12	1,4	1,4	1	1

(*) 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 $Mg SO_4$.

Volume de la solution de $Mg SO_4$ introduite.	Concentration en sulfates ‰	Δ de la solution ingérée.	FISTULE SUPÉRIEURE.				FISTULE INFÉRIEURE.			
			Quantité de $MgSO_4$ reçue ‰	Quantité de Na Cl reçue ‰	Δ du liquide qui a passé.	Quantité de $Mg SO_4$ reçue ‰	Quantité de Na Cl reçue ‰	Δ du liquide qui a passé.		
150 cm ³	8		6 5 4 4 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	2 2 2 2			
100 »	20	0,28	16 13 14 13	2 2 2 5		15 18 16 19	2 4 2 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 17	3 3 3 4	0,62	17 19 18 20	3 4 3 2			
100 »	40	0,56	20 19 18 17	3 3,5 3 4		18 18 19 20	1,6 2 3 3		0,53	

Tableau général d'analyse des échantillons à la fistule supérieure et à la fistule inférieure pour le Na₂SO₄ et le MgSO₄.

	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 Na Cl reçus ‰	Δ du liquide qui a passé.
Sulfate de soude.	150 cm ³	8		4,1 4 3,9	4 3,5 4	0,45	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	0,64	14 14 15 14	0,4 0,4 0,3 0,3	0,65
	100 »	44,10	1,2	14 13 12,5	4 4 4 4		18 18 18 19	2 0,6 0,4 0,5	0,57
	50 »	44,10	1,2	19 17 16	2,5 2,5 2,4	0,89	14 18 18 20	0,6 0,1 0,1 0	
	50 »	88,20	2,4	29 25 25 19	2,5 2,5 3		14 13 16 16 17	1,4 1 0,5 0,9	
	50 »	88,20	2,4	25 24 24	2,5 2,4 2,4	1,08	12 15 14	1,4 1,4 1 1	0,67
Sulfate de magnésie.	150 cm ³	8		6 5 4 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 2	
	100 »	20	0,28	16 13 14 13	2 2 2 5		15 18 16 19	2 4 4 2 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 17	3 3 3 4	0,62	17 19 18 20	3 4 3 2 2	
	100 »	40	0,56	20 19 18 17	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 physiologischen 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 SO₄*. — *Bulletin de la société méd. de Reims*, 1873. — Article : « Purgatifs » *nouveau diction. de méd. et chir. pratiques*. Paris, 1874.
- OUILMONT 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.
- Arch. Int.*

- 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 échiânces 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 médec. 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 und 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, St : *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 Petersbourg*, 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^r 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° 114, 1896.
- OPPENHEIMER : *Deutsch. med. Wochenschrift*, N° 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° Variations intrathoraciques; nous y notons tout ce que la courbe circulatoire nous permet de constater.

2° Rythme respiratoire ou fréquence respiratoire.

3° 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 $Mg_2 SO_4$ 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 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

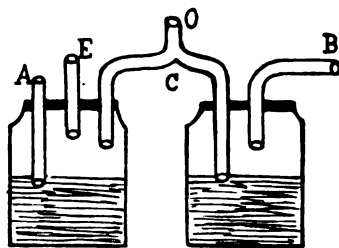


Fig. 1.

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 $\frac{1}{8}$ inférieur. L'air expiré passe par les soupapes à eau et gagne de là le

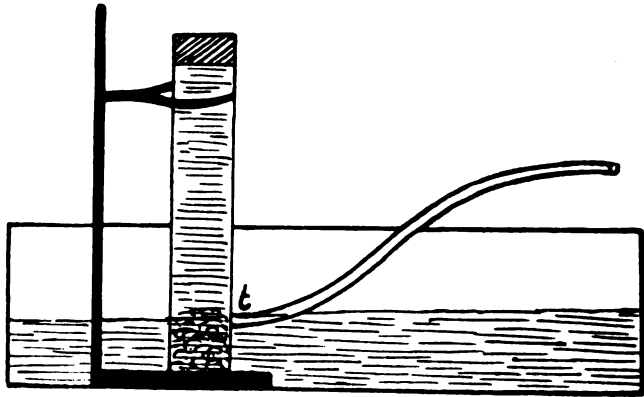


Fig. 2.

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 cm³.

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 cm³ 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° 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 cm³ d'une solution d'eau physiologique à 30° centigrade.

L'animal qui respirait en moyenne 104,6 cm³ avant l'expérience, respire environ 100 cm³ 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° 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°, 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 cm³ d'eau salée 57, 56 fois à la minute.

Injection de 20 cm³ 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 cm³ normalement en 8, 8, 7 3/4 mouvements respiratoires.

Après injection de 10 cm³ d'eau salée, 8, 8, 8 mouvements respiratoires.

Après injection de 20 cm³ d'eau salée, 7 3/4, 8, 7 3/4 mov. respiratoires.

Après injection de 50 cm³ d'eau salée, 7 3/4, 8, 8 " "

III. VOLUME D'AIR EXPIRÉ PAR MINUTE.

L'animal expire normalement 1400 cm³ d'air par minute.

Après injection de 10 cm³ d'eau salée, 1432 cm³ d'air par minute.

" " " 20 " " 1420 " "

" " " 50 " " 1410 " "

IV. VOLUME D'AIR EXPIRÉ A CHAQUE MOUVEMENT RESPIRATOIRE.

Le lapin expire normalement 25 cm³ d'air à chaque mouvement respiratoire.

Après injection de 10 cm³ d'eau salée, 25,1 cm³ d'air à chaque mouvement respiratoire.

Après injection de 20 cm³ d'eau salée, 24,9 cm³ d'air à chaque mouvement respiratoire.

Après injection de 50 cm³ d'eau salée, 25 cm³ 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 sédatrice 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). KROPHIL 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 cm³ d'eau; le second bocal contient 0,10 gr. d'héroïne dans 100 cm³ d'eau et l'autre 0,42 gr. de phosphate de codéine en 100 cm³ 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 $\frac{1}{100}$ 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 $\frac{1}{2}$ 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 ccm³ à 336 ccm³, 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 cm³ à 14 cm³ 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 5793³ 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 ccm³ 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 ccm³, est de 365 ccm³ 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^o 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 convulsifant; 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.

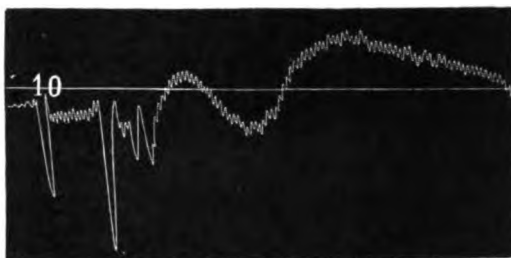
3° L'animal en expérience présentait un tracé carotidien marquant nettement la respiration avant toute intoxication. C'était sans doute une allure respiratoire prise par l'animal, à cause d'une gêne ou d'une douleur périphérique; pourtant on avait beau attendre, les ondulations ne disparaissaient pas. 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.



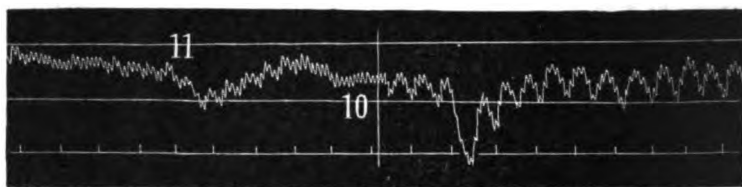
R. = 60 par minute.

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 %.



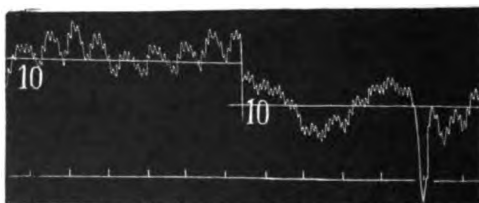
R. = 54

Fig. 5-6 — Graphique III : Treize minutes après l'injection de 0,01 gr. par kilogr. à gauche l'animal respirant 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.



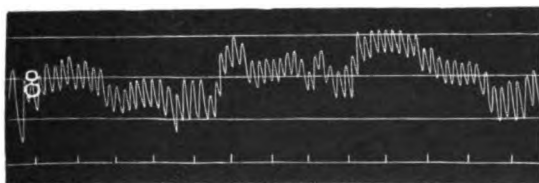
R. = 16.

