



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

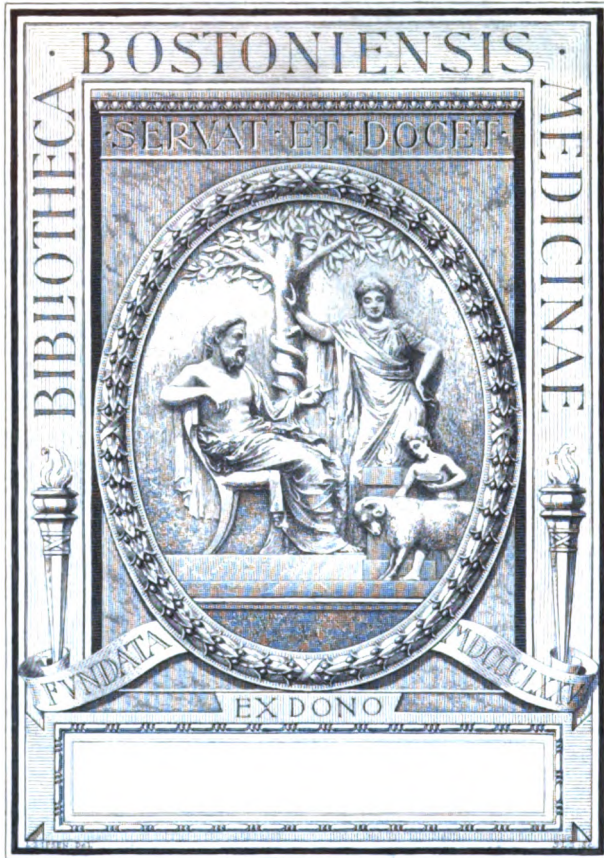
En favorisant la recherche et l'accès à un nombre croissant de livres disponibles dans de nombreuses langues, dont le français, Google souhaite contribuer à promouvoir la diversité culturelle grâce à Google Recherche de Livres. En effet, le Programme Google Recherche de Livres permet aux internautes 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>

COUNTWAY LIBRARY



HC 1CZ4

ALES



J
C
L
J
Th
E
H
R
R
P
S

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, Iéna; **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. Tappeiner**, Munich.

VOLUME XVII

avec 3 figures intercalées dans le texte, 133 graphiques et 1 planche.

BRUXELLES

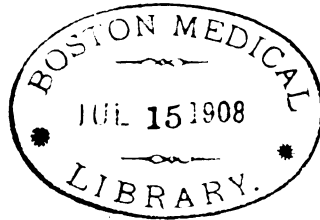
H. LAMERTIN, ÉDITEUR,
20, RUE DU MARCHÉ-AU-BOIS.



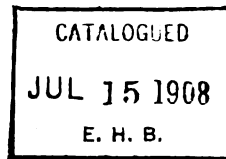
PARIS

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

1907.



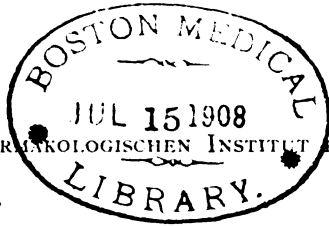
MAISON I. VANDERPOORTEN, RUE DE LA CUILLER, 18, GAND.



12606

Table des matières du vol. XVII.

- M. CLOETTA : Inanition und Narkose, p. 1.
- GAETANO VINCI : Azione della morfina e di alcuni suoi derivati sul cuore isolato di mammifero (45 graphiques), p. 5.
- MATHILDE DE BIEHLER : Sur l'action pharmacodynamique du cacodylate de soude (en particulier sur le sang et l'oxydation), p. 65.
- FRANZ MÜLLER : Ueber die Wirkung des Yohimbin (Spiegel), ein Beitrag zur Methodik der Prüfung von Vasomotorenmitteln und « Aphrodisiacis » (4 Kurven und 45 Graph.), p. 81.
- J. F. HEYMANS (en collaboration avec G. MULLIE) : La Vaccination antituberculeuse chez les bovidés, p. 133.
- M. C. FLEIG : Étude physiologique de quelques composés formiques (Acide formique, Formiates, Aldéhyde formique), 2 fig., 1 diagramme et 17 graphiques, p. 147.
- EM. FORMANEK & RUD. EISELT : Über die therapeutische Wirkung des Nierenextractes bei chronischer Nephritis, p. 231.
- CH. PONS : Digestion peptique de l'ovalbumine additionnée au préalable de diverses substances, p. 249.
- P. KETTENHOFEN : Das Ylang-Ylang-Öl pharmakologisch untersucht (1 fig. et 1 planche), p. 279.
- I. FUJITANI : Über Blutviskosität und Harnabsonderung (1 Kurve), p. 305.
- L. SABBATANI : L'acido solfidrico come antidoto generale del mercurio dal punto di vista fisico-chimico, p. 319.
- G. MANSFELD : Inanition und Narkose, p. 343.
- G. MANSFELD & L. FEJES : Der chemische Verlauf der Chloralhydrat- und Alkoholvergiftung an normalen und hungernder Thieren (Beiträge zur Theorie und Narkose), p. 347.
- C. BACHEM : Pharmakologisches über einige Edelerden, p. 363.
- O. DAUWE : Contribution à l'étude expérimentale du saturnisme aigu, p. 387.
- GIUSEPPE ASTOLFONI : Ricerche intorno al mercurio colloidale, p. 445.
- G. KLOSE : Quantitative Bestimmung der Löslichkeit einiger fester Substanzen im Lanolin, p. 459.
- F. LISIN : Recherches expérimentales sur les médicaments cardio-vasculaires (20 diagrammes), p. 465.



AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT IN ZÜRICH.

Inanition und Narkose

VON

M. CLOETTA.

Unter obigem Titel hat MANSFELD⁽¹⁾ eine Mitteilung erscheinen lassen, in welcher er nachzuweisen sucht, dass bei der Inanition die Empfindlichkeit gegenüber dem Chloralhydrat, Paraldehyd und Morphin bedeutend zunimmt. Er erklärt dies damit, dass im Hunger das Fettgewebe verschwindet, während die Hirnmasse sich nicht wesentlich verkleinert, sodass nun als lipoides Gewebe das Gehirn viel günstigere Chancen zur Anziehung der betreffenden narkotischen Substanzen besitzt. In dem Umstand, dass die Hungertiere viel rascher der Narkose verfallen, sieht er eine wesentliche Stütze der MEYER-OVERTON'schen Theorie der Narkose mit Rücksicht auf die Bedeutung der Teilungskoeffizienten.

Gegen diese Deutung der von MANSFELD erhobenen Tatsachen möchte ich meine Bedenken äussern. Ich halte er nicht für angängig, einen durch Hunger schwer geschädigten Organismus in seinem Verhalten direkt quantitativ zu vergleichen mit dem Normalen. Die ärztliche Erfahrung hat gewiss dieselben Tatsachen gezeitigt, wie die Experimente von MANSFELD, dass nämlich geschwächte Individuen Narkotika im allgemeinen schlechter vertragen als Normale, doch glaube ich nicht, dass dies mit dem Teilungskoeffizienten zusammenhängt, sondern mit einer ganzen Reihe von Störungen, wodurch die Widerstandsfähigkeit des Zentralnervensystems herabgesetzt wird. Dass die Tiere von MANSFELD nur auf gewisse Gifte während der Inanition stärker reagierten, scheint mir eben kein zwingender Beweis dafür, dass bei diesen hauptsächlich die veränderten Teilungsverhältnisse die Ursache der erhöhten Giftwirkung bildeten, denn es kann sehr wohl diese besondere Empfindlich-

(1) MANSFELD, dieses Archiv, Bd. XV, 1905.

keit bedingt sein durch besondere Störungen des Protoplasmas, die durch die Inanition verursacht waren.

Bei der Versuchsanordnung von MANSFELD kommt ferner in Betracht, dass die Verabreichung der Medikamente per os geschah; der Magen des normalen Kaninchens ist prall gefüllt, der des Hungertieres allerdings nicht ganz leer, aber doch mit viel grösseren Resorptionschancen als der des Normalen. Besonders rasch diffundierende Substanzen wie z. B. Chloral werden daher von diesen veränderten Bedingungen auch wesentlicher betroffen werden als andere. Es erschien mir daher wünschenswert, diese an sich ja sehr interessanten Tatsachen in einwandfreier Weise zu prüfen, indem nur normale Tiere verwendet wurden.

Gelegenheit hierfür bot sich mir, indem 4 völlig normale und kräftige Tiere zur Verfügung standen, von denen 2 sich durch einen bedeutend grösseren Fettreichtum vor den andren auszeichneten. Es waren dies 2 Tiere, die anlässlich anderer Versuche mit Arsenwasser gefüttert worden waren und es konnte die Differenz im Fettgehalt der Tiere nach beendetem Versuch genau ermittelt werden. Um die Resorptionsbedingungen mit Rücksicht auf den oft ungleich gefüllten Magen möglichst gleichmässig zu gestalten wurde die betreffende Substanz (Chloral) per rectum ziemlich hoch hinauf eingeführt. Es genügen so relativ geringe Mengen, 0,2 gr. p. kg. um rasch eine Narkose eintreten zu lassen.

Versuch I.

Kaninchen A. 3760 gr. Arseniktier, erhält 10 h. 47' 0,2 gr. p. kg. Chloral in 10 cc. Wasser gelöst mit weichem Katheter in den Darm; die Sonde wird 5 Minuten im Darm belassen bei gleichzeitigem Abwärtshängen des Tieres. Kein Verlust der Flüssigkeit. 10 h. 55' beginnende Hypnose, Hinlegen; Respiration 100; 11 h. völlige Hypnose; 11 h. 10' Respiration 60. Dieser Zustand dauert an bis 11 h. 50'; 12 h. 05' allmähliches Aufwachen; Resp. 68

Versuch II.

Kaninchen B. 4200 gr. normal, erhält 10 h. 54' 0,2 gr. Chloral p. kg. genau in derselben Weise. 11 h. beginnende Hypnose, Hinlegen, Resp. 140; 11 h. 05' völlige Hypnose, Resp. 92; 11 h. 15' Resp. 72; 11 h. 40' beginnendes Erwachen, Resp. 70.

Versuch III.

Kaninchen C. 3200 gr. normal; genau in derselben Weise 11 h. 16' Einfuhr des Medikaments; 11 h. 22' Hinlegen, Resp. 100; 11 h. 27' völlige Hypnose, Resp. 54; 11 h. 37' Resp. 66; 12 h. 02' beginnendes Erwachen, Resp. 80.

Versuch IV.

Kaninchen D. 3650 gr. Arseniktier; erhält 11 h. 05' die entsprechende Menge Chloral in gleicher Weise. 11 h. 12' Hinlegen, Resp. 160; 11 h. 18' völlige Hypnose; 11 h. 20' Resp. 138; 12 h. 02' h. beginnendes Erwachen.

Die Versuche zeigten somit eine auffallende Gleichmässigkeit der Wirkung, sowohl was den Eintritt, als auch was die Intensität der Narkose anbetrifft. Es blieb nun festzustellen, in wie weit die Tiere sich durch ihren Fettgehalt unterschieden. Zu diesem Zweck wurden die Kaninchen gehäutet, der Darm und Magen entfernt, das ganze Tier in stark verdünnter H^2SO_4 längere Zeit gekocht, um auf diese Weise alles Fleisch leicht von den Röhren-Knochen trennen zu können, und dann wurde die ganze Masse durch die Hackmaschine getrieben und schliesslich nach auf der Reibmühle fein gemahlen. Der Brei sammt Wasser wurde im Vakuum eingedampft und von der homogenen Masse eine Fettbestimmung durch Extraktion mit Äther im Soxhlet gemacht. Schon bei der Sektion war der viel grössere Fettgehalt der As.-Tiere aufgefallen, dem entsprechend ergab die Fettbestimmung :

Für das Tier A,	32,18	‰	Fett.
» » »	B,	25,17	‰ »
» » »	C,	24,20	‰ »
» » »	D,	31,62	‰ »

Auf den Fettgehalt berechnet ergibt sich somit zwischen dem fettärmeren und fettreicheren Tier eine Differenz von 28‰. Man hätte also wohl erwarten dürfen, dass dieser Unterschied auch in der Wirkungsintensität einen Ausdruck finde, indem das Chloral sich ja bei den As.-Tieren in viel mehr Lipoidsubstanzen verteilen musste als bei den andren. Dass dies nicht der Fall war, scheint mir eben gegen die Schlussfolgerungen MANSFELD'S zu sprechen. Ich kann deshalb in seinen Resultaten auch keine Stütze der MEYER-OVERTON'schen Theorie erblicken, einer Theorie, die so fruchtbar auf die Anschauungen der Pharmakologie eingewirkt hat, dass es daneben ganz gleichgültig erscheint ob sie als *wesentliche* Narkosetheorie sich behaupten kann. In Anbetracht, dass es bei der Narkose sich um die Vergiftung des funktionierenden eiweisshaltigen Zellanteils handelt, scheint mir das letztere nicht wahrscheinlich.

Im Übrigen wäre nur zu wünschen, dass die Praktiker entsprechend den Befunden von MANSFELD sich mehr angewöhnen möchten, die Dosierung der Medikamente vom Ernährungszustand und Körpergewicht der Patienten abhängig zu machen.