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 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 cm^3 d'héroïne à 10 % 45 fois à la minute.
 Après injection de $\frac{5}{10}$ de cm^3 d'héroïne " 42 " "
 Après injection de 1 cm^3 d'héroïne " 22-24 " "
 4 minutes après injection de 2 cm^3 d'héroïne 16 fois à la minute.
 15 " " de 2 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 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 cm³.

Normalement en 18-19-18 respirations.

Après injection de 2/10 cm³ 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 cm³ en 11-11 1/2-11 respirations.

15 » » de 2 cm³ en 10 1/2-10-10 »

Le second lapin vide le tube de 200 cm³.

Normalement en 18-18-19 respirations.

Après injection de 1/10 cm³ 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 ³	16,6
Après injection de 2/10 de cm ³ . . .	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 ³	11,1
Après injection de 1/10 cm ³	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.
Injections sous-cutanées.			
1° Lapin normal.	166 cm ³	60	1000 cm ³
0,1 cm ³	187 "	45	843 "
0,20 "	188 "	42	700 "
0,5 "	261 "	22-24	575 "
5 min. après 0,1 cm ³	261 "	16	417 "
15 " " 0,1 "	320 "	8-9	255 "
—	—	—	—
2° Lapin normal.	110 "	70-72	777 "
0,1 cm ³	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 cm³ d'une solution aqueuse d'alcool à 20 % en injection intra-veineuse, tue un kilogramme de matière vivante; en injection sous-cutanée, 8 cm³ 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^o 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 monoatomiques, 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^o moyenne vivaient plus longtemps que d'autres maintenus à la t^o 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^o moyenne; les animaux tenus chauds, meurent plus vite que ceux à la t^o 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^o de 40°, il laisse l'autre à la t^o ordinaire. Celui à 40° meurt 4 h. 20 après la première injection avec une t^o 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^o est de 31°5. On le met dans une chambre de chauffe 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^o;
- 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 aigue 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^o.

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^o 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, DESTREE, 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^o *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'hypérémie 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 cm³ 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 cm³ de vin par portion de 28 cm³. 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 cm³ de cognac par jour en prises de 48 cm³. 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 cm³ 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 cm³ d'alcool sous la peau, et la capacité respiratoire qui était de 175 cm³ en moyenne avant l'injection, monte à 204 cm³ 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 cm³ à 1710 cm³.

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^h du sang. Après 13 minutes l'augmentation du volume de la respiration pendant 30 secondes est du normal 400 cm³ à 510; et chaque respiration qui normalement valait 27,5 cm³ vaut maintenant 28,8 cm³.

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 cm³ 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 cm³) 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 cm³) ont chez les hommes laissé les courbes respiratoires normales presque pures.

Chez l'un des deux, habitué à l'alcool, des doses de 60 cm³ 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 CO₂, coïncide avec une respiration plus profonde. Dès que l'animal dort, la consommation d'acide carbonique et l'approfondissement de la respiration diminue.

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 réflexe 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 cm³) 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 mm³ d'alcool absolu 82 fois à la minute.

»	»	5	»	»	»	86	»	»
»	»	1	cm ³	»	»	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 cm³ d'alcool absolu sous la peau, 55 fois à la minute.

12 minutes après cette injection, 55 fois à la minute.

III. PROFONDEUR RESPIROTOIRE.

Le premier animal vide le tube de 300 cm³ :

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 cm³ :

Normalement en 13-14 mouvements respiratoires.

Après injection de 2 mm³ d'alcool absolu en 12, 12 1/2 mouvements respir.

»	»	5	»	»	12, 12 1/2, 12	»
»	»	1	cm ³	»	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 cm³ :

Normalement en 20, 20, 20 mouvements respiratoires.

12 minutes après injection de 2 cm³ d'alcool absolu en 24, 25, 24 mouvements respiratoires.

Le premier animal expire :

	Par minute.	Par respiration.
Normalement	705 cm ³ .	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 ³ .	15,3
Après injection de 2 mm ³ . d'alcool absolu . . .	1366 "	16,6
Après injection de 5 " " . . .	1433 "	18
Après injection de 1 cm ³ . 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 cm³ 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 ³ .	10

Nous lui injectons 2 cm³ 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 cm³, 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 cm³.

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.
Injection intra-veineuse.			
Normal	60 cm ³	75	705 cm ³
1,6 centigr.	100 "	77 à 78	770 "
4,8 "	124 "	72	900 "
9,6 "	152 "	63	960 "
14,4 "	166 "	54	900 "
Injection sous-cutanée.			
Normal	153 "	70	1076 "
1 mm ³	166 "	82	1366 "
2 "	180 "	86	1433 "
1/2 cm ³	246 "	75	1850 "
1 "	250 "	60	1500 "
2 "	145 "	57,54	800 "
4 "	130 "	54,55	771 "

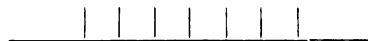
Le mode respiratoire par l'intoxication par l'alcool, qui d'après tous les auteurs se caractérise :

- A/ par un stade d'accélération,
- B/ suivi d'un stade de ralentissement,

ne paraît 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 :



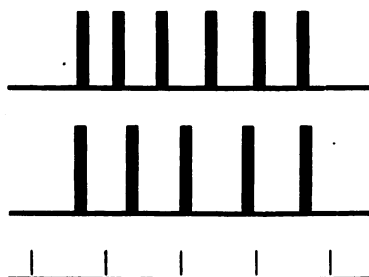
(1) Ce schéma est fait d'après les données de l'expérience respiratoire sur le lapin n° 2.

Stade de ralentissement :

1^{er} phase

2^{me} phase

3^{me} 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 mouvement 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^{me} 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 (KAPELLA, 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^e 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 qualificative 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 gaieté 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^{lle} OCOUNKOFF).

L'absorption de l'éther est très rapide. M^{lle} 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 t[°] augmente de 1 à 8/10 de degré (SINONIN, M^{lle} 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 intraveineuse 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.

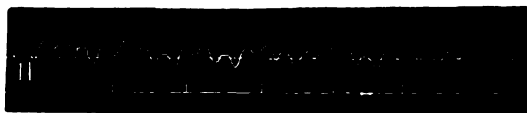
2° L'éther sulfurique par voie intra-veineuse est plus toxique que lorsqu'on l'introduit directement sous la peau, comme nous le faisons remarquer dans nos conclusions. Ces faits sont, comme nous l'avons dit à propos de l'alcool, probablement dus à l'absorption plus tardive et peut-être même aussi plus 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.

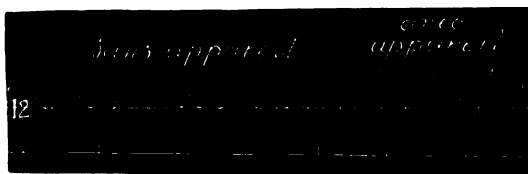
L'élimination de l'éther sulfurique par la respiration est très rapide (10 à 30 minutes) après l'injection. Aussi avons-nous bien surveillé nos animaux et noté à plusieurs reprises différentes les phénomènes circulatoires et respiratoires. Nous ne donnons cependant que les chiffres montrant le maximum 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 cm³ d'éther sulfurique, soit le correspondant de 2 cm³ 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 cm³ d'éther sulfurique chez l'homme, soit 0,08 cm³ par kilo de lapin.

Elles sont moins profondes après injection d'une dose plus élevée, graphique IV, et au correspondant de 8 cm³ chez l'homme, le tracé respiratoire devient irrégulier.



R. = 75.

Fig. 23. — Graphique IV : Au correspondant de 6 cm³ 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 cm³, 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 ³	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^{er} lapin de plus haut respire :

Normalement 60-58 fois à la minute.

Au correspondant de 2 cm³ 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^o 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 cm³ 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 cm³ 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^{er} lapin vide le tube de 300 cm³ :

Normalement en 18, 18, 18 mouvements respiratoires.

Au correspondant de 2 cm³ en 13, 14, 13 mouvements respiratoires.

Au correspondant de 4 cm³ en 13, 11, 15 mouvements respiratoires.

» » 6 » 25, 23, 24 » »
 » » 8 » 40, 41, 39 » »

Le second lapin vide le tube de 200 cm³ :

Normalement en 10, 9, 9 mouvements respiratoires.

Après injection sous-cutanée de 2/10 cm³ 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 cm³ :

Normalement en 19, 19, 19 1/2 mouvements respiratoires.

Après injection de 2 cm³ en 19, 20, 19 mouvements respiratoires.

» » 7 » 23, 23, 22 » »
 Cinq minutes plus tard en 18, 18, 18 » »

Le 1^{er} animal expire :

	Par minute.	Par respiration.
Normalement	1000 cm ³	16,6
Au correspondant de 2 cm ³	1523 "	23
" " 4 cm ³	1246 "	23
" " 6 cm ³	942 "	13,2
" " 8 cm ³	592 "	8,7

Le second lapin expire :

Normalement	1000 cm ³	19,8
Après injection de 2/10 de cm ³ 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 ³	10,3
Après injection sous-cutanée de 2 cm ³ 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 cm³ par kilo, que lors de l'injection intra-veineuse de 0,022 cm³ 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.
Injection intraveineuse.			
Normalement	166 cm ³	60-58	1000 cm ³
0,04 cm ³	230 "	66-64	1523 "
0,08 "	230 "	54-52	1246 "
0,12 "	132 "	72-75	952 "
0,16 "	87 "	78-80	592 "
2 ^{me} lapin :			
Injection sous-cutanée			
Normalement	198 cm ³	50-52	1000 cm ³
1/10 de seringue ou 0,1 cm ³	200 "	66-66	1200 "
0,25 cm ³	168 "	72-73	1210 "
0,50 "	152 "	74-76	1130 "
2,5 "	120 "	90-80	1000 "
10 "	190 "	49-46	980 "
3 ^{me} lapin :			
Normalement	103 cm ³	72-76	758 cm ³
Injection sous-cutanée.			
2,5 cm ³	101 "	78-80	821 "
Cinq minutes après 9 cm ³	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 cm³ 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 cm³ 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 cm³ 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 t° 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 (PREISDÖRFER 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^o5 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, RICHT, 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^o 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.

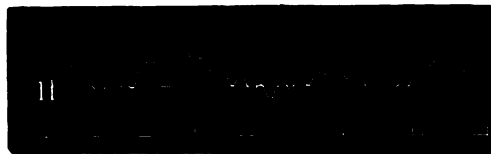
2^o Nous introduisons le corps en solution à 1 % dans de l'eau physiologique. Le Δ de cette solution est de 0,77, soit de 0,21 supérieure à celle du sang.

3^o 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 circulatoire, 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 cm³.

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 cm³.

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 ³	600 cm ³	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 ³	20
Au correspondant de 2 grammes	1380 "	23
» 6 »	1224 "	24,4
» 10 »	1175 "	23
» 16 »	1167 "	22,8

CONCLUSIONS. — 1^o 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^o Aux doses faibles la respiration devient plus rapide, pour ralentir aux doses moyennes et fortes.

3^o 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^o 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^o 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 ³	36-38	600 cm ³
1 ^{er} 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^{me} animal :

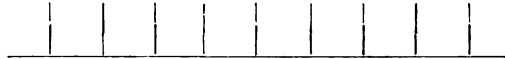
Hydrate de chlorale par kilo de lapin.	Volume par 10 M. R.	Nombre de M. R. en une minute.	Volume d'air expiré par minute.
Normal	200 cm ³	54-53	1080 cm ³
5 cgr.	230 »	60-62	1380 »
15 »	244 »	51-50	1224 »
25 »	230 »	47-46	1175 »
40 »	228 »	45-45	1167 »

Le mode respiratoire dans l'intoxication chloralique peut être distingué en deux stades.

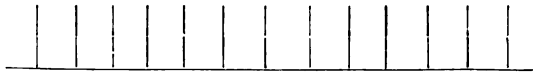
1^o Un stade d'accélération.

2^o Un stade de ralentissement.

Normal



Stade d'accélération, type du grand animal.



Stade de ralentissement (dimensions doubles dans ces schémas).

1^{er} phase



2^{me} phase



Dans le stade d'accélération, chaque mouvement respiratoire est plus profond qu'à l'état normal.

2^o Stade de ralentissement :

1^{er} 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^{me} 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).

FRESEK 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 duraient pendant six heures; il s'est rarement manifesté des nausées. La t_p 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^o 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^o jusque 3 centigrades. Chez l'homme et les animaux fébricitants, le fait de l'abaissement de la t^o , 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 tueait 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^o 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^o 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.



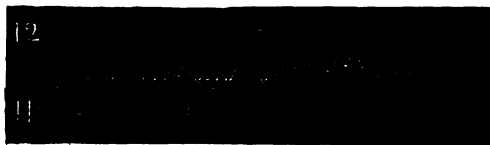
R. = 72 — 68.

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 pneumogastrique.



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 cm³ :

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 cm³ :

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 ³	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 ³	14,5
Au correspondant de 2 gr.	1460 »	20
» » 5 »	1544 »	23
» » 16 »	1260 »	15,5
» » 36 »	1310 »	14,5

CONCLUSIONS. — 1° 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° 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° 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° Le volume respiratoire par minute se montre un peu irrégulier, mais dépasse constamment le volume normal.

5° Le volume de chaque respiration suit les mêmes oscillations et à la même valeur que plus haut.

Tableau synoptique.

1^{er} lapin :

Salicylate par kilogramme.	Volume par 10 respirations.	Fréquence respiratoire en 1 minute.	Volume d'air par minute.
Normalement	83 cm ³	120	1000 cm ³
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 ³	78-76	1085 cm ³
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^d lapin :

Normalement	145 cm ³	75-75	1125 cm ³
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 ¹° baisse et la mort arrive par paralysie de la respiration.

Recherches personnelles.

VARIATIONS INTRATHORACIQUES.

REMARQUES. — 1° 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 a 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° 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 relierons 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.

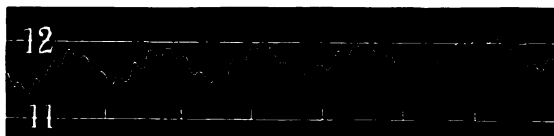
3° Le tracé respiratoire existe ici dans la courbe normale.

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.



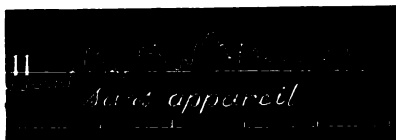
R. = 42.

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.

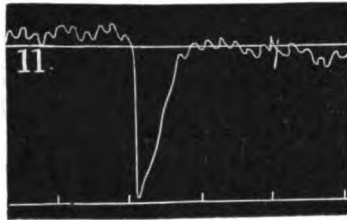


Fig. 46. — Graphique IV : Ce tracé est pris immédiatement après l'injection de 0,12 gr de benzoate de soude par kilo d'animal, soit le correspondant de 6 gr. chez l'homme.



R. — 66.

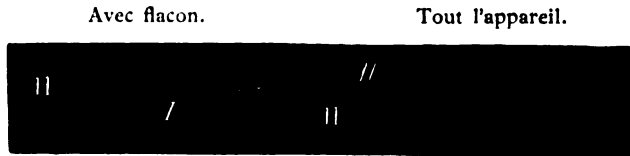
Fig. 47. — Graphique V : Cinq minutes après la même injection.

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.

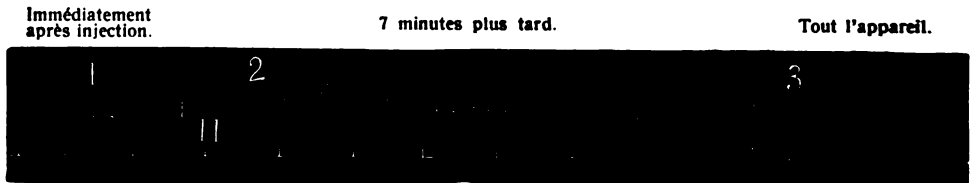


Fig. 50. — Graphique VIII : Au correspondant de gr. chez l'homme, soit 0,20 gr. de benzoate de soude par kilo de lapin.



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 cm³ :

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 cm³ :

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 ³	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 ³	15
Au correspondant de 4 grammes	1260 "	20
" " " 8 "	1910 "	24
" " " 16 "	2050 "	24,4

CONCLUSIONS : 1^o La respiration devient de plus en plus fréquente au fur et à mesure que nous injectons.

2^o 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^o Le volume d'air expiré par respiration augmente également avec chaque injection de benzoate de soude.