Is

tion

is

um

com

com

com

com

com

com

com

com

com

com

com

com

com

com

com

com

com

com

com

com

com

com

com

Azione della morfina e di alcuni suoi derivati sul cuore isolato di mammifero

DR. GAETANO VINCI

Libero docente di Farmacologia.

I. Introduzione.

In questi ultimi tempi sono stati preparati e studiati molti derivati della morfina. È noto che due degli atomi di idrogeno di questa base appartengono a due ossidrili, l'uno di natura fenolica, l'altro di natura alcoolica, in modo che la formola può scriversi $C_{17}H_{17}NO \begin{matrix} <OH \\ <OH \end{matrix}$. Dobbiamo a VON MERING (1) lo studio sistematico dei derivati, che si possono ottenere sostituendo diversi radicali all'atomo di idrogeno dell'ossidrile fenolico o dell'alcoolico o di entrambi nella morfina.

Dalla sostituzione con un radicale alcoolico dell'idrogeno dell'ossidrile fenolico, ne nasce tutta una serie di sostanze omologhe, delle codeine, fra le quali sono da menzionare principalmente la codeina propriamente detta, che, come ha dimostrato GRIMAUX (2), è una *monometilmorfina*, $C_{17}H_{17}NO \begin{matrix} <OCH^3 \\ <OH \end{matrix}$, e la *monoetilmorfina*, $C_{17}H_{17}NO \begin{matrix} <OC_2H_5 \\ <OH \end{matrix}$, denominata allora dallo stesso GRIMAUX *codetilina*, studiata in seguito dal punto di vista farmacodinamico da BOCHEFONTAINE e da STOCKMANN e DOTT (3) ed

(1) VON MERING : *Merck's Bericht über das Jahr 1898*.

(2) GRIMAUX : *Sur quelques dérivés de la morphine*. Annales de chimie et de physique, t. XXVII, 1882.

(3) STOCKMANN and DOTT : *Report on the pharmacology of morphin and its derivatives*. British med. Journal, 1890, t. II.

il cui cloridrato, dopo gli studi di VON MERING, è stato messo in commercio da MERCK sotto il nome di *dionina*.

Introducendo invece il radicale di un alcole aromatico al posto dell'idrogeno dell'ossidrilico fenolico, risultano gli eteri aromatici della morfina, quali la *benzil-* e la *toluilmorfina*. La benzilmorfina, dalla formola $C_{17}H_{17}NO < \begin{matrix} O.CH_2.C_6H_5 \\ O.H \end{matrix}$, è stata raccomandata sotto forma del suo cloridrato col nome di *peronina*.

Un'altra serie di derivati della morfina risulta dalla sostituzione di uno o di entrambi gli atomi di idrogeno ossidrilico con radicali acidi. Specialmente i derivati acetilici, che furono oggetto di studio di WRIGT fin dal 1874, hanno richiamato maggiormente l'attenzione. La *diacetilmorfina*, $C_{17}H_{17}NO < \begin{matrix} O.CO.CH_3 \\ O.CO.CH_3 \end{matrix}$ già studiata anche da DOTT e STOCKMANN, è stata recentemente sottoposta a nuove e più complete ricerche sperimentali da DRESER (1) ed introdotta in commercio dalla casa Bayer col nome di *eroina*.

Tutti questi derivati sono stati studiati dal punto di vista farmacodinamico da parte di molti autori ed anche la loro azione sull'apparato cardio-vascolare non è stata del tutto tralasciata. Essa però venne ricercata negli animali a sangue caldo sul cuore in sito, dipendente quindi dall'influenza del sistema nervoso centrale e del sistema vasale. Questo metodo, se è ottimo per avere un'idea generale dell'azione di una data sostanza sull'apparecchio cardio-vascolare, non si presta più quando si vuole conoscere l'attività del cuore sotto l'influenza di un farmaco indipendente da qualsiasi altro momento. In questo lavoro di analisi la ricerca sull'organo isolato è la sola che fa raggiungere lo scopo.

Per la morfina e la codeina (SERGI-TROMBETTA) e per l'eroina (DRESER) per vero s'è studiata l'azione sul cuore isolato di rana all'apparecchio di WILLIAM, ma, a parte che questo studio non è stato ancor fatto per tutti i derivati della morfina e tanto meno comparativamente, è noto come i risultati ottenuti sul cuore di rana non si possono sempre rapportare al cuore di mammifero, basta ricordare per es. che nell'avvelenamento da digitale il cuore di rana si ferma in sistole mentre quello di mammifero al contrario in diastole. Nel caso speciale della morfina e suoi derivati è conosciuto come la loro azione è differente secondo le diverse specie di animali. Uno studio quindi comparativo dell'azione dei principali derivati della morfina sul cuore isolato di mammifero si rendeva interessante non solo dal lato teorico, per ricercare se sull'organo centrale

(1) DRESER : *Ueber die Wirkung einiger Derivate des Morphins auf die Athmung.* Pflüger's Archiv f. d. ges. Physiologie, Bd. 72, 1898. — *Pharmakologisches über einige Morphinderivate*, Therap. Monatsh. 1898.

della circolazione essi presentano gli stessi analoghi rapporti di azione, che sono stati osservati sull'organismo in generale e per seguire le modificazioni degli effetti farmacodinamici in relazione ai cambiamenti apportati alla loro costituzione molecolare, ma anche per ragioni pratiche, per assodare se questi nuovi preparati, consigliati in terapia al posto della morfina, non abbiano per avventura un'azione dannosa sul cuore, il che è del massimo interesse.

II. Metodo di ricerca.

Ho sperimentato sul cuore isolato di mammifero seguendo il metodo di LANGERDORFF (1) colle cautele consigliate da SCHIRMACHER (2) specialmente per quanto riguarda la costanza della temperatura e della pressione. Animali da esperimento sono stati i conigli ed i gatti. Per liquido nutritivo mi son giovato della soluzione di RINGER :

Cloruro di sodio	gr. 9	$\frac{0}{100}$
» » potassio	» 0,42	»
» » calcio	» 0,24	»
Bicarbonato di sodio	» 0,20	»
Glucosio	» 1	»

I movimenti cardiaci venivano registrati sul cilindro da una penna scrivente, appartenente ad una leva articolata, unita mediante un filo ad un uncino attaccato alla punta del cuore.

Un segnale Deprez segnava i mezzi secondi.

Le sostanze da sperimentare venivano sciolte a caldo nel liquido di RINGER, e si badava se la soluzione si manteneva alla temperatura dell'esperimento. Accenno a questo fatto perchè la solubilità di questi derivati della morfina nel liquido nutritivo, così ricco di sali, è di molto inferiore a quella conosciuta e determinata dagli autori nell'acqua distillata, ragione per la quale per le sostanze poco solubili, la peronina ad. es. non ho potuto sperimentare con dosi relativamente forti, che del resto non si sono rese necessarie per lo scopo del lavoro. Alle dosi da me usate e segnate per ogni singola sostanza, ho avuto sempre soluzioni complete a caldo che si mantenevano alla temperatura dell'esperimento ed anche a freddo.

Tutti i preparati sono stati forniti dalla casa E. Merck di Darmstadt, ad eccezione dell'eroina ritirata dalla fabbrica Fr. Beyer di Elberfeld.

(1) LANGERDORFF : *Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen*. Pflüger's Archiv. Bd. 61, S. 291, 1895. — Ibidem, Bd. 66, S. 355, 1897. — Ibidem, Bd. 70, S. 473, 1898

(2) SCHIRMACHER : *Ueber den Einfluss der Strömungsgeschwindigkeit in den Kranzarterien des isolierten Säugetierherzens auf Stärke und Frequenz des Herzschlages*. Inaug. Diss. Rostock, 1901

III. Esperimenti.

Morfina.

Nel mentre alcuni credono che la morfina influenzi direttamente poco o nulla il cuore nelle sue funzioni, per altri essa è un veleno cardiaco allo stesso modo che un veleno del centro respiratorio, per altri infine invece essa agisce da tonico del cuore, tanto che CERVELLO (1) l'annovera fra gli eccitanti cardiaci accanto alla caffeina. GUINARD (2) che ha fatto accurate ricerche sull'azione della morfina sul cuore e la circolazione, ha potuto dimostrare che possono avere ragione tanto i partigiani dell'azione depressiva che quelli dell'azione eccitante secondo la dose e la fase di azione della sostanza, azione che egli trova sempre eccitante in primo, depressiva in secondo tempo. Certamente essa varia secondo le dosi, la via di introduzione dell'alcaloide e la specie di animali, ma in tutti i casi si osserva in generale un rinforzo dell'energia del cuore, al quale segue un indebolimento notevole della stessa. Il polso nell'uomo, come nella maggior parte degli animali, viene prima accelerato e poi rallentato specialmente per le dosi un po' elevate: per dosi tossiche si ha accelerazione eccessiva ed indebolimento notevole dell'energia.

Sul cuore isolato sono state fatte ricerche sulle rane, all'apparecchio di William, da SERGI-TROMBETTA (3), il quale ha trovato che la morfina produce un leggero acceleramento iniziale di pochissima durata delle contrazioni cardiache, che ben presto è seguito da una riduzione e da un aumento dell'ampiezza: la pressione viene progressivamente abbassata fino all'arresto del cuore.

Vediamo ora come si comporta la morfina sul cuore isolato di mammifero.

(1) V. CERVELLO: *Lezioni di clinica terapeutica*. Arch. di Farmac. e Therapeut. Vol. I, p. 227, 1893.

(2) GUINARD: *Etude expérimentale de pharmacodynamie comparée sur la morphine et l'apomorphine*. Paris, Hasselin et Houzeau, 1898.

(3) SERGI-TROMBETTA: *Azione della morfina, codeina e tebaina sul cuore di rana*. Sicilia medica, anno I, fasc. X, 1889.

Esperienza I.

Coniglio di gr. 1240. Cloridrato di morfina in soluzione di Ringer gr. uno per mille. Pressione del liquido circolante nel cuore 90 mm. Hg. Temperatura della camera e del liquido circolante 38°. Il segnale Deprez segna i mezzi secondi.

Tempo.	Pulsazioni in 10 secondi.	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni.
10.54	20	55	Soluzione fisiologica di Ringer.
10.56	—	—	Soluzione avvelenata con morfina.
10.57	25	55	
10.58	30	55	
11	20	55	
11.3	20	30	
11.5	20	20	
11.8	15	10	
11.9	—	—	Soluzione fisiologica.
11.10	15	15	
11.12	20	20	
11.20	—	—	Il cuore fa pulsazioni molto ampie, rare ed irregolari, finisce però col rimettersi.
11.25	15	30	
11.30	15	30	
11.40	20	30	
11.41	—	—	Soluz. con morfina.
11.42	20	30	
11.43	15	30	
11.45	15	20	
11.47	10	15	
11.50	—	—	Pulsazioni riunite a gruppi di due o tre.
11.52	—	—	Pulsaz. piccole, irregolari.
11.54	—	—	Cuore fermo.
11.55	10	30	Si aumenta bruscamente la pressione da 90 a 120.
12	10	25	P. 100.

Si sospende l'esperienza.

Esperienza II.

Coniglio di gr. 1500. Clorid. di morfina gr. uno per duemila. Pressione 90 mm. Hg. Temperatura 38°. Tempo = 1/2 secondo.

Tempo.	Pulsazioni in 10 secondi.	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni.
10 25	25	30	Soluzione fisiologica.
10 26	—	—	Soluzione avvel. con morfina.
10 27	25	30	
10 29	24	28	
10 30	20	20	
10 32	18	20	
10 36	16	15	
10 40	12	15	
10 42	8	15	
10 45	8	6	Pulsazioni a gruppi di due a due
10 50	8	5	Idem ma irregolari
10 53	8	3	Pulsaz. piccole, irregolari.
10 55	—	—	Cuore fermo
10 56	—	—	Si fa ripassare la soluzione normale, cuore comincia a pulsare.
11	16	5	
11.5	18	6	
11.10	20	10	
11.14	20	10	
11 15	—	—	Di nuovo soluzione con morfina.
11 16	18	5	
11.17	—	—	Pulsazioni irregolari, intermezze da sistoli abortite.
11 19	—	—	Pulsazioni piccole, irregolari.
11.20	—	—	Cuore fermo.
11.21-11.26	—	—	Ripassa la soluzione fisiolog. che in 5 minuti non riesce a fare pulsare il cuore.
11 27	20	20	Eccitazione meccanica.
11 29	20	20	
11.31	20	20	

Si sospende l'esperienza.

Esperienza III.

Gatto. Clorid. di morfina gr. uno per duemila. Press. 90°. Temper. 38°.
Tempo 1/2 secondo.

Tempo.	Pulsazioni in 10 secondi.	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni.
18.50	35	20	Soluzione fisiologica.
18.52	—	—	Soluzione con morfina.
18.52'10"	37	15	Pulsazioni irregolari.
18.53	37	10	
18.53'30"	—	—	Pulsazioni piccole e molto irregolari.
18.54	—	—	Cuore fermo.
18.55	—	—	Passaggio di soluzione normale.
18.58	—	—	Cuore fermo. Si aumenta la P. da 90 a 120.
19	—	—	Cuore fermo.
19.2	—	—	Si eccita il cuore meccanicamente.
19.3	—	—	Pulsazioni piccole ed irregolari.
19.5	—	—	Idem.