Tableau synoptique.

1^{er} lapin :

Benzoate de soude par kilogr. d'animal.	Volume en 10 R.	Fréquence respiratoire par min.	Volume par minute.
Injection intraveineuse.			
Normalement	166 cm ³	42	700 cm ³
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^{me} 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 HUGOUNEQ 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 hémorragies (hématémèses, ISRAËL) 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.

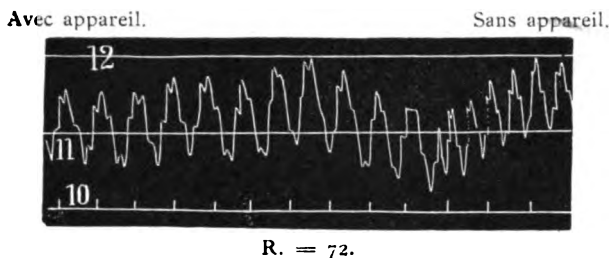


Fig. 55. — Graphique IV : Au correspondant de 6 gr. d'antipyrine chez l'homme ou 0,10 gr. par kilo de lapin.

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.

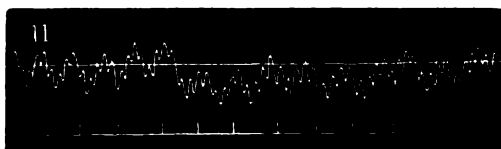


Fig. 56. — Graphique V : Au correspondant de 10 gr. d'antipyrine chez l'homme ou de 0,17 gr. par kilo de lapin.

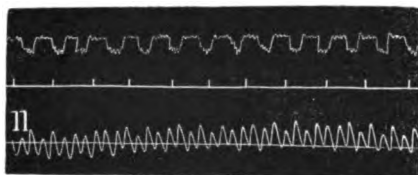


Fig. 57. — Graphique VI : Au correspondant de 16 gr. d'antipyrine chez l'homme ou de 0,28 gr. par kilo de lapin.

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^s 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^s 74-75 fois à la minute.

"	"	6	"	80-82	"	"
"	"	12	"	86-85	"	"

III. PROFONDEUR RESPIRATOIRE.

Le premier lapin vide le tube de 200 cm³ :

Normalement en 14, 13, 12 respirations.

Au correspondant de 2 gr^s 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 cm³ :

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.
--	-------------	------------------

Le premier lapin expire :

Normalement	1040 cm ³	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 ³	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 cm³ 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.

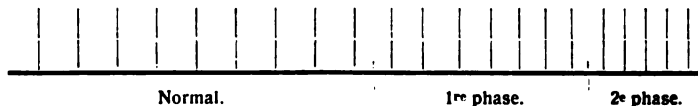
Antipyrine par kilo d'animal.	Volume par 10 respir.	Nombre de R. par minute.	Volume d'air expiré par minute.
1 ^{er} lapin :			
Normalement	153 cm ³	68	1040 cm ³
0,035 gram.	142 "	68-69	1102 "
0,07 "	121 "	75	1660 "
0,10 "	270 "	72	2050 "
0,17 "	200 "	72	1440 "
0,28 "	166 "	84	1400 "
2 ^{me} lapin :			
Normalement	125 cm ³	72-71	900 cm ³
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^o, 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, dûs 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^o 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.

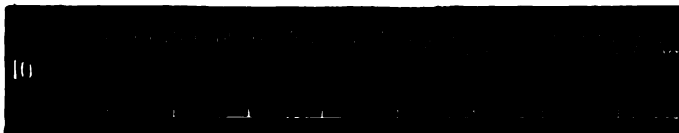
2^o Ce corps est très peu soluble dans l'eau froide et ne devient soluble qu'en faible proportion dans de l'eau chaude, aussi avons-nous du prendre des précautions nombreuses pour introduire une solution uniforme ne renfermant aucun flocon d'antifébrine. Les particules non dissoutes auraient pu occasionner 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^o 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.

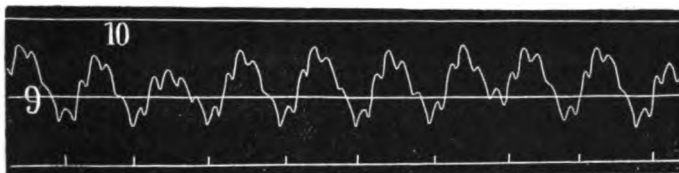
Fig. 58. — Graphique I : Lapin normal, poids 3 kilos.

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.



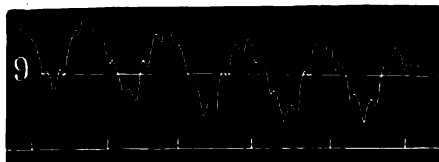
R. = 77.

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 cm³ :

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 cm³ :

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 ³	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 ³	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^{er} lapin :			
Normalement	148 cm ³	79	1070 cm ³
0,035 gr.	131 "	77	1026 "
0,09 "	125 "	63	787 "
0,135 "	117 "	60	705 "
2^e 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 cm³ tuent un mgr. 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^e 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 aucune action élective ni directement, ni indirectement, sur une partie anatomique ou une partie spéciale de l'appareil circulatoire.

Recherches personnelles.**I. FRÉQUENCE RESPIRATOIRE.**

1^{er} lapin de 2,260 kgr.

Normalement l'animal respire 56 fois à la minute.

A neuf heures du soir, nous lui injectons 0,05 cm³ de toxine diphtérique sous la peau.

A la 36^e heure, il respire 75 fois à la minute.

- A la 37^e " " 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^e heure, il respire 80 fois à la minute.

A la 45^e heure, il meurt en hypothermie avec une respiration très rapide, 110 fois à la minute.

2^{me} 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 cm³ de toxine diphtérique sous la peau.

A la 35^e heure, il respire 75 fois à la minu .
 A la 63^e " " 62 " "
 A la 37^e " " 58 " "
 A la 39^e " " 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^e heure, il respire 102-103 fois à la minute.

A la 43^e heure, il est mort.

3^{me} lapin de 2 kilos.

Il respire normalement 60 fois à la minute.

Nous lui injectons 0,04 cm³ de toxine diphtérique sous la peau.

A la 36^e heure, il respire 78 fois à la minute.

A la 37^e " " 59 " "
 A la 38^e " " 50 " "
 A la 40^e " " 42 " "
 A la 42^e " " 85 " "
 A la 43^e " " 104 " "
 A la 46^e " il meurt.

PROFONDEUR RESPIRATOIRE.

Le 1^{er} lapin vide le tube de 300 cm³ :

Normalement en 21, 23, 21 respirations.

Injection de toxine diphtérique de 0,05 cm³.

A la 36^e heure en 41, 39, 42, 41 respirations.

A la 37^e " 32, 22, 23 "
 A la 40^e " 40, 42, 42 "

Le 2^{me} lapin vide le tube de 200 cm³ :

Normalement en 14, 15, 14 respirations.

Injection de 0,03 cm³ de toxine diphtérique.

A la 35^e heure en 28, 29 respirations.

A la 36^e " 27, 26 "
 A la 37^e " 25, 26, 24 "
 A la 38^e " 24, 25 "
 A la 42^e " 37, 38, 40 "

Le 3^{me} lapin vide le tube de 200 cm³ :

Normalement en 12, 11, 12 respirations.

Injection de 0,04 cm³ de toxine diphtérique.

A la 36^e heure 20, 21, 20 respirations.

A la 37^e " 25, 25, 24 "
 A la 38^e " 20, 21, 20 "
 A la 40^e " 20, 21, 20 "
 A la 42^e " 29, 30, 31 "

	Par minute.	Par expiration
Le 1^{er} lapin expire :		
Normalement	730 4 cm.	13
Injection de 0.05 cm ³ de toxine diphtérique :		
A la 36 ^e heure	540 "	7,2
" 37 ^e "	511 "	11,1
" 40 ^e "	585 "	7,3
Le 2^{me} lapin expire :		
Normalement	600 "	14,2
Injection de 0,03 cm ³ de toxine diphtérique :		
A la 35 ^e heure.	536 "	7,1
" 36 ^e "	455 "	7,3
" 37 ^e "	460 "	8
" 38 ^e "	450 "	8
" 42 ^e "	510 "	5
Le 3^{me} lapin expire :		
Normalement	1000 "	18
Injection de 0.04 cm ³ de toxine diphtérique :		
A la 36 ^e heure	780 "	10
" 37 ^e "	470 "	8
" 38 ^e "	500 "	10
" 40 ^e "	410 "	10
" 42 ^e "	550 "	6,5

CONCLUSIONS. — 1^o 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^o Le volume d'air expiré par minute diminue notablement pendant toute la durée de l'intoxication.