Si sospende l'esperienza.

Esperienza IV.

Coniglio di gr. 820. Clorid. di morfina gr. uno per cinquemila. Pressione 100 mm. Hg. Temper. 38°. Tempo 1/2 secondo.

Tempo.	Pulsazioni in 10 secondi.	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni.
17.20	53	30	Soluzione fisiologica.
17.22	—	—	Soluzione con morfina.
17.23	55	40	
17.24	55	45	
17.25	56	50-55	
17.26	56	60	
17.27	56	60	
17.30	50	55	
17.35	45	50	
17.45	45	30	
17.55	35	30	Il tracciato mostra intermittenze vere.
18	35	35	
18.10	35	35	
18.15	35	40	
18.25	32	35	
18.30	30	35	
18.40	28	35	
18.50	28	35	
19	28	35	

Si sospende l'esperienza.

Esperienza V.

Coniglio di gr. 1140. Clorid. di morfina gr. uno per cinquemila. Pr. 90 mm.
Temp. 38°. Tempo 1/2 secondo.

Tempo.	Pulsazioni in 10 secondi.	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni.
11	22	50	Soluzione fisiologica.
11.1	—	—	Soluzione con morfina.
11.2	23	60	
11.4	23	60	
11.5	23	60	
11.10	23	50	
11.13	25	45	
11.15	26	40	
11.20	26	35	Intermittenze vere.
11.23	24	25	
11.30	24	20	
11.40	8	10	Pulsaz. lente ma regolari.
11.41	—	—	Soluzione fisiologica ed eccitazione meccanica del cuore.
11.42	22	25	
11.45	22	20	
11.50	20	20	
11.53	20	15	
12	5	5	
12.1	—	—	Di nuovo morfina.
12.2	6	7	
12.5	10	10	
12.10	15	20	Pulsaz. irregolari.
12.15	10	15	
12.20	6	20	Pulsaz. riunite a gruppi separati da pause più o meno lunghe.
12.25	—	—	Gruppi di pulsazioni separati da lunghe pause. Il passaggio della soluz. normale e l'eccitazione meccanica fanno di nuovo funzionare regolarmente il cuore.

Si sospende l'esperienza.

Esperienza VI.

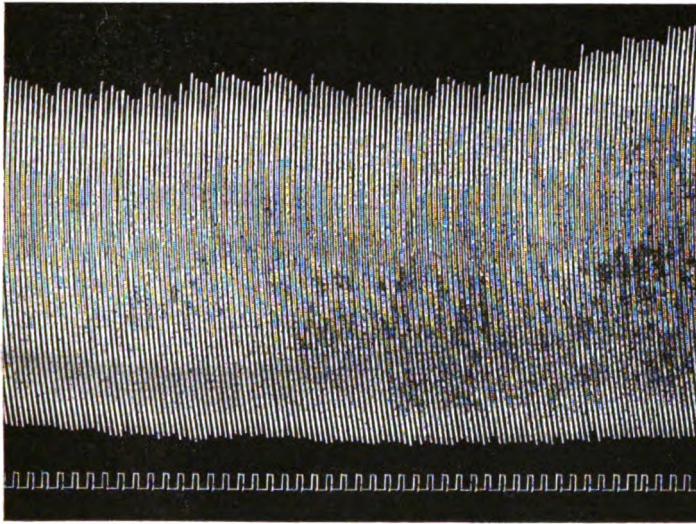
Gatto. Cloridr. di morfina in soluzione gr. uno per cinquemila. Pressione 90 mm. Hg. Temp. 38°. Tempo 1/2 secondo.

Tempo.	Pulsazioni in 10 secondi.	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni.
10.45	15	50	Soluzione fisiologica.
10.46	—	—	Morfina.
10 46'10"	16	90	
10 47	18	100	
10 48	18	120	
10 49	18	120	
10 50	18	110	
10 52	18	100	
10 53	18	90	
10 55	15	60	Le sistoli sono irregolari, alcune abortite.
10 58	14	30	Sistoli abortite.
11	10	20	Idem.
11 3	10	15	Idem.
11 5	8	10	Idem
11 10	8	7	
11 13	5	6	
11.15	—	—	Cuore fermo.
11.16	—	—	Si fa passare la soluz. fisiologica.
11.20	—	—	Cuore fermo.
11.22	—	—	Si aumenta la P. a 140.
11 23	6	5	
11.25	6	5	
11.30	6	5	

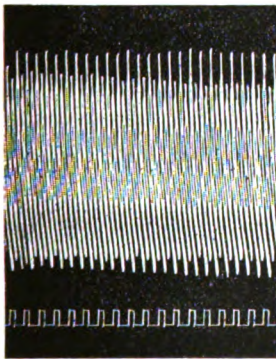
Si sospende l'esperienza.

Le superiori esperienze e le molte altre omesse per brevità provano all'evidenza che la morfina esercita sul cuore un'azione ben netta e distinta, che può sembrare differente secondo le diverse specie animali, essendo più intensa nel gatto che nel coniglio e secondo le dosi e la fase di azione della sostanza, ma che si lascia riassumere sempre in questi fenomeni : rinforzo dell'energia del miocardio in primo tempo, indebolimento della stessa in secondo tempo per le piccole dosi, depressione fin dal principio per le dosi più alte fino all'arresto del cuore.

Quest'azione rinforzante sull'attività cardiaca si vede in modo molto netto nella fig. I che riporta i tracciati di un cuore di coniglio (Esp. IV)

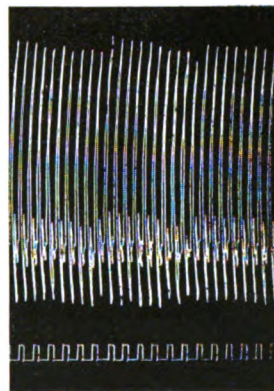


Tracc. 2. Tre minuti dopo l'azione della morfina in soluzione 1,5000.



Tracc. 1. Normale.

Fig. I^a. — Effetti rinforzanti della morfina sul cuore isolato di coniglio.



Tracc. 3. Tracciato preso dopo 1 ora e venticinque minuti.

funzionante colla soluzione di Ringer avvelenata con morfina nella proporzione di gr. $\frac{1}{5000}$. Si constata un aumento dell'energia, un aumento dell'ampiezza delle pulsazioni da raggiungere il doppio del normale, da 30 a 60 mm., nel mentre la frequenza è leggermente accresciuta (tracciato 2). In seguito le pulsazioni si sono fatte più piccole e sempre meno frequenti fino a ridursi da 53 ch'erano normalmente a 28' per 10 secondi (tracciato 3).

Lo stesso fatto si osserva sul cuore di gatto, fig. II, appartenente

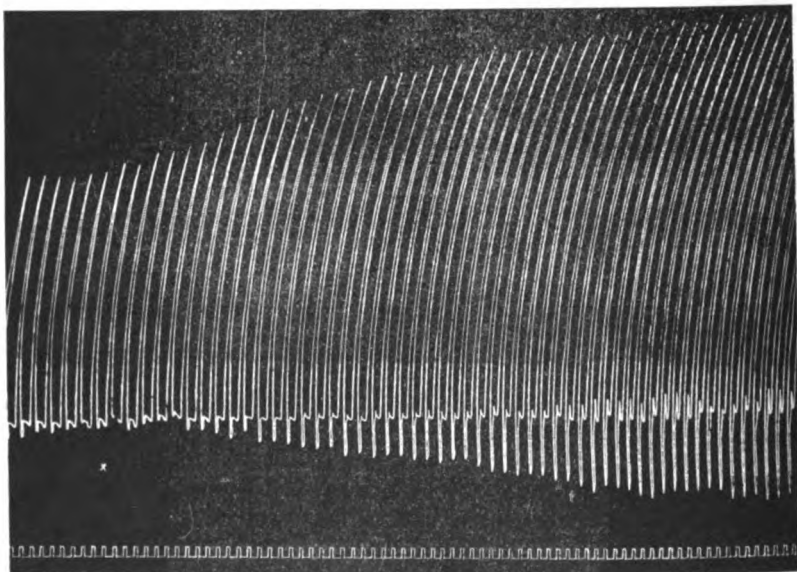
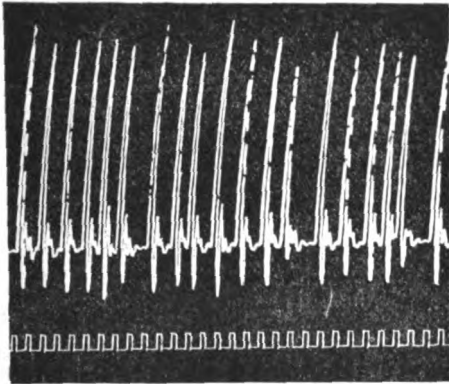


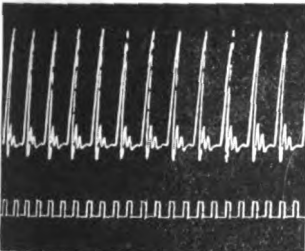
Fig. II. — Effetti rinforzanti della morfina sul cuore isolato di gatto. In \times comincia il passaggio della morfina in soluzione $\frac{1}{5000}$. (Riduz. $\frac{1}{3}$).

all'esp. VI, sotto l'influenza di piccole dosi di morfina. Le sistoli cardiache da 50 mm. si fanno, subito dopo il passaggio del veleno, sempre più ampie fino a raggiungere mm. 100-120, nel mentre diventano più frequenti. Si riducono però, a differenza di quanto avviene per il cuore di coniglio, dopo pochi minuti in ampiezza ed in frequenza, abortiscono frequentemente, diventano in ultimo piccole e rare finchè il cuore si ferma dopo 30 minuti. Vedi fig. III, tracciati 1-2-3.

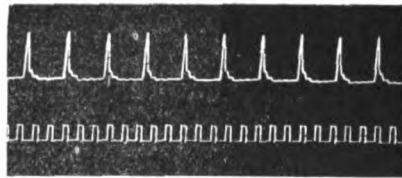
È degno di nota che la morfina a piccole dosi è capace di eccitare temporaneamente cuori già esauriti per lungo funzionamento. Nella fig. IV, appartenente all'Esp. V si vede nel N. 1 il tracciato di un cuore di coniglio già esaurito per lungo funzionamento sotto l'azione della morfina, ripreso colla soluzione fisiologica e coll'eccitazione meccanica e poi di nuovo esaurito: nel N. 2 il tracciato dello stesso cuore 4 minuti dopo il passaggio di nuovo della soluzione morfina colla $\frac{1}{5000}$.



Tracc. 1. Preso dopo 12 minuti.

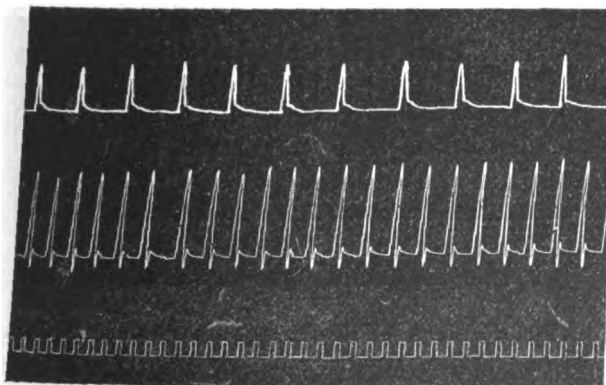


Tracc. 2. Preso dopo 18 minuti.



Tracc. 3. Preso dopo 24 minuti.

Fig. III. — Modificazioni del ritmo del cuore sotto l'influenza della morfina nel gatto (seguito dell'esp. della fig. II).

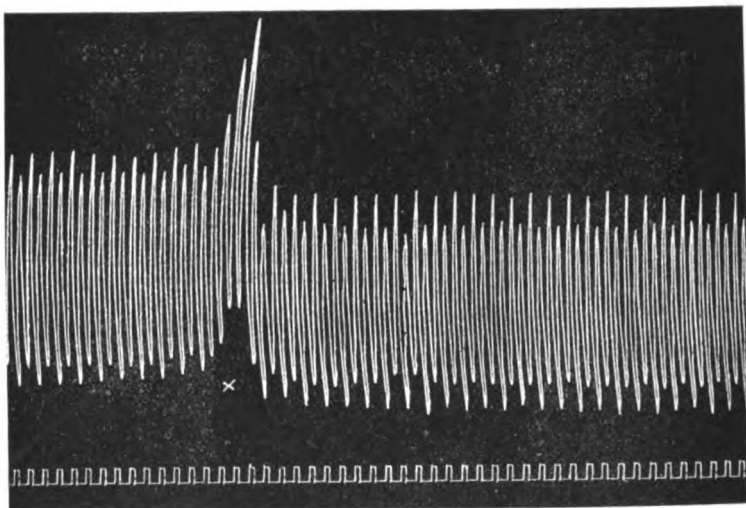


Tracc. 1. Pulsaz. di un cuore di coniglio esaurito per lungo funzionamento.

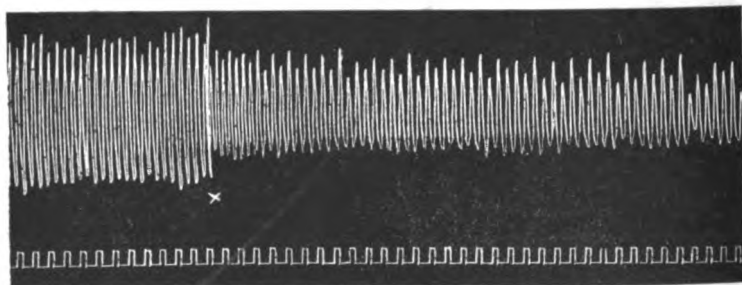
Tracc. 2. Quattro minuti dopo l'azione della morfina in soluzione 1/5000.

Fig. IV. — Azione eccitante della morfina su cuore esaurito.

Per dosi più forti $\frac{1}{2000}$ - $\frac{1}{1000}$ manca il periodo di eccitamento e si ha fin dal principio riduzione dell'ampiezza e del numero delle pulsazioni.



Tracc. 1. Normale. Azione della morfina in soluzione 1/2000 sul cuore di coniglio. In X passa il veleno.



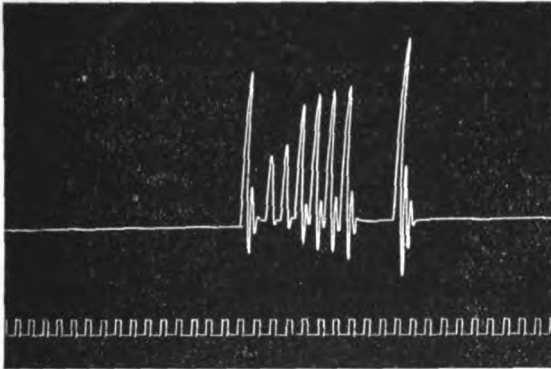
Tracc. 2. Azione di un' ugual dose sul cuore di gatto.

Fig. V. — Azione sul cuore della morfina in dosi forti.

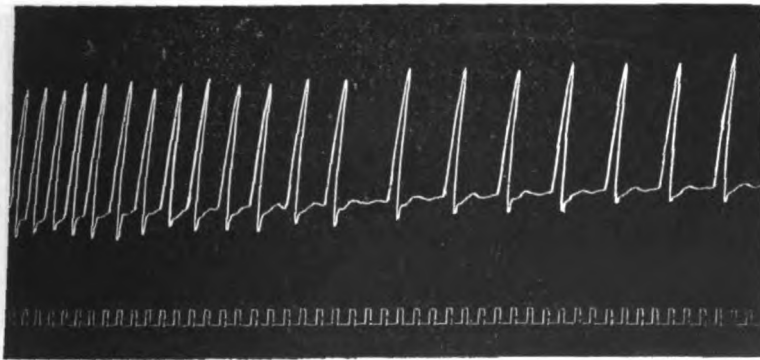
La fig. V riporta appunto nel N. 1 il tracciato di un cuore di coniglio subito dopo il passaggio della morfina in soluzione $\frac{1}{2000}$ (Esp. II) e nel N. 2 quello di un cuore di gatto per le stesse dosi di veleno (Esp. III). È facile vedere come nel coniglio non si notano ancora modificazioni di sorta, ciò che avviene in seguito, mentre nel gatto le sistoli si sono già ridotte di ampiezza.

Anche il ritmo viene affetto dalla morfina, le sue modificazioni però sono poco caratteristiche. L'attività del cuore viene sempre rallentata ed

in maniera così considerevole che le pulsazioni si riducono di numero fino a metà del normale. Quasi sempre, specialmente per le dosi piccole, precede un' accelerazione passeggera (fig. I-II) alla quale segue ben tosto il rallentamento. In seguito ha luogo irregolarità del funzionamento cardiaco, che si traduce in intermittenze più o meno accentuate, in sistoli abortite, in contrazioni riunite a gruppi di 2-3 ed anche più e poi il polso diventa sempre più irregolare, piccolo, aritmico fino all'arresto del cuore.



Tracc. 1. Crisi periodica del cuore (Esp. V).



Tracc. 2. Preso dopo 14 minuti di azione della morfina 1/2000. (Seguito dell'esp. della fig. IV, tracc. 1.)

Fig. VI. — Modificazione del ritmo cardiaco sotto l'influenza della morfina. Cuore di coniglio.

La fig. VI insieme alla fig. III, riportata avanti, danno un' idea chiara di queste modificazioni del ritmo.

L'azione tossica si traduce sempre in un' accelerazione eccessiva del ritmo fino ad avere un vero *delirium cordis*, con indebolimento notevole dell'energia.

Riporto qui un tracciato, fig. VII, ottenuto da un cuore di coniglio sotto l'azione della morfina al 5 per mille, nel quale si constata molto

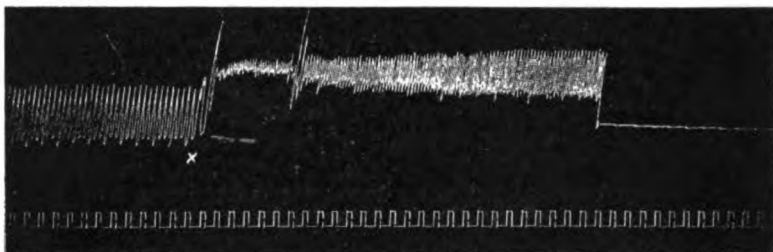


Fig. VII. — Periodo fortissimo di eccitazione ed arresto del cuore per l'azione di dose tossica di morfina (5 ‰). In x passa il veleno.

chiaramente questo fenomeno : il cuore ha un periodo fortissimo di eccitazione (*fimmern*) al quale segue l'arresto in forte sistole.

Il cuore rallentato, depresso nel suo funzionamento, arrestato anche dalla morfina, ripiglia a funzionare per il passaggio della soluzione fisiologica : comincia a fare contrazioni sempre più frequenti e più ampie fino a funzionare di nuovo regolarmente. Quando il passaggio della soluzione fisiologica non è sufficiente, uno stimolo portato nel suo interno col-

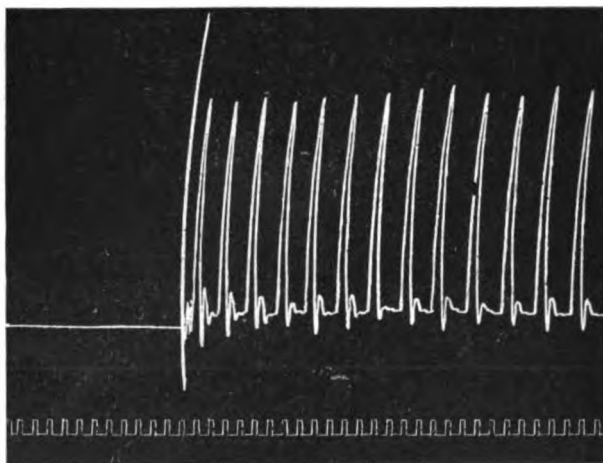


Fig. VIII — Cuore fermo per morfina e rimesso in funzione dall'aumento di pressione da 90 a 120 mm. di Hg.

l'aumento della pressione del liquido circolante o l'eccitazione meccanica del miocardio rimettono l'organo in attività. Nella fig. VIII, appartenente all'Esp. I, si mostra appunto il tracciato di un cuore di coniglio fermato dalla morfina e rimesso dall'aumento della pressione da 90 a 120 mm. Hg. Il cuore quindi viene arrestato sì ma non paralizzato dalla morfina.

Se la dose del veleno è stata troppo forte o la sua azione molto prolungata, il passaggio della soluzione fisiologica o l'eccitazione endo — o esocardiale rimettono in attività il cuore, ma la sua funzione è debole e si esaurisce presto. Ciò prova che se la fibra muscolare cardiaca non viene in principio dell'azione della morfina sensibilmente attaccata, ne subisce in seguito l'influenza deprimente.

In parecchie esperienze ho potuto assodare, fatto del resto visto da altri sul cuore in sito e sul cuore isolato di rana da SERGI-TROMBETTA, che la morfina esercita sul cuore la sua azione malgrado ed indipendentemente della presenza dell'atropina e che questa non modifica il rallentamento delle pulsazioni prodotto dalla morfina, segno che gli apparati moderatori periferici non vengono eccitati dalla morfina. Ci resta quindi per esclusione di ammettere che l'azione deprimente (rallentamento ed arresto) della morfina sul cuore va spiegata coll'azione paralizzante sui gangli eccito-motori e secondariamente, specialmente per forti dosi o per lunga durata di azione, sulla fibra muscolare cardiaca. Il rinforzo dell'energia del miocardio ed il fugace aumento delle pulsazioni, che si hanno al principio dell'azione delle piccole dosi, si possono spiegare coll'eccitazione primaria dei sudetti gangli automotori e della fibra muscolare, che secondariamente vengono paralizzati.

Codeina.

È ammesso da tutti gli Autori che la codeina agisce sul cuore riducendone il numero delle contrazioni e abbassando la pressione del sangue. Sul cuore isolato di rana SERGI-TROMBETTA (1) ha trovato che essa ha un'azione deprimente analoga ma più forte di quella della morfina, perchè la riduzione del numero delle sistole e l'abbassamento della pressione sono più pronunziate e avvengono più presto. Anche DRESER (2) ha osservato all'apparecchio di WILLIAM, abbassamento notevole della frequenza del polso.

Sul cuore isolato di mammifero si sono avuti i seguenti risultati :

(1) SERGI-TROMBETTA, I. C.

(2) H. DRESER : *Ueber die Wirkung einiger Derivate des Morphins auf die Athmung*, Arch. f. d. ges. Physiologie, Bd. 72, S. 518.

Esperienza VII.

Coniglio di gr. 1460. Cloridrato di codeina in soluzione di Ringer gr. uno per mille. Pressione del liquido circolante nel cuore 110 mm. Hg. Temperatura della camera e del liquido 38°. Il segnale Deprez segna i mezzi secondi.

Tempo.	Pulsazioni in 10 secondi.	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni.
11.40	20	20	Soluzione fisiologica.
11.41	—	—	Soluzione con codeina.
11.41'30"	20	10	
11.42'43"	20	5	
11.44	16	5	
11.45	7	3	
11.46	—	—	Pulsazioni piccole, molto irregolari.
11.47	—	—	Cuore fermo.
11.48	—	—	Si fa ripassare la soluzione fisiologica.
11.55	—	—	Cuore fermo.
11.56	—	—	Si aumenta la pressione a 160 mm.
11.57	—	—	Cuore fermo.
11.58	—	—	Eccitaz. meccanica del miocardio.
12	—	—	Cuore fermo.

Si sospende l'esperienza.

Esperienza VIII.

Coniglio di gr. 700. Cloridrato di codeina gr. uno per duemila. Press. 80. Temperatura 38°. Tempo 1/2 secondo.

Tempo.	Pulsazioni in 10 secondi.	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni.
17.33	24	30	Soluzione fisiologica.
17.34	—	—	Codeina.
17.34'10"	24	28	
17.34'30"	20	20	
17.35	22	20	
17.36	—	—	Pulsazioni molto ampie, irregolari, intermezzate da 3-4 pulsazioni più piccole. Si nota qualche sistole abortita.
17.37	15	10	
17.38	9	5	
17.39	9	3	
17.40'42"	—	—	Pulsazioni piccolissime, irregolari.
17.43	—	—	Cuore fermo. Si fa ripassare la soluzione fisiologica.
17.44'49"	—	—	Cuore fermo.
17.50	—	—	Eccitazione meccanica. Il cuore ripiglia a funzionare facendo pulsazioni piccole e regolari, in seguito irregolari e si ferma definitivamente.

Si sospende l'esperienza.

Esperienza IX.

Coniglio di gr. 460. Cloridrato di codeina gr. uno per cinquemila.
Pressione 90. Temperatura 38°. Tempo 1/2 secondo.

Tempo.	Pulsazioni in 10 secondi.	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni.
17.20	32	35	Soluzione fisiologica.
17.22	—	—	Soluzione con codeina.
17.22'20"	34	40	
17.23	33	40	
17.24	32	35	
17.25	30	25	
17.26	30	20	
17.27	20	15	
17.28	20	10	
17.30	20	7	
17.32	15	5	
17.33	—	—	Pulsazioni piccole, irregolari.
17.35	—	—	Cuore fermo. Si fa ripassare la soluzione fisiologica.
17.36	30	5	
17.40	30	10	
17.41	—	—	Codeina.
17.42	20	5	
17.43	—	—	Pulsazioni piccolissime, irregolari.
17.50	—	—	Cuore fermo, che non viene influenzato nè dall'aumento della pressione, nè dall'eccitazione meccanica.

Si sospende l'esperienza.

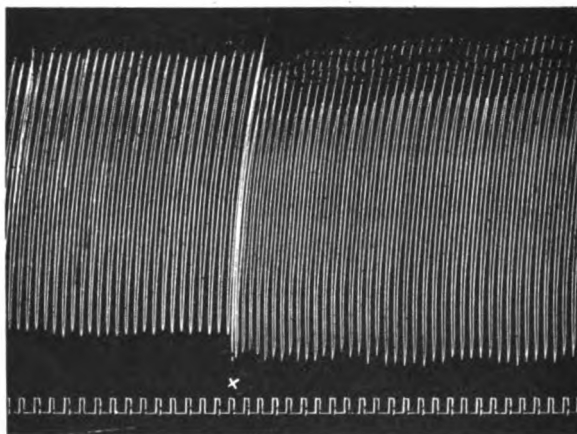
Esperienza X.