3^o Le volume de chaque expiration diminue notablement pendant le 1^{er} 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 ^{er} lapin :			
Normalement	130 cm ³	56	730 cm ³
A la 36 ^e heure.	72 "	75	540 "
" 37 ^e "	111 "	46	511 "
" 40 ^e "	73 "	80	585 "
" 45 ^e "	—	110	—
2 ^{me} lapin :			
Normalement	142 "	42	600 "
A la 35 ^e heure.	71 "	75	536 "
" 36 ^e "	73 "	62	455 "
" 37 ^e "	80 "	58	460 "
" 38 ^e "	80 "	56	450 "
" 42 ^e "	50 "	102-103	510 "
3 ^{me} lapin :			
Normalement	180 "	60	1000 "
A la 36 ^e heure.	100 "	78	780 "
" 37 ^e "	80 "	59	470 "
" 38 ^e "	100 "	50	500 "
" 40 ^e "	100 "	41	410 "
" 42 ^e "	65 "	85	550 "
" 43 ^e "	—	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^d 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^o 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^e heure il respire 58 fois à la minute.

Les mouvements respiratoires sont saccadés.

A la 48^e 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^e heure il respire 46 fois à la minute.

» 24^e » » 46 »

» 34^e » » 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 cm³).

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^{me} 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 cm³ :

Normalement en 23, 24, 23 respirations.

Injection de staphylocoques :

A la 24^e heure en 15, 17, 14, 17 respirations.

» 26^e » 13, 15, 14 respirations.

» 48^e » 20, 22, 21 »

Le lapin 5, vide le tube de 200 cm³ :

Normalement en 22, 23, 23, 22 respirations.

Injection de staphylocoques :

A la 16^e heure en 19, 19, 18, 19 respirations.

» 20^e » 19, 18 1/2, 18 1/2 »

» 34^e » 24, 23, 24 »

Lapin 6, il vide le tube de 200 cm³ :

Normalement (6 heures du soir) en 14, 14, 13 respirations.

Injection de staphylocoques :

A la 4^e heure en 15, 16, 16 respirations.

» 12^e » 16, 17, 16 »

» 14^e » 18, 19, 17 »

» 17^e » 15, 14, 16, 15 »

» 24^e » 17, 18, 17 »

» 26^e » 18, 19, 20 »

Lapin 8, il vide le tube de 200 cm³ :

Normalement (6 heures du soir) en 20, 21, 20 respirations.

Injection de staphylocoques :

A la 14^e heure en 21, 22, 21, 22 respirations.

» 16^e 1/2 » 18, 17, 18, 19 »

» 19^e » 17, 17 1/2, 16, 17 »

» 21^e » 18, 19, 20, 19 »

» 23^e 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 ³	8,7
Injection de staphylocoques :		
A la 24 ^e heure (graphique II)	858 "	15
» 26 ^e "	891 "	15,4
» 48 ^e " (graphique III)	420 "	10

	Par minute.	Par respiration.
Lapin 5 expire :		
Normalement	500 cm ³	9
Injection de staphylocoques :		
A la 16 ^e h.	589 "	10,1
A la 20 ^e h.	500 "	10,8
A la 34 ^e h.	365 "	8,6
Lapin 6 expire :		
Normalement (6 h. du soir).	643 "	13,2
Injection de staphylocoques :		
A la 4 ^e h.	700 "	12,4
A la 12 ^e h.	750 "	12,5
A la 14 ^e h.	1000 "	13,2
A la 17 ^e h.	530 "	14,5
A la 24 ^e h.	442 "	11,8
A la 26 ^e h.		10,5
Lapin 8 expire :		
Normalement (6 heures du soir, graphique 7)	600 "	10
Inlection de staphylocoques :		
A la 14 ^e h.	714 "	9,8
A la 16 ^e 1/2 h.	666 "	11,1
A la 19 ^e h.	600 "	12,3
A la 21 ^e h.	570 "	10
A la 23 ^e 1/2 h.	400 "	6,1

CONCLUSIONS. — 1^o La respiration accélérée dans la 1^{re} période de l'intoxication, va ensuite en se ralentissant de plus en plus jusqu'à la mort.

2^o 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^{er} 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.
1^{er} lapin :			
Normal	87 cm ³	75	652 cm ³
Injection de staphylocoques :			
A la 24 ^e h.	150 "	64	853 "
A la 26 ^e h.	154 "	58	891 "
A la 48 ^e h.	100 "	42	420 "
Lapin 5 :			
Normal	90 "	52	500 "
Injection de staphylocoques :			
A la 16 ^e h.	101 "	56	589 "
A la 20 ^e h.	108 "	46	500 "
A la 24 ^e h.		46	
A la 34 ^e h.	86 "	42	365 "
Lapin 6 :			
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.
Lapin 8 :			
Normal (5 h. soir)	900 "	60	600 "
Injection de staphylocoques :			
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 :



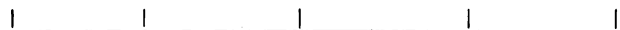
1^{er} stade d'accélération avec profondeur peu modifiée des respirations et volume par minute plus grand.



2^{me} stade de ralentissement, 1^{re} 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^{me} 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^o rectales prises au cours de nos expériences.

Heures.	To	Heures.	To
Lapin 6 :		Injection de staphylocoques :	
Normal (6 h. soir)	38°4	à la 48 ^o h.	36°3
Injection de staphylocoques :		Mort immédiatement après.	
10 h. soir	38°4	Lapin 8 :	
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
Lapin 1 :		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^e heure de l'intoxication nous prenons la tension sanguine, l'animal est dans la 1^{re} 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 cm³ d'air par minute alors que normalement il n'en respirait que 420 cm³.

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 circulaire.

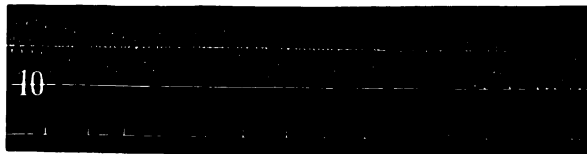


Fig. 62.

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.

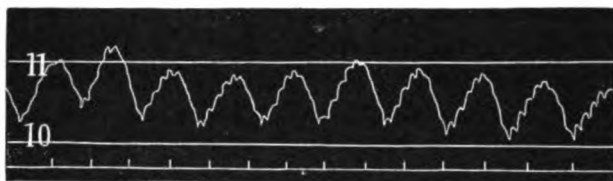


Fig. 63.

Lapin 11. — Poids 1,250 kilogr.

Normalement l'animal respire 66 fois à la minute, son pouls bat 270 fois à la minute.

A 6 heures du soir, nous faisons à cet animal l'injection d'une dose mortelle de staphylocoques.

A 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.

A 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 8 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^{re} phase du second stade respiratoire, ce n'est que quelque temps avant la mort, pendant la 2^{me} phase du second stade, que la tension baisse fortement.

2° Pendant les dernières heures (2^{me} phase du 2^d 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 cm³ de ce bouillon tue un kilogram. 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 cm³ 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 cm³ 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 cm³ 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 cm³ 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 cm³ 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 cm³.

Normalement en 22, 22, 21 respirations.

Injection de 1 cm³ 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 cm³ :

Normalement en (graphique I, 6 h. soir) 17, 16, 17 respirations.

Injection de 1,3 cm³ 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 cm³ :

Normalement (graphique IV, 6 heures du soir) en 11, 10, 11 respirations.

Injection de 2 cm³ 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 cm³ d'air par minute.

Injection de 1 cm³ de bouillon de pneumocoques.

15 heures après l'injection 251 cm³ d'air par minute.

18 " " 511 "

21 " " 600 "

Lapin 2 expire :

Normalement (graphique I, 6 h. du soir) 706 cm³ d'air par minute.

Injection de 1,3 cm³ de bouillon de pneumocoque.

A 8 heures du matin (graphique II) 833 cm³ d'air par minute.

A 11 " " " III 800 " "

Lapin 5 expire :

Normalement (graphique IV) 6 h. du soir 909 cm³ d'air par minute.