Gatto. Cloridrato di codeina gr. uno per cinquemila. Pressione 80. Temperatura 39°. Tempo 1/2 secondo.

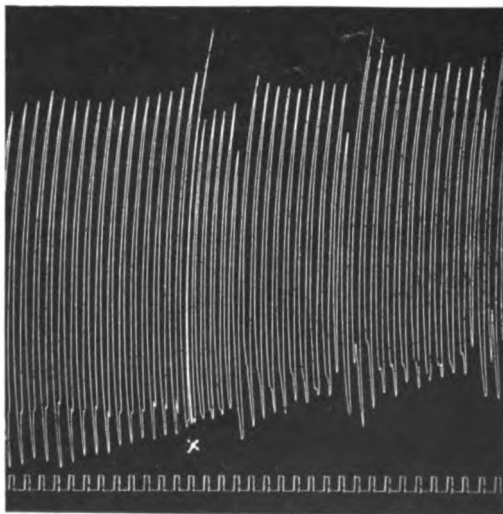
Tempo.	Pulsazioni in 10 secondi.	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni.
17.28	24	50	Soluzione fisiologica.
17.29	—	—	Codeina
17.29'20"	28	45	
17.30	34	35	
17.32	34	25	
17.38	32	20	
17.40	30	20	
17.42	28	20	
17.44	30	15	
17.46	30	10	
17.50	—	—	Pulsazioni irregolari.
17.55	—	—	Pulsazioni irregolari e piccole.
17.59	—	—	Cuore fermo. Soluzione fisiologica.
18	—	—	Il cuore fa piccolissime pulsazioni
18.5	—	—	Eccitaz. meccanica. Le pulsaz. si fanno un pochino più grandi, ma dopo 1 minuto il cuore si ferma definitivamente.

18.10 Si sospende l'esperienza.

Come risulta chiaro dalle esperienze sopra riportate, la codeina esercita sul cuore un'azione analoga, ma più potente di quella della morfina, perchè produce gli effetti di questa in un tempo più breve e con dosi minori. La fase di eccitazione, notata per la morfina, è per la codeina



Tracc. 1. Cuore di coniglio. In x passa il veleno : leggera azione eccitante.

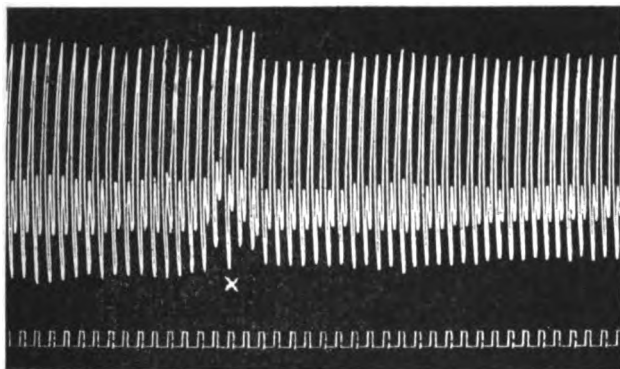


Tracc. 2. Cuore di gatto. In x passa il veleno; manca l'azione eccitante; la frequenza delle pulsazioni è aumentata.

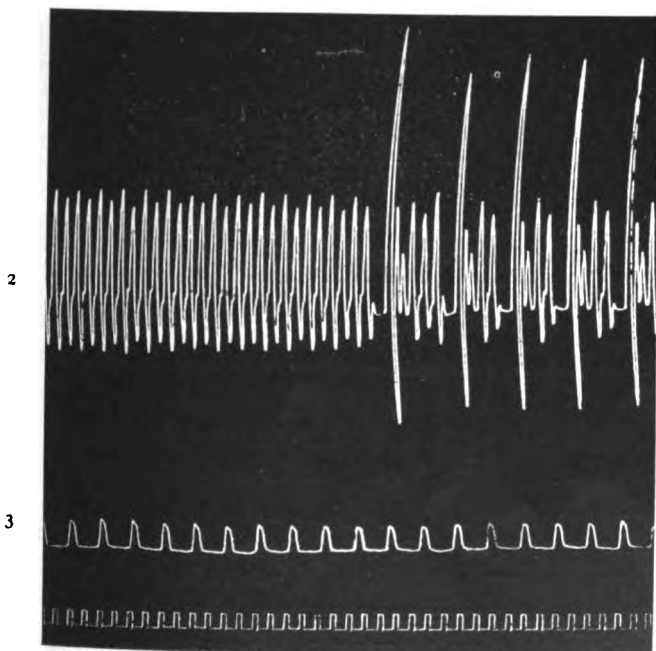
Fig. IX. — Azione della codeina in soluzione 1 : 5000.

appena accennata e passeggera nel coniglio, manca del tutto nel gatto, come risulta dai tracciati della fig. IX appartenenti alle Esp. IX e X, mentre l'azione deprimente è di gran lunga più energica : si verifica molto

più presto la diminuzione del numero delle sistoli, ad $1/2-1/3$ del normale, la riduzione dell'ampiezza delle stesse e l'arresto del cuore, preceduto sempre da un periodo di funzionamento molto irregolare. Nella fig. X,



Tracc. 1. Normale. In x passa il veleno.

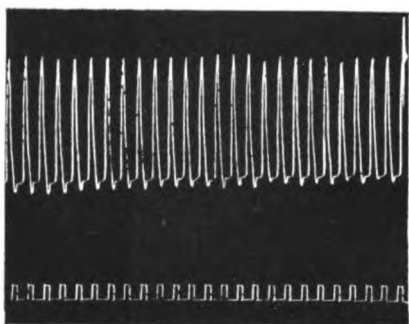


Tracc. 2. Un minuto dopo il precedente. — Tracc. 3. Quattro minuti dopo.

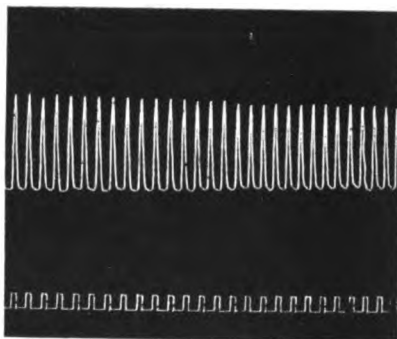
Fig. X. — Azione della codeina sul cuore di coniglio (soluzione 1/200).

dell'Esp. VIII, vengono riportati i tracciati di un cuore di coniglio funzionante sotto l'influenza di una soluzione di clorid. di codeina all'1 : 2000

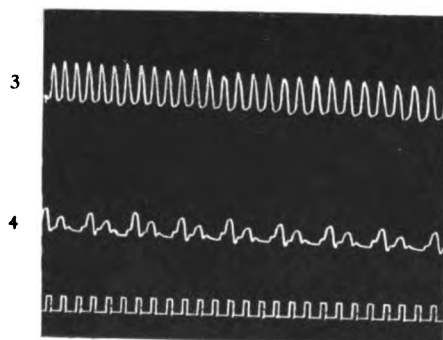
arrestatosi dopo 9 minuti e nella fig. XI dell'Esp. VII quelli di un cuore di coniglio sotto l'azione della codeina in soluzione 1 : 1000 fermatosi dopo 5 minuti.



Tracc. 1. Normale.



Tracc. 2. Scritto dopo 30 secondi.



Tracc. 3. Scritto dopo 2 minuti primi. — Tracc. 4. Scritto dopo 5 minuti primi.

Fig. XI. — Azione della codeina sul cuore di coniglio. (Sol. 1 : 1000).

La frequenza del polso di regola nel coniglio sempre fortemente diminuita, s'è vista nel gatto per le piccole dosi accresciuta (Vedi fig. IX, tracciato 2 Esp. X).

La codeina molto più energicamente della morfina deprime l'eccitabilità del muscolo cardiaco, difatti il cuore arrestato dalla codeina difficilmente ripiglia a funzionare sia per il passaggio della soluzione fisiologica, sia per lo stimolo portato nel suo interno dall'aumento della pressione del liquido circolante, sia per l'eccitazione meccanica. Se però l'azione non è stata molto forte, com'è il caso delle piccole dosi, nè molto protratta si ha un ritorno alla funzione.

Questo fatto ci fa pensare che non bisogna cercare esclusivamente nella fibra muscolare il meccanismo di azione della codeina sul cuore, ma anche sui centri nervosi intracardiaci. Venendo esclusi i gangli inibitori

perchè la codeina, al pari della morfina, esercita la sua azione sul cuore malgrado la presenza dell'atropina, ci resta ad ammettere che essa agisce sia sui gangli automotori sia sul miocardio.

Dionina.

L'azione della dionina sul cuore non è stata, che io sappia, oggetto di studi speciali; solo MAYOR (1) ha trovato che essa abbassa la pressione e diminuisce il numero dei battiti, in modo più accentuato che la codeina. Sul cuore isolato di mammifero si sono avuti i seguenti risultati :

(1) L. c.

Esperienza XI.

Coniglio di gr. 1450. Dionina (cloridrato di etilmorfina) gr. uno per mille. Pressione del liquido circolante 80. Temp. 38°. Tempo 1/2 secondo.

Tempo.	Pulsazioni in 10 secondi.	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni.
10.40	40	16	Soluzione fisiologica.
10.42	—	—	Soluzione con dionina.
10.42'10"	36	15	
10.42'20"	—	—	Le pulsazioni si sono fatte sempre più piccole, poi irregolari, finchè il cuore s'è fermato dopo 20 secondi.
10.44	—	—	Soluzione fisiologica.
10.45	}	—	Il cuore fa pulsaz. piccole, poi più grandi ed irregolari, ha in seguito un periodo fortissimo di eccitazione della durata di 45 secondi e poi si rimette completamente
10.46		—	
10.47	30	25	
10.50	25	20	
10.52	—	—	Dionina.
10.53	—	—	Il cuore ha seguitato a funzionare regolarmente per 10 secondi, poi ha fatto pulsazioni sempre più piccole e più lente, riunite a gruppi di 2 a 2 e si è arrestato dopo 40 secondi.
10.54	—	—	Di nuovo soluzione fisiologica.
10.56	22	15	Prima pulsazioni piccole ed irregolari, poi periodo di eccitamento al quale è seguita funzione regolare del cuore.
10.57	20	15	
10.58	—	—	Dionina.
10.59	—	—	Pulsazioni lente ed irregolari ed arresto del cuore dopo 15 secondi.
11	—	—	Soluzione fisiologica.
11.2	—	—	Periodo di eccitamento e poi pulsazioni regolari.
11.3	20	10	

11.5 Si sospende l'esperienza.

Esperienza XII.

Gatto. Dionina gr. uno per mille. Pressione 100. Temperatura 38°. Tempo 1/2 secondo.

Tempo.	Pulsazioni in 10 secondi.	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni.
16 55	55	15	Soluzione fisiologica.
16.57	—	—	Dionina.
16 57'10"	—	—	Il cuore ha fatto poche pulsazioni regolari, poi irregolari e sempre più piccole e s'è fermato dopo 10 secondi.
16 58	—	—	Soluzione fisiologica.
16 59	—	—	Il cuore ha fatto pulsazioni sempre più ampie e regolari fino a rimettersi completamente.
17	55	15	
17.2	55	15	
17.5	—	—	Dionina.
17.6	—	—	Stesso fatto come sopra. Il cuore s'è fermato dopo 16 secondi.
17.7	—	—	Soluzione fisiologica e cuore ripiglia a funzionare e mano mano si rimette.
17.9	15	15	

Si sospende l'esperienza.

Esperienza XIII.

Coniglio di gr. 720. Dionina gr. uno per duemila. Pressione 90. Temp. 38°. Tempo 1/2 secondo.

Tempo.	Pulsazioni in 10 secondi.	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni.
11	54	15	Soluzione fisiologica.
11.5	—	—	Dionina.
11.6	50	10	Tracciato con molte intermittenze.
11.7	50	5	
11.8	40	5	
11.10	40	3	
11.13	—	—	Pulsazioni piccole ed irregolari.
11.15	—	—	Cuore fermo.
11.16	—	—	Soluzione fisiologica.
11.17	—	—	Pulsazioni molto irregolari
11.18	—	—	Periodo di eccitamento del cuore della durata di 15 secondi.
11.20	42	10	
11.25	40	10	
11.30	40	10	
11.32	—	—	Dionina.
11.33	30	5	
11.34	—	—	Pulsazioni molto irregolari, intermittenze, sistoli abortite.
11.38	—	—	Cuore fermo.
11.39	—	—	Soluzione fisiologica.
11.40	—	—	Periodo di eccitamento del cuore come sopra della durata di 10 secondi.
11.42	38	10	
11.45	39	10	

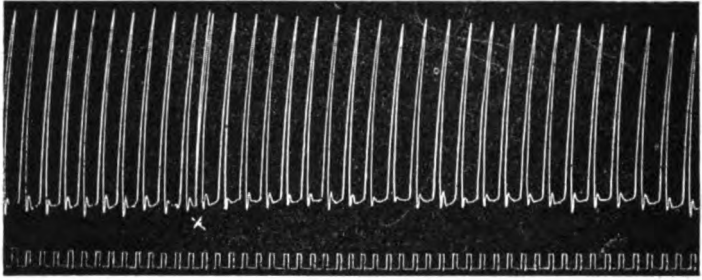
11.48 Si sospende l'esperienza.