Injection de 2 cm³ de bouillon de pneumocoques.

A 7 heures du matin (graphique V) 923 cm³ 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 cm³ d'air par respiration.

Injection de 1 cm³ de bouillon de pneumocoques.

15 heures après injection 8,7 cm³ d'air par respiration.

18 " " 8 " "

21 " " 8 " "

Lapin 2 expire :

Normalement (graphique I) 6 h. soir, 11,7 cm³ d'air par respiration.

Injection de 1,3 cm³ de bouillon de pneumocoques.

A 8 heures du matin (graphique II) 12,3 cm³ d'air par respiration.

A 11 " " III 10,0 " "

Lapin 5 expire :

Normalement (graphique IV) 6 h. soir, 18,1 cm³ d'air par respiration.

Injection de 2 cm³ de bouillon de pneumocoques.

A 7 heures du matin (graphique V) 15,4 cm³ d'air par respiration.

A 8 1/4 heures " " VI 14,3 " "

A 10 1/4 " " VII 10 " "

CONCLUSIONS. — 1^o La respiration s'accélère au début pour ralentir ensuite jusqu'à la mort.

2^o Le volume d'air expiré par minute augmente pendant le stade d'accélération de la respiration, pour diminuer ensuite.

3^o Le volume d'une respiration continuellement en dessous du normal, va en diminuant au fur et à mesure que l'intoxication avance.

4^o 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^e 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 ³	56	509 cm ³
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^o 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^o 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.

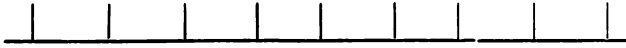
3^o Un stade ultime ou final. La respiration est encore ralentie davantage. Le volume respiratoire par minute a encore baissé et la capacité d'une respiration individuelle est encore moindre qu'au stade précédent.

Les inspirations sont séparées par des pauses assez longues.

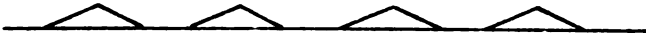
Normal



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.

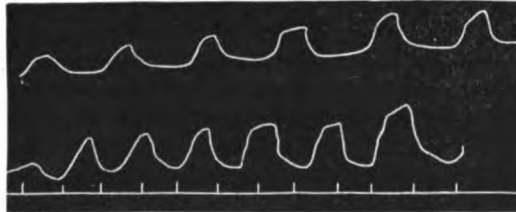
L'un était au stade intermédiaire.

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 actélétaisé 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'affaissement 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 cm³ de pneumocoques.

Après 6 heures l'animal respire 105 fois à la minute.

Il n'y a pas de révolte contre le masque.

A certains 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^e 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 cm³ 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^e 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^e type respiratoire est nettement établi.




Le soulèvement de la cage thoracique du côté sain est de 1 cm³ 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^e heure.

Lapin 9, 1 kgr., animal témoin :

Normalement il respire 69 fois à la minute.

Après ouverture de la cage thoracique et atélectasie 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 ³	9
Après atélectasie d'un poumon	400 "	4
Injection de 1,02 cm ³ de bouillon de pneumocoques:		
Après 6 heures	404 "	6
" 20 "	300 "	5
" 21 1/4 heures.	100 "	3,3

Lapin 13, poids 1,250 kgr., expire :

Normalement	600 "	10
Après atélectasie d'un poumon	500 "	5

	Par minute.	Par expiration.
Injection de 1 cm ³ de bouillon de pneumocoques :		
Après 13 heures	513 cm ³	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 pneumococques, 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 entraînent 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^o A un obstacle à la circulation de l'air dans les voies aériennes.

2^o A une hématoxe insuffisante. Il pourrait même exister une action élective du poison pneumococcique sur le centre respiratoire.

3^o 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^e 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^d 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^e 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 CO₂ 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 CO₂ 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 CO₂ expiré et absorbé par la soude caustique.

L'appareil se compose :

1^o D'un tube rempli de chaux vive qui sert à retenir le CO₂ 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 inspirateur.

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'H₂SO₄ anglais, qui dépouille l'air de son eau.

Puis l'air passe à travers un second flacon avec de l'H₂SO₄ 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'H₂SO₄.

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 cm³ 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^o le CO₂ de l'air extérieur ne soit pas recueilli.

2^o Que tout le CO₂ dégagé sous la cloche soit absorbé par la soude.

3^o Que le renouvellement de l'air sous la cloche soit suffisant pour que l'animal y respire à l'aise.

Le CO₂ 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 CO₂ de l'extérieur dans l'appareil.

La faible différence de poids doit être attribuée au CO₂ contenu dans l'air de la cloche.

2^o Tout le CO₂ dégagé sous la cloche est absorbé par la soude caustique du barboteur.

Le CO₂ 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.

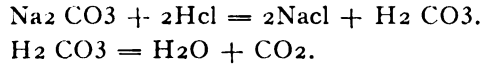
D'autre part le CO₂ est entraîné avec le courant inspirateur vers le barboteur de soude.

L'expérience suivante répétée à plusieurs reprises montre que tout le CO₂ 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 CO₂.

Une pesée avant et une pesée après l'aspiration de ce CO₂ nous permet de constater que tout le CO₂ dégagé est absorbé.

Nous prenons deux gr. de Na_2CO_3 ce qui nous donne 0,905 gr. de 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 CO_2 , l'on voit qu'à part une légère différence, tout le CO_2 dégagé sous la cloche est absorbé par la soude caustique.

3° 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° est à 38°.

Le poids du barboteur avant l'expérience est de 0,728 gr

" " après " " 0,864 gr.

Le poids du 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 cm^3 de pneumocoques; à 8 heures du matin l'animal est dans un état fébrile.

Sa t° est à 39°.

Il respire 78 fois à la minute.

Le poids du barboteur avant le séjour de l'animal sous la cloche est de	2,108 gr.
" " après " "	<u>2,134 gr.</u>
Le poids de CO ₂ expiré pendant 20 minutes est de	0,116 gr.
A 12 heures l'animal est très excitable,	
Sa t° est à 39°4.	
Il respire 99 fois à la minute.	
Le poids du barboteur avant est de	0,448 gr.
" " après "	<u>0,562 gr.</u>
Le poids du CO ₂ expiré pendant 20 minutes est de	0,114 gr.
A 6 heures du soir, l'animal respire 104, 101 fois à la minute.	
Sa t° est à 40°.	
Le poids du barboteur avant est de	0,217 gr.
" " après "	<u>0,339 gr.</u>
Le poids du CO ₂ expiré pendant 20 minutes est de	0,112 gr.
A 8 heures le lendemain, l'animal respire d'après le 2 ^e stade 60 fois à la minute.	
Sa t° est à 39°.	
Le poids du barboteur avant est de	0,622 gr.
" " après "	<u>0,719 gr.</u>
Le poids du CO ₂ expiré pendant 20 minutes est de	0,097 gr.
A 6 heures du soir l'animal respire encore dans le second stade.	
Il respire 52 fois à la minute, il n'y a pas encore de pause respiratoire.	
Sa t° est à 38°6.	
Le poids du barboteur avant est de	0,722 gr.
" " après "	<u>0,808 gr.</u>
Le poids du CO ₂ expiré pendant 20 minutes est de	0,086 gr.
Le jour suivant à 12 heures, le 3 ^e stade respiratoire est nettement établi.	
Sa t° est à 38°2.	
L'animal respire 50 fois à la minute.	
Le poids du barboteur avant est de	0,768 gr.
" " après "	<u>0,836 gr.</u>
Poids du CO ₂ expiré pendant 20 minutes est de	0,078 gr.
A 6 heures du soir, le 3 ^e stade respiratoire est encore plus net, la pause respiratoire plus longue.	
Il respire 45 fois à la minute.	
Sa t° est à 37°.	
Le poids du barboteur avant est de	0,743 gr.
" " après "	<u>0,810 gr.</u>
Poids du CO ₂ expiré pendant 20 minutes est de	<u>0,067 gr.</u>

Expérience II.

Lapin 24, poids 1 kgr. :

A 6 heures du soir, il respire normalement 68 fois à la minute.

Sa t° est à 37°8.

Le poids du barboteur avant le séjour de l'animal sous la cloche est de	0,671 gr.
" " après " "	<u>0,722 gr.</u>

Poids du CO ₂ expiré pendant 20 minutes est de (1).	0,051 gr.
	X 2
	<u>0,102 gr.</u>
Nous injectons à l'animal 1 cm ³ 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.
	<u>0,050 gr.</u>
Le poids de CO ₂ respiré pendant 20 minutes est de	X 2
	<u>0,100 gr.</u>
A 6 heures du soir, il respire 60 fois à la minute. Il est au 2° stade.	
Sa t° est à 38°4.	
Le poids du barboteur avant est de	0,803 gr.
" " après "	0,842 gr.
	<u>0,043 gr.</u>
	X 2
Le poids de CO ₂ 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.
	<u>0,032 gr.</u>
	X 2
Le poids de CO ₂ pendant 20 minutes est de	0,064 gr.
A 6 heures du soir le 3e 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.
	<u>0,031 gr.</u>
	X 2
Le poids du CO ₂ 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 ³ .	

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 CO₂ 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 ₂ 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 ₂ 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 ₂ 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 ₂ expiré pendant 20 minutes est de	0,109 gr.
--	-----------

Il est à remarquer que le poids du CO₂ 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 CO₂ 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 cm³ en 26-27 respirations.

Il expire donc environ 700 cm³ 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 CO₂ 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 cm³ d'air par minute.

Le poids du barboteur avant est de 0,616 gr.

" " après " 0,705 gr.

Le poids du CO₂ expiré pendant 20 minutes est de 0,089 gr.
ce qui fait du 5,1 %.

A 6 heures du soir, le 2^e 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 cm³ d'air par minute.

Le poids du barboteur avant est de 0,961 gr.

" " après " 1,034 gr.

Le poids du CO₂ expiré pendant 20 minutes est de 0,074 gr.
ce qui fait du 6 %.

A 8 heures du matin le 3^e 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 320³ d'air par minute.

Le poids du barboteur avant est de 0,206 gr.

" " après " 0,264 gr.

Le poids du CO₂ 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 CO₂, 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 CO₂ dans l'air expiré va en augmentant avec les progrès de l'intoxication.

L'animal exhale donc moins de CO₂ 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^e 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 cm³ 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 circulatoire. 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 circulatoire.

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.

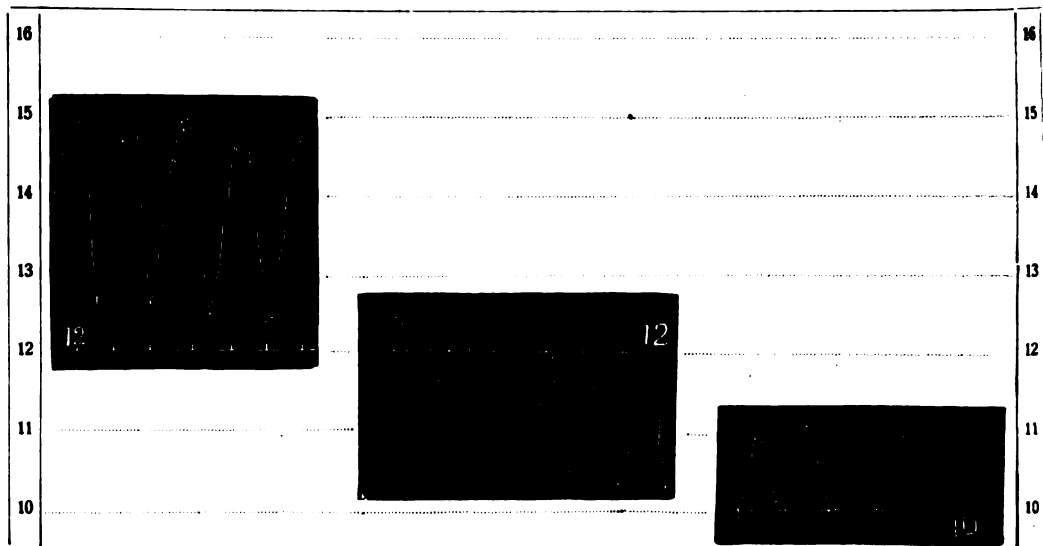


Fig. 66.

Fig. 67.

Fig. 68.

Graphique I : Lapin 3. Courbe prise 15 heures après l'inoculation.

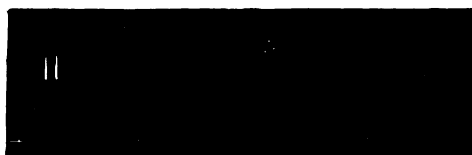


Fig. 69. — Graphique II : Une heure plus tard.



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^d 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^r stade);
- e/ Par le salicylate de soude (2^d stade);
- f/ Par l'hydrate de chloral (1^r 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^r stade);
- b/ Par la toxine diphtérique (1^r et 3^e stade).

3^o 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^o 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^d stade);
- b/ Par l'hydrate de chloral (2^d stade);
- c/ Par le salicylate de soude (1^r stade);
- d/ Par les pneumocoques (2^d stade);
- e/ Par les staphylocoques (2^d stade);
- f/ Par la toxine diphtérique (2^d stade);
- g/ Par l'héroïne (début).

2^o 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).

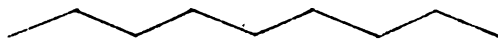
Pour la respiration de l'héroïne nous avons une particularité à signaler : l'inspiration est prolongée et l'expiration est brève, c'est ce que nous tâchons de représenter dans le tracé suivant :



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^o 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^me stade);

- b/* Par l'éther sulfurique (2^d stade);
- c/* Par l'antifébrine ;
- a/* Par les staphylocoques (2^d stade, 2^{me} phase).

2^o 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^{me} 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^o 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^o Pour l'alcool éthylique :

- a/* Un 1^r stade d'accélération avec respiration plus rapide et plus profonde;
- b/* Un 2^d stade de ralentissement avec respirations plus lentes et plus profondes;
- c/* Un 3^{me} stade avec respirations plus lentes et plus superficielles.

3^o 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

suivant 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 inspireurs 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^d stade, 1^{re} phase).
- e/* Staphylocoques (2^d stade, 1^{re} phase).
- f/* Pneumocoques (2^d 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^{er} et 3^{me} 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 l'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 pneumocoques 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^o Le cas ou la cause de l'intoxication est connue.