Esperienza XIV.

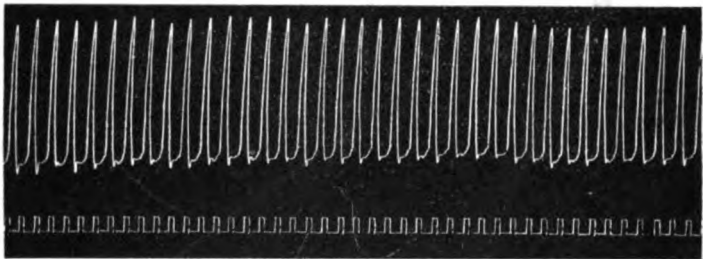
Coniglio di gr. 1150. Dionina gr. uno per cinquemila. Press. 80. Temp. 39°. Tempo 1/2 secondo.

Tempo.	Pulsazioni in 10 secondi.	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni.
11 5	15	28	Soluzione fisiologica
11 7	—	—	Dionina.
11.8	13	22	
11.9	13	20	
11.10	15	20	
11.12	15	20	
11.15	16	10	
11.17	16	8	
11 20	17	8	
11.25	17	5	
11 28	—	—	Soluzione fisiologica. Le pulsazioni si fanno più ampie.
11.30	17	10	
11.32	17	12	
11 34	17	20	
11 35	—	—	Dionina.
11 36	15	15	Le pulsazioni diventano meno ampie e meno frequenti.
11.38	12	10	
11.40	10	5	
11 45	8	3	
11.51	—	—	Cuore fermo.
11 52	—	—	Soluzione fisiologica.
12	—	—	Cuore fermo.
12.1	—	—	Aumento P. a 120.
12.2	8	3	
12.5	10	15	
12.10	—	—	Il cuore si è a poco a poco esaurito e s'è fermato.
12.11	—	—	Eccitazione meccanica.
12.12	8	14	
12.15	12	15	

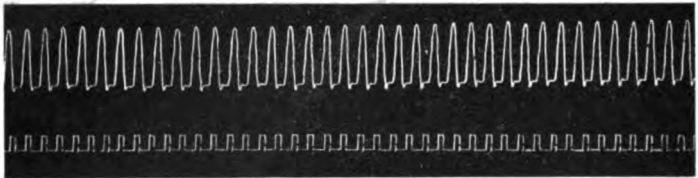
Si sospende l'esperienza.



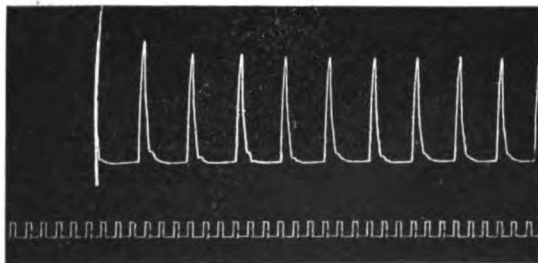
Tracc. 1. Normale, poi in x passa il veleno.



Tracc. 2. Preso dopo 5 minuti.



Tracc. 3. Preso dopo 10 minuti.



Tracc. 4. Cuore arrestato, poi rimesso in funzione per eccitazione meccanica del miocardio.

Fig. XII. — Azione della dionina in soluzione 1 : 5000 sul cuore di coniglio.

La dionina (etilmorfinina) come omologo superiore della codeina (metilmorfina) ha un' azione sul cuore analoga ma più energica di quest'ultima, conformemente a quanto lasciava supporre la presenza in essa del gruppo etile, il quale in tutti i composti in cui entra conferisce un' azione più forte del metile. In vero questo fatto non è da tutti ammesso, ritenendo alcuni, DUJARDIN-BEAUMETZ e AUDIGE (1), che i preparati etilici agiscano più lievemente dei corrispondenti metilici, ma JOFFROY et SERVEAUX (2) si sono levati giustamente contro questa asserzione, dimostrando che l'alcool metilico è meno tossico dell'etilico. Agli stessi risultati sono venuti PICAUD (3) dopo esperienze fisiologiche eseguite sopra pesci, rettili e uccelli, e TSUKAMOTO (4) sperimentando sugli esseri inferiori (microbi, alghe, fanerogame, infusori, crostacei e vertebrati inferiori).

Come la codeina esplica la dionina la sua azione sul cuore riducendone il numero e l'ampiezza delle contrazioni; solo in modo più energico ed in un tempo più breve, e come questa, ed a differenza della morfina, ha un periodo iniziale di eccitamento fugace e visibile solo e non sempre colle dosi piccole.

Nella fig. XII, appartenente all'Esp. XIV, si vede ben netta la progressiva riduzione dell'ampiezza delle sistoli di un cuore di coniglio per l'azione della dionina in soluzione 1 : 5000.

Si allontana però dalla codeina e si avvicina alla morfina per il fatto importantissimo che essa non attacca sensibilmente l'eccitabilità del muscolo cardiaco, difatti il cuore arrestato dalla dionina ricomincia a funzionare, al pari di quello fermato dalla morfina, col passaggio della soluzione fisiologica o, quando l'azione è stata protratta, per l'eccitazione *endo- od esocardica* (fig. XII, Tracciato 5).

È caratteristico che il cuore di coniglio fermato dalla dionina, quando ricomincia a funzionare per il passaggio del liquido fisiologico, ha un periodo di eccitazione fortissima, nel quale fa delle pulsazioni frequentissime e poi si rimette completamente funzionando come prima del passaggio del veleno.

Lo stesso fenomeno non ho osservato nel cuore di gatto.

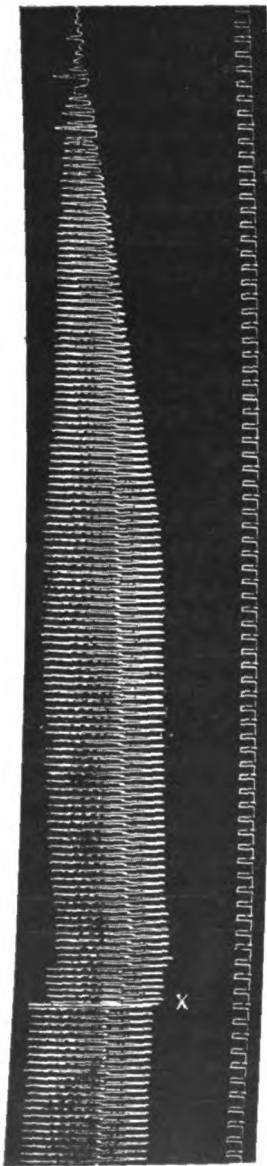
La fig. XIII mostra il comportamento di un cuore di coniglio (Esp. XI) fino all'arresto, nel Tracc. 1; e nel Tracc. 2 il periodo di eccitazione che precede il ritorno alla regolare funzione del cuore; la fig. XIV

(1) Comptes rendus, vol. 83, p. 80, 1875.

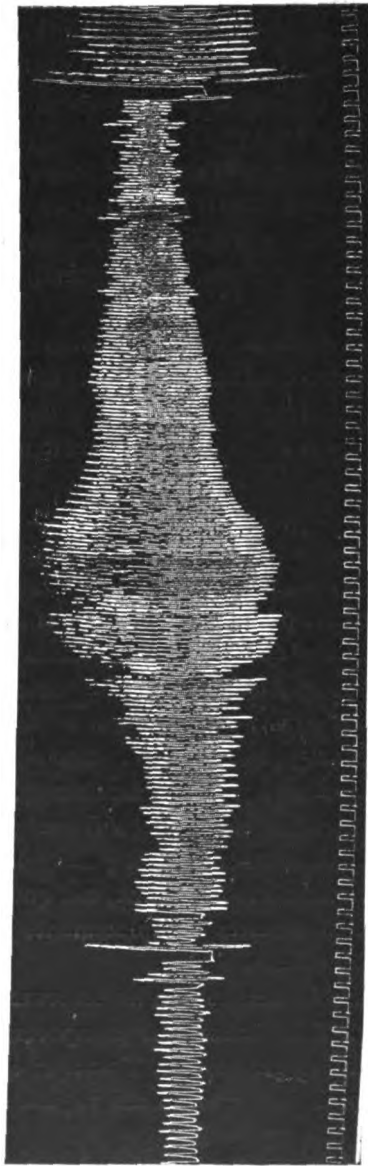
(2) JOFFROY et SERVEAUX : *Mensuration de la toxicité vraie de l'alcool méthylique etc.* Arch. de méd. exp. T. VIII, 1896, p. 472. — Idem : *Mensuration de la toxicité vraie de l'alcool éthilique.* Ibidem T. IX, 1897, p. 682.

(3) Comptes rendus de l'Acad. des Sciences, Paris, 1897.

(4) Viertelj. d. Nahr. 1896.

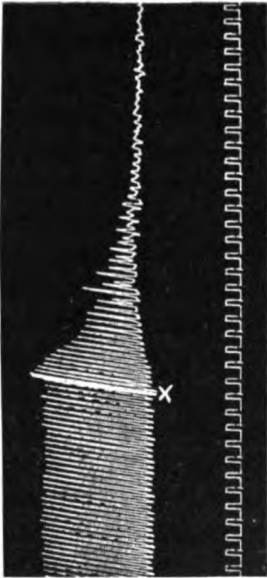


Tracc. 1. Arresto del cuore di coniglio per opera della dionina in soluzione 1/100 dopo 20 secondi.

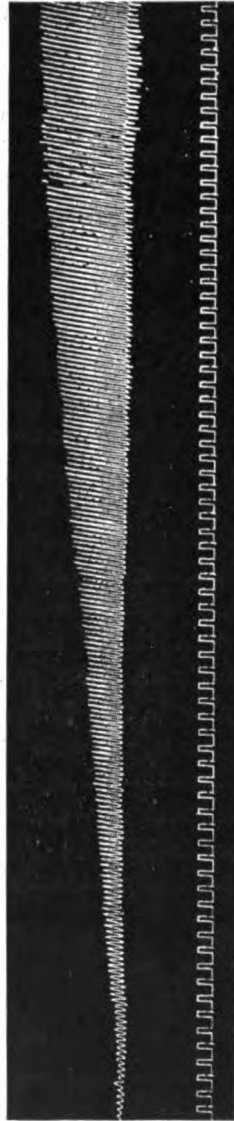


Tracc. 2. Periodo fortissimo di eccitazione, della durata di 45 secondi, dello stesso cuore, un minuto dopo il passaggio della soluzione fisiologica e prima di rimettersi a funzionare regolarmente.

Fig. XIII.



Tracc. 1. Arresto del cuore di gatto dopo 10 secondi per atropina in soluzione 1 ‰. In X passa il veleno.



Tracc. 2. Stesso cuore che ripiglia a funzionare per il passaggio della soluzione fisiologica.

Fig. XIV.

quello di un cuore di gatto (Esp. XII) per la stessa dose di dionina ed il modo come ripiglia a funzionare per il passaggio della soluzione fisiologica.

Questo fatto che il muscolo cardiaco non viene sensibilmente influenzato fa sì che la dionina, pure avendo sul cuore un'azione più energica della codeina, si rende meno pericolosa di questa, il che per la terapeutica è di non lieve importanza.

Quanto al meccanismo di azione, restando esclusi per la dionina al pari che per la morfina e la codeina i gangli inibitori perchè agisce sul cuore isolato malgrado l'atropina, bisogna ammettere che l'azione si esplica deprimendo e paralizzando i centri automotori del cuore e secondariamente la fibra muscolare.

Peronina.

Degli eteri aromatici della morfina, soltanto la benzilmorfina sotto forma di cloridrato e col nome di peronina è stata consigliata in pratica. VON MERING, che per primo ne ha segnalato le proprietà narcotiche, l'ha raccomandata come un buon succedaneo della morfina, della quale sarebbe più efficace e meno dannosa. In seguito molti altri autori (SCHROEDER, NOVAK, MUNCK, EBERSON, STAMPFL, MELTZER etc.) l'hanno consigliata come ottimo rimedio sedativo e come ipnotico in diverse affezioni e BUFALINI (1) come anestetico locale. Gli entusiasmi per l'uso pratico di questo derivato della morfina si sono calmati mano mano che venne studiata e conosciuta la sua azione fisiologica, specialmente rispetto all'apparecchio cardio-vascolare. Già PIERART (2) aveva osservato che la peronina a piccole dosi produce un abbassamento assai brusco della pressione per azione diretta del veleno sul cuore; IMPENS (3), MAYOR (4) ed altri hanno insistito nel richiamare l'attenzione sull'azione fortemente deprimente di questo nuovo rimedio sull'organo centrale della circolazione.

Sul cuore isolato, nè di animale a sangue freddo, nè di animale a sangue caldo, è stata ancora cimentata la peronina.

(1) BUFALINI: *La peronina, nuovo anestetico locale*. Settimana medica, Anno LIII, N. 27.

(2) A. PIERART: *Quelques expériences sur l'action physiologique de la peronine*. Annales de la Société royale des sciences médicales et naturelles de Bruxelles, 1899, fasc. 2.