Dans le cas ou 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^d 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 dûs 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 Athemsüge 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 Antipyret. 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 Saugthierherz*. Arch.
 f. exp. Path., 41, p. 173.
- J. BOECKEL : *Bijdrage tot de pharmacologie van het hart*. Hoofdst. I en II.
Inloed 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. Alkohol u. Chlorof. Gruppe,
 auf das Froschherze*. Arch. f. exp. path, 34, p. 143.
- DRESER : *Ueber Herzarbeit und Herzgifte*. Arch. f. exp. Path. u. Phar-
 macol. 1888.
- DUJARDIN-BEAUMETZ et AUDIGÉ : Voir Dictionnaire de Thérap., art. *Absinthe*.
- H. FREY : *Ueber d. Einfluss d. Alkohols auf die Muskelermüdung*. Basel, 1896.
- GEPPERT : *Einfluss d. Alkohol. auf dem Gasaustausch 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 Arznei-
 stoffe*. Diss. Trier 1890.
- C. HEMMETER : *Recent. exp. on the physiol. activity of æthyl-alcohol*. 1 ab. of the
 John Hopkins Univ. Husemans Jhrb. 1899, p. 389.
- HERMANN : Archiv f. Anat. und Physiol., 1867.
- HEUBEL : *Die Wiederholung 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 élém. de thérap. 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 thérapen-
 tique*, 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^o 120 u. 123, 1874, N^o 150.
- I. C. TH. SCHEFFER : *Invloed v. alkoh. op spieren*. Onderz. uit het physiol. Lab. te Utrecht, V^{de} 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^{de} deel, 2^{de} stuk, p. 461, p. 465, p. 469. Haarlem 1902.
- A. J. J. V. D. VANDELVELDE : *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 Doda-næa 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. Narkosether. 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^o 52.
- A. MANQUAT : *Traité élément. de thérapeut., de mat. méd. et de pharmac.* Paris 1900, p. 329, t. II.
- MIKULICZ : *Chloroform oder Aether*. Berl. Kl. Woch. 1894, n^o 46; *Zur Aethernarkose*, ibid., 1894, n^o 51.
- M^{lle} L. OCOUNKOFF : *Thèse de Paris*, 1877.
- PEARSON : Voyez foy, p. 293.
- ROSSA : *Erfahrungen über Aethernarkose*. Wien, Med. Woch., 1896, n^o 4.
- C. L. SCHLEICH : *Schmerzlose Operationen*. Berlin, 1894, 553.
- SIMONIN : Arch. gén. de Médecine, 1875.
- STOKVIS : *Voordracht over geneesmiddelen*. Haarlem, 1892, III^{de} deel, 2^e 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. Forsok. 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 thérapeutique, de Mat. méd. et de pharmac.*, t. II, p. 440. Paris, 1900.
- NITSCHMANN : Beiträge 2, *Kenntnis des Athemcentrums*. Pflügers Archiv, 35, p. 567.
- NOTHNAGEL et ROSSBACH : *Nouv. élément. de Mat, méd. et de thérapeut.*, 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^e deel, 2^e 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 Salisylys. na. in. A. Sakolowsky*. Arbeite aus dem Pharmak. Lab. zu Moskou. Lang. 1876.
- C. DE ROOY : Voyez Stokvis. *Voordrachten over geneesmiddelen*. Haarlem 1902. III^{de} deel, 2^{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^o 18.
- P. FURBRINGER : *Zur Wirk. d. Salicyls*. Dies. Iena, 1875.
- HAYEM : *Thérap. Leistungen*, 1891.
- M. IDE : *Traité de Thérapéut.* Louvain, 1905, p. 345.
- KÖLHER : *Salicyls. und Salicyls. Na. Physiolog. Untersuch.* Centrbl. 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^o 11, 32; *Zur Pharmokodyn. der Salicyls. Praeparate*. Deutsch. Zeitschrift f. Prakt. Med., 1876, N^o 21 et 22.
- B. LONDON : *Beitrag. 2. Kenntnis d. Salicyls. Dyspne.* Berl. Kl. W., 1886, N^o 16.
- A. MANQUAT : *Traité élémentaire de Thérapéut., de Mat. Méd. et de Pharmacol.* Paris, 1900, p. 324. T. 1.
- C. MOBLI : *Ueber Ersatz d. Salicyls. als Antifebrile durch das Salicyls. Na.* Berl. Klin. W., 1875, N^o 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^o 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^o 2, p. 17.

Benzoate de soude.

- MÖRNER : *Eine Vergiftung d. Natricum benzoat.* Centr. f. med. Wiss. 1888, p. 345.
- NOTHINAGEL 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.
- CAPELLETTI : Centr. f. d. gesammte Therap., 1893, p. 407.
- CAPETAN et GLEX : Société de biologie. 26 nov. 1887.
- CASIMIR : Thèse de Lyon, 1886.
- F. CAPPOLA : *Ueber die phys. Wirkung d. Antipyrins.* Jhrb. f. Tierch. 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.* Ther. monat, 1890, p. 257.
- FISCHER : *Antifebrine geg. lancinirende Schmersen.* Münche Med. Woch., 1887.
- HÉNOUQUE : *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. einiger 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 hervorbrachte 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 Acetanil.* Huseman's Jhrb., 1896, p. 337.
- J. B. STOKVIS : *Voordrachten over geneesmiddelleer.* Haarlem, 1902, III^{de} deel, II^{de} 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 Gewechsel poikilothermer Wirbelthiere unter dem Einfluss bakterieller Infectionen ?* 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 thérapeutie. Vol. XII, fasc. I et II, 1903.

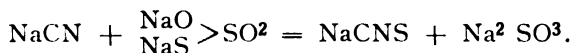
**Recherches expérimentales
sur le pouvoir antitoxique du sélénosulfate de soude
vis à vis des poisons cyanogénés ⁽¹⁾**

PAR

LE D^r 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 atôme de soufre fixé à l'atôme de sodium.

Nous nous sommes demandé, si en remplaçant à son tour cet atôme 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.

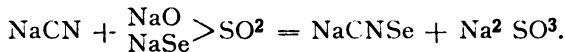
Telle est donc la question que nous avons cherché à élucider à l'aide d'expériences ayant porté sur deux représentants appartenant à deux classes de vertébrés, à savoir : le *lapin* et la *grenouille*.

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.

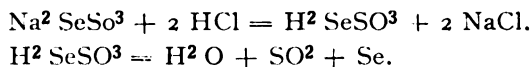
Toxicité du séléno-sulfate de soude.

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 sélénate 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 sélénate 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 reflexe 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 hydrophique*.

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^o 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^o 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^o Cyanure de potassium. KCN : parmi les cyanures.

2° Acétonitrile. CH_3CN : premier terme des monitriles de la série aliphatique.

3° Lactonitrile. $\text{CH}_2\text{-CH(OH)-CN}$: 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^o 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 ^e 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.

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	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.

TABEAU VI.
Sélénosulfate de soude et Amygdalonitrile.

La dose mortelle d'amygdalonitrile est de 0,011 mgr. par gr. Elle tue en 20 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		Amygdalonitrile		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.
Sélénosulfate 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.	Sélénosulfate 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 ^e 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'analogie 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'albuminerie 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 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 1/4 fois la dose mortelle), le lactonitrile (survie de 50 minutes pour 1 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 séléno-cyanure. (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 agitions 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 h ^{res} 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.

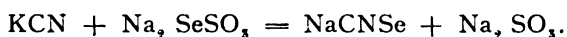
Nitriles.	Poids moléculaires.	Dose mortelle par gr. d'animal en mgr.	Dose de sélénosulfate par gr. d'animal en mgr.	Quantité de poison en mgr. neutralisée par cette dose de sélénosulfate
Cyanure de K.	65	0,004	0,010	0,003
Acétonitrile.	41	0,150	0,010	0,002
Lactonitrile.	71	0,007	0,010	0,0034
Amygdalonitrile.	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 Na₂SeSO₃ 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.

TABEAU XI
Sélenosulfate 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.	Sélenosulfate 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, abdomen 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.
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	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	0,036	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 Amygdalonitrile.

La dose mortelle d'amygdalonitrile 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		Amygdalonitrile		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	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 Nitrite malonique.

La dose mortelle de nitrite malonique est de 0,0075 mgr. par gr. Elle tue en 1 heure environ.

Nos	Poids de l'animal en gr.	Sélénosulfate 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	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'amygdalonnitrile 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, parce 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		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 la 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, duré 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		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. de survie.	Nombre de fois la dose mortelle rendue non mortelle.	Durée de survie. de survie.	Nombre de fois la dose mortelle rendue non mortelle.	Durée de survie. de survie.	Nombre de fois la dose mortelle rendue non mortelle.	Durée de survie. de survie.		
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.	1	3 jours.	2	9 heures.	1	Survie totale. 2 1/2 heures.	1 1/2	12 heures.
Amygdalonitrile	20 minutes.		1	18 heures à 8 jours.			2	8 heures.	2		1 1/2	8 heures.
Nitrile maloniq.	1 heure.		1	6 jours.	1 1/2	25 jours.	2	21 heures.	2	27 heures.	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).

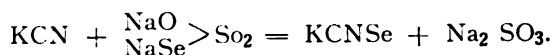
Ainsi que nous avons déjà relevé la chose à propos de nos essais antérieurs, la mort plus ou moins tardive qui survient chez nos animaux soumis à l'influence du poison cyanogéné et du sélénosulfate, n'est imputable ni au cyanogène, ni au sélénium, considérés isolément, mais fort probablement à la combinaison 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 placés.

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'amygdalonitrile, 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^e jour (n^o 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^e jour (n^o 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^e jour (n^o 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^e 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^e jour (voir page 492).

6. Lapin de 1315 grammes, après avoir reçu une dose équimoléculaire de sélénosulfate 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^e jour (n^o 2, tableau XI).

7. Lapin 1340 grammes, reçoit une dose préventive équimoléculaire de sélénosulfate, 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^e jour (n^o 1, tableau XII).

8. Lapin 1075 grammes, reçoit une dose préventive équimoléculaire de sélénosulfate, 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^e jour (n^o 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^e jour (n^o 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 sélénosulfate. 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^e jour (n^o 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 thio-sulfate 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'ayons 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° 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° 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 sélénocyanure.

B. *Chez la grenouille* l'efficacité du sélénosulfate ne se constate pas, parce que très probablement le sélénocyanure 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.

159304

51