(3) L. c.

(4) L. c.

Esperienza XV.

Coniglio di gr. 980. Peronina (cloridrato di benzilmorfina) gr. uno per duemila. Press. del liquido circolante 100 mm. Hg. Temp. 38°. T. 1/2 secondo.

Tempo.	Pulsazioni in 10 secondi.	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni.
10.10	22	20	Soluzione fisiologica.
10.12	—	—	Soluzione con peronina. Il cuore fa appena poche pulsazioni e si ferma scrivendo una linea fortemente ascendente.
10.12'30"	—	—	Soluzione fisiologica.
10.14	—	—	Cuore fermo. Si aumenta la P. a 160.
10.16	—	—	Cuore fermo. Si eccita meccanicamente il miocardio.
10.18	—	—	Cuore fermo.

10.20 Si sospende l'esperienza.

Esperienza XVI.

Coniglio di gr. 1100. Peronina gr. uno per tremila. Pressione 120. Temp. 39°. T. 1/2 secondo.

11.20	20	15	Soluzione fisiologica.
11.21	—	—	Peronina.
11.21'20"	—	—	Il cuore fa pulsazioni sempre più meno ampie e si ferma dopo 20" scrivendo una linea ascendente.
11.22	—	—	Soluzione fisiologica.
11.27	—	—	Cuore fermo. Si aumenta la P. a 160 mm.
11.30	—	—	Cuore fermo. Si eccita meccanicamente il muscolo.
11.35	—	—	Cuore fermo.

Si sospende l'esperienza.

Esperienza XVII.

Coniglio di gr. 780. Peronina gr. uno per cinquemila. Pressione 80. Temp. 38°. Tempo 1/2 secondo.

Tempo.	Pulsazioni in 10 secondi.	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni.
9.54	28	10	Soluzione fisiologica.
9.55	—	—	Peronina.
9.55'28"	—	—	Il cuore fa pulsazioni sempre più meno ampie e più rare e si ferma dopo 28".
9.56	—	—	Soluzione fisiologica.
9.59	—	—	Cuore sempre fermo. Si aumenta la P. a 140.
10.3	—	—	Cuore fermo.
10.4	—	—	Si eccita meccanicamente il miocardio.
10.9	—	—	Il cuore ha fatto contrazioni piccolissime e rare e s'è fermato di nuovo dopo 5 minuti.

Si sospende l'esperienza.

Esperienza XVIII.

Gatto. Peronina gr. uno per cinquemila. Pressione 120. Temp. 38°. Tempo 1/2 secondo.

10.35	18	20	Soluzione fisiologica.
10.36	—	—	Peronina.
10.36'5"	—	—	Il cuore fa pulsazioni molto ampie e disordinate e si arresta dopo 5 secondi.
10.36'30"	—	—	Soluzione fisiologica.
10.40	12	5	Il cuore pulsa irregolarmente.
10.45	—	—	Dopo un periodo di pulsazioni piccolissime ed irregolari il cuore s'è fermato.
10.46	—	—	Aumento P. a 160.
10.48	—	—	Cuore fermo. Eccitazione meccanica del miocardio.
10.50	—	—	Cuore fermo.

Si sospende l'esperienza.

Esperienza XIX.

Coniglio di gr. 800. Peronina gr. uno per diecimila. Pressione 100.
Temp. 38°. T. 1/2 secondo.

Tempo.	Pulsazioni in 10 secondi	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni.
9.14	20	20	Soluzione fisiologica.
9.15	—	—	Peronina.
9.16	18	15	
9.17	16	10	Intermittenze.
9.18	16	5	Contrazioni riunite a gruppi di 2 a 2.
9.19	—	—	Contrazioni piccolissime e poi arresto del cuore
9.19/10''	—	—	Soluzione fisiologica.
9.22	—	—	Cuore ancora fermo. Si aumenta le P. a 140.
9.23	14	3	
9.24	14	3	
9.25	—	—	Contrazioni piccolissime.
9.26	—	—	Eccitazione meccanica.
9.27	16	5	
9.28	12	3	
9.30	—	—	Arresto del cuore.

Si sospende l'esperienza.

Esperienza XX.

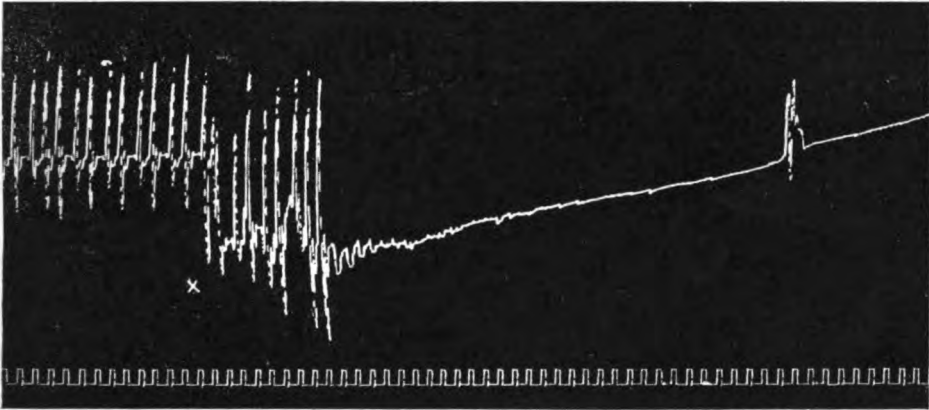
Coniglio di gr. 810. Peronina gr. uno per ventimila. Pressione 100.
Temp. 38°. T. 1/2 secondo.

Tempo.	Pulsazioni in 10 secondi.	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni.
18 10	18	20	Soluzione fisiologica.
18 11	—	—	Peronina.
18 11"20'	18	16	
18 12	16	10	
18 13	8	5	Pulsazioni irregolari riunite a gruppi di 2 a 2.
18 14	8	5	Fra i gruppi sistoli abortite.
18 15	5	3	Pulsazioni irregolari.
18 16	3	3	
18 18	3	3	
18 20	—	—	Cuore fermo.
18 20'20"	—	—	Soluzione fisiologica.
18 22	—	—	Cuore fermo Aumento P. a 140.
18 23	—	—	Cuore fermo. Eccitazione meccanica.
18 25	—	—	Il cuore ha fatto alcune piccolissime contrazioni e s'è fermato di nuovo.

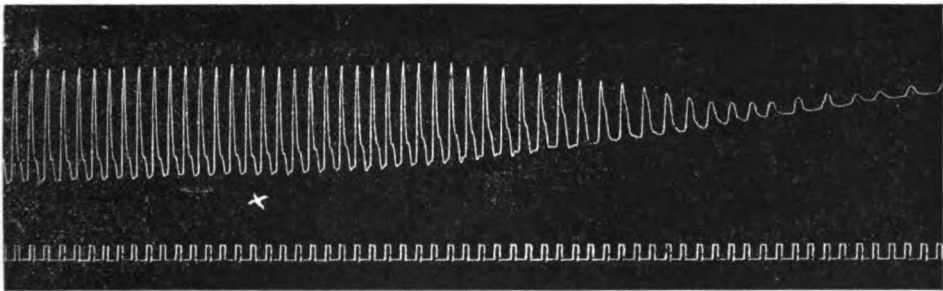
Si sospende l'esperienza.

Basta dare un'occhiata ai tracciati ed ai protocolli delle esperienze riportate, per vedere quanto energica è l'azione della peronina sul cuore; essa si palesa come un potente veleno di quest'organo.

Bastano piccolissime dosi, uno per ventimila, per arrestare il cuore in 9 minuti. Dosi un poco più alte l'arrestano dopo pochi secondi, nel gatto prima che nel coniglio, in forte sistole : la penna scrive sul cilindro una linea ascendente. La fig. XV mostra nel tracciato 1 l'arresto di un



Tracc. 1. Arresto del cuore di coniglio per peronina in sol. 1 : 2000. In x passa il veleno.



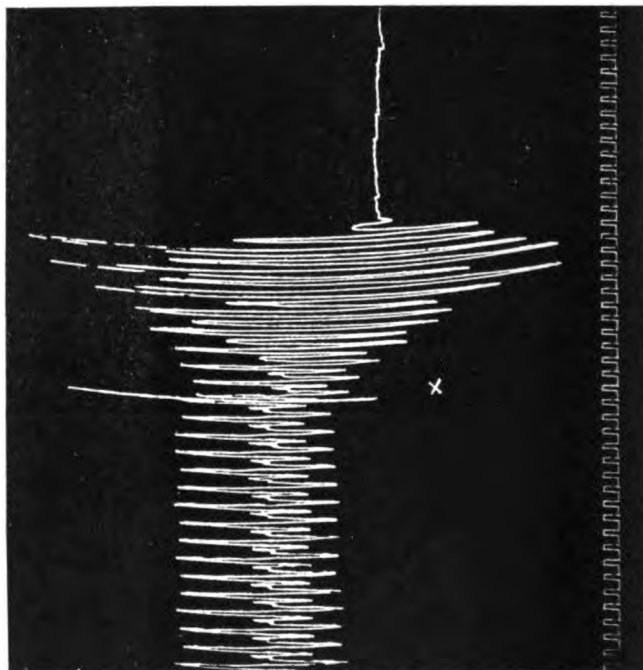
Tracc. 2. Arresto del cuore di coniglio per peronina in sol. 1 : 3000. In x passa il veleno.

Fig. XV.

cuore di coniglio (Esp. XV) quasi istantaneo e la linea ascendente caratteristica per soluzione uno per duemila di peronina, e nel tracciato 2 quello di un altro cuore di coniglio (Esp. XVI) dopo 20 secondi per dose uno per tremila. Si vede il cuore fare in linea ascendente pulsazioni sempre più rare e meno ampie fino all'arresto. Nella fig. XVI si vede l'influenza della peronina in soluzione uno per cinquemila sul cuore di coniglio (Esp. XVII), che si arresta dopo 28 secondi, e sul cuore di gatto (Esp. XVIII), che si ferma in 5 secondi.



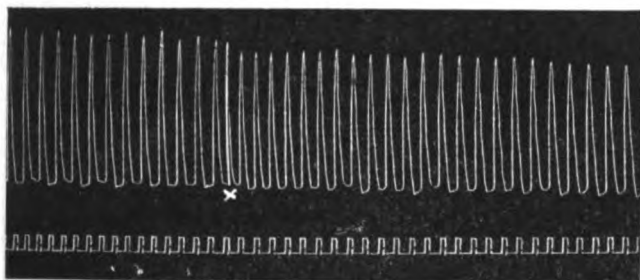
Tracc. 1. Arresto del cuore di coniglio per peronina in soluzione 1 : 5000. In X comincia il passaggio del veleno (Grand. natur.).



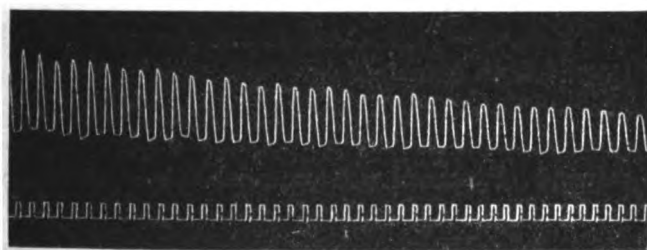
Tracc. 2. Arresto del cuore di gatto per la stessa dose. In X comincia il passaggio del veleno (Grand. natur.).

FIG. XVI

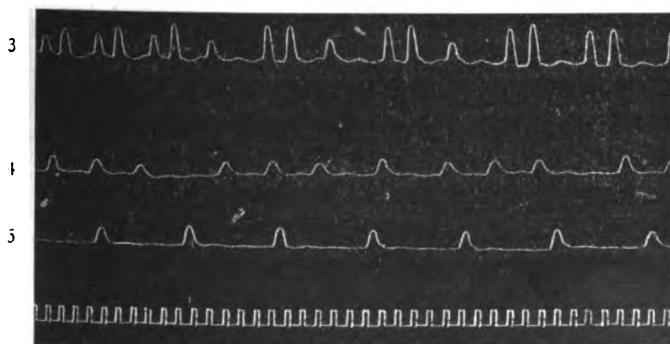
L'arresto del cuore da peronina è definitivo; il cuore non ripiglia più a funzionare nè col passaggio della soluzione fisiologica, nè coll'aumento della pressione, nè coll'eccitazione meccanica. Solo se l'azione è stata di breve durata e di dos molto lievi, può esso fare ancora delle pulsa-



1. Normale In \times passaggio del veleno



2 Tracciato preso dopo 20 secondi.



3. Tracciato preso dopo 1 minuto. — 4. Tracciato preso dopo 2 minuti. — 5. Tracciato preso dopo 5 minuti.

Fig. XVII. Funzione di un cuore di coniglio sotto l'influenza della peronina in solz. 1 : 20000.

zioni piccole per qualche minuto, ma finisce coll'arrestarsi di nuovo, definitivamente. Ciò indica che il muscolo cardiaco, che pure è così profondamente attaccato dalla peronina, non è il solo responsabile dell'arresto del cuore : prima di esso anche i gangli eccitomotori vengono paralizzati dalla peronina.

Le variazioni di ritmo sono per la peronina analoghe a quelle delle altre codeine : diminuzione del numero, dell'energia ed irregolarità delle pulsazioni. La fig. XVII, appartenente all'Esp. XX, dà un'idea di tali variazioni.

La peronina differisce per la sua costituzione chimica dalle altre codeine soltanto per il gruppo aromatico, il benzile, che possiede al posto del metile, dell'etile etc. : alla sua entrata nella molecola bisogna quindi ascrivere questa enorme differenza nell'intensità di azione. Sarebbe interessante vedere se, come si lascia facilmente supporre, l'entrata di altri radicali aromatici al posto del benzile, mantenga quest'azione così tossica sul cuore.

Eroina.

L'eroina, già nota come gli altri derivati acetilici della morfina fin dal 1874 per opera di WRIGHT e più tardi di STOCKMANN e DOTT, è stata introdotta in pratica dopo le ricerche di DRESER come un ottimo sedativo della respirazione da preferire alla morfina. Dopo, un gran numero di autori ne hanno studiato l'azione farmacodinamica e le diverse applicazioni terapeutiche. Anche l'azione sull'apparato cardio-vascolare è stata indagata da diversi, PAULESCO e GÉRAUDEL, DRESER, GUINARD e suoi allievi, WINTERNITZ, MAYOR, etc.

DRESER ha fatto ricerche comparative colla codeina sul coniglio al chimografo e sul cuore di rana all'apparecchio di WILLIAM, ed ha trovato aumento della pressione sanguigna e quasi immutato il polso in primo tempo, diminuzione della pressione e rallentamento del polso in secondo tempo, venendo alla conclusione che l'azione sul cuore dell'eroina è quasi nulla a piccole dosi, certamente non più energica di quella della codeina per dosi un pochino più forti. Alle stesse conclusioni è venuto IMPENS.

Per STOCKMANN e DOTT e per WINTERNITZ l'eroina è invece un veleno del cuore e del respiro molto più energico della morfina.

Secondo GUINARD ed i suoi allievi SAINT-MARTIN e GANTIN l'azione dell'eroina sul cuore e la circolazione differisce di poco da quella della morfina, le contrazioni cardiache sono rinforzate e rallentate, la tensione arteriosa abbassata. Qualche volta l'abbassamento della pressione vascolare è preceduta da una ipertensione leggera e fugace o da grandi oscillazioni della curva manometrica. Solo nel cavallo hanno osservato ipertensione ed aumento del numero dei battiti al principio dell'azione.

Data questa discordanza di risultati, per ben chiarire l'azione di questo derivato importante della morfina sul cuore, esperienze sul cuore isolato di mammifero si rendevano interessanti. Eccone i risultati :

Esperienza XXI.

Coniglio di gr. 1200. Cloridrato di eroina gr. uno per mille. Pressione 100.
Temp. 37°. T. 1/2 secondo.

Tempo.	Pulsazioni n 10 secondi.	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni.
9 54	20	8	Soluzione fisiologica.
9 55	—	—	Eroina.
9 55'15'	—	—	Il cuore ha funzionato regolarmente e s'è fermato dopo 15 secondi.
9.56	—	—	Soluzione fisiologica.
9.58	-	—	Pulsazioni piccole ed irregolari
10	30	5	Pulsazioni regolari.
10.5	30	5	

Si sospende l'esperienza.

Esperienza XXII.

Coniglio di gr. 620. Cloridrato di eroina gr. uno per duemila. Pressione 100.
Temp. 38°, T. 1/2 secondo.

Tempo.	Pulsazioni in 10 secondi.	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni.
11 20	55	30	Soluzione fisiologica.
11 21	—	—	Eroina.
11 21'28"	—	—	Il cuore ha funzionato prima regolarmente, poi irregolarmente, con intermittenze e sistoli abortite e s'è fermato dopo 28"
11 22	—	—	Soluzione fisiologica. Il cuore ripiglia subito a funzionare.
11 23	20	15	
11 28	45	25	
11 30	50	30	
11 31	—	—	Eroina.
11 33	—	—	Le contrazioni si sono fatte più piccole e meno ampie, poi irregolari fino all'arresto del cuore che ha avuto luogo dopo 2 minuti.
11 38	—	—	Dopo 5 minuti che il cuore è fermo si fa ripassare il normale.
11 40	30	20	
11 45	40	25	
11 50	—	—	Eroina.
11.51	—	—	Arresto del cuore in un minuto.
11 56	—	—	Soluzione fisiologica.
12	30	20	

Si sospende l'esperienza.

Esperienza XXIII.

Coniglio di gr. 775. Cloridrato di eroina gr. uno per cinquemila. Pressione 80. Temp. 38°. T. 1/2 secondo.

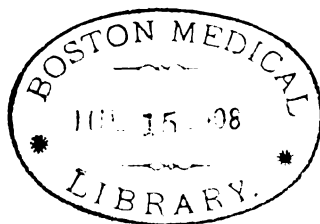
Tempo.	Pulsazioni in 10 secondi.	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni.
10.30	35	50	Soluzione fisiologica.
10.31	—	—	Eroina.
10 30/10'	30	35	
10 32	30	35	
10 35	27	30	
10.40	26	25	
10 45	26	20	
10.50	27	15	
10 55	26	10	
11	24	8	
11 5	24	8	
11 10	23	5	
11 15	7	3	
11 18	4	2	
11 20	—	—	Arresto del cuore.
11.21	—	—	Soluzione fisiologica.
11 40	—	—	Il cuore ha fatto pulsazioni piccole ed irregolari e s'è fermato di nuovo dopo 10 minuti.
11 45	—	—	Eccitazione meccanica.
11 46	15	5	
11.48	20	8	
11 50	16	8	

12 Si sospende l'esperienza.

Esperienza XXIV.

Gatto. Cloridrato di eroina gr. uno per cinquemila. Pressione 120.
Temp. 38°. T. 1/2 secondo.

Tempo.	Pulsazioni in 10 secondi.	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni.
17.15	30	35	Soluzione fisiologica.
17.16	—	—	Eroina.
17.16'30"	26	25	Appena passa il veleno le contrazioni diventano meno ampie e più rare.
17.17	26	20	
17.18	24	15	
17.21	22	8	
17.24	9	3	
17.28	7	3	
17.32	6	2	
17.33	—	—	Cuore fermo.
17.34	—	—	Soluzione fisiologica.
17.50	—	—	Cuore sempre fermo. Eccitazione meccanica.
17.51	9	5	Pulsazioni intermezze da sistoli abortite.
18	8	4	



Si sospende l'esperienza.

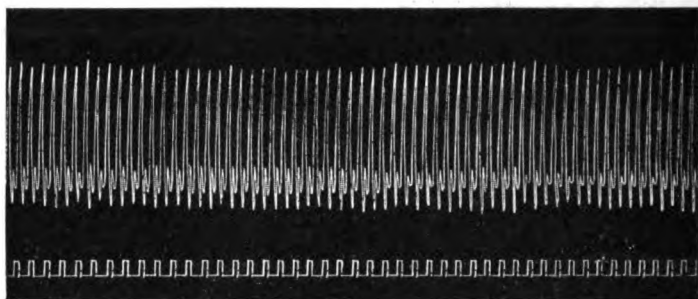
Esperienza XXV.

Coniglio di gr. 800. Cloridrato di eroina gr. uno per diecimila. Pressione 100. Temp. 38°. T. 1/2 secondo.

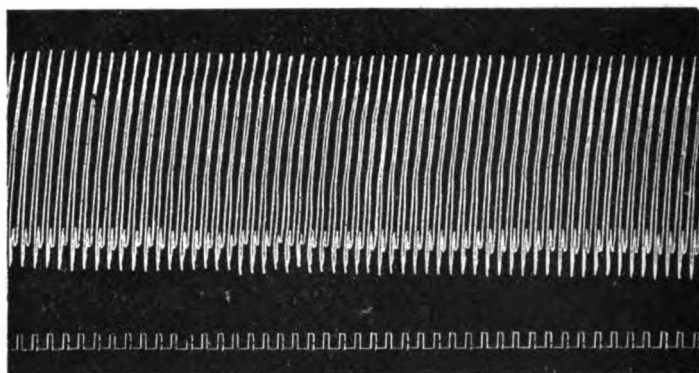
Tempo.	Pulsazioni in 10 secondi.	Ampiezza delle pulsazioni in mm.	Osservazioni.
17.55	28	20	Soluzione fisiologica.
17.56	—	—	Eroina.
17.57	27	20	
17.58	26	25	
17.59	26	30	
18	26	30	
18.5	24	28	
18.10	20	25	
18.15	20	20	
18.20	20	15	Pulsazioni riunite a gruppi di 2 a 2.
18.30	20	10	
18.40	18	8	
18.50	18	5	
19	18	5	
19.5	18	3	
19.10	16	2	
19.12	—	—	Cuore fermo.
19.13	—	—	Soluzione fisiologica.
19.14	6	5	
19.20	10	10	
17.25	12	10	
19.20	14	15	

Si sospende l'esperienza.

L'eroina, al pari dei derivati alchilici della morfina (codeina, dionina), esercita sul cuore un'azione fortemente depressiva. Come questi, ma con più energia ed in un tempo più breve, diminuisce l'ampiezza delle pulsazioni, ne riduce il numero ed arresta il cuore in sistole. A differenza di essi la prima fase dell'azione, l'eccitante, per le piccole dosi (1 : 10000), è ben marcata ma non così energica come quella della morfina. GUINARD



Tracc. 1. Normale.

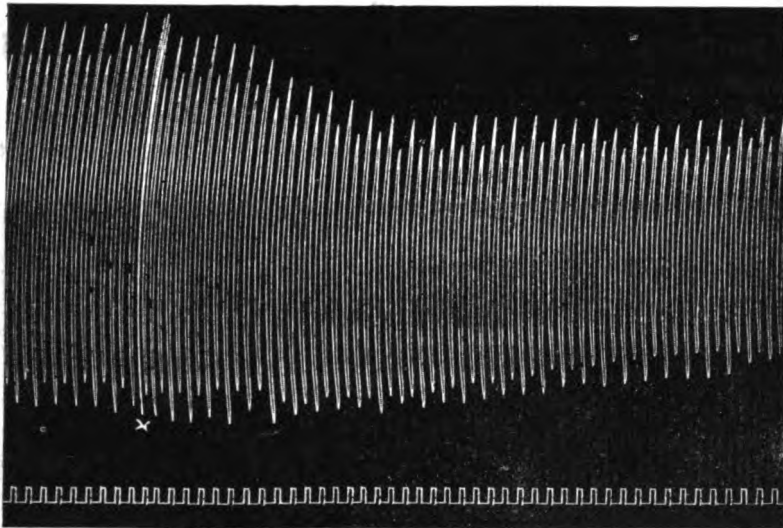


Tracc. 2. Scritto tre minuti dopo il precedente.

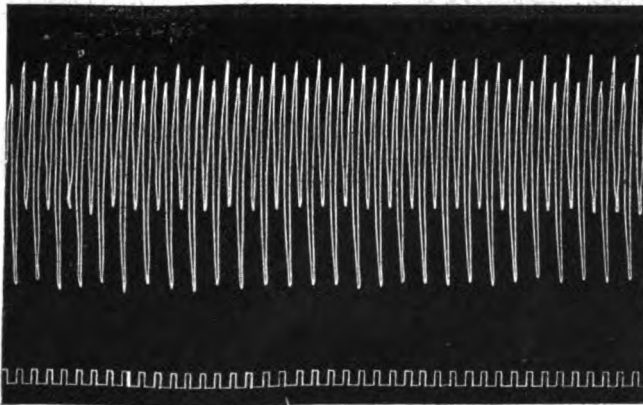
Fig. XVIII. — Azione eccitante leggera dell'eroina in soluzione 1 : 10000 sul cuore di coniglio.

ha osservato nelle sue ricerche sul cuore in sito, che l'ampiezza della curva cardiografica raggiunge un valore doppio ed anche triplo del normale; sul cuore isolato io non ho avuto mai un aumento superiore al terzo del normale.

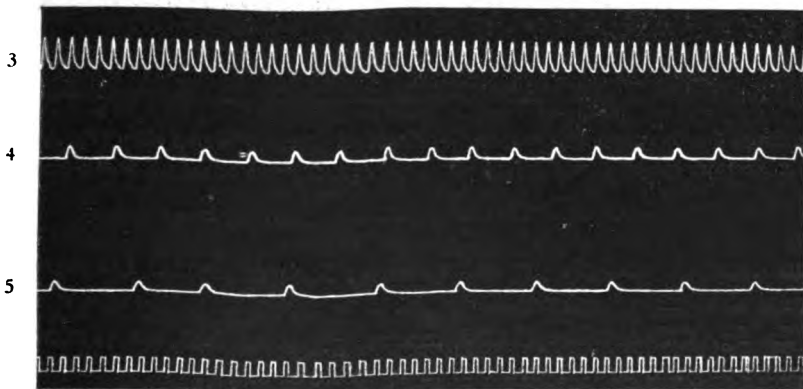
La fig. XVIII mostra appunto questo rinforzo delle sistole di un cuore di coniglio sotto l'influenza dell'eroina in soluzione 1 per 10.000. In seguito le pulsazioni si sono fatte sempre più meno ampie, poi riunite a gruppi di 2 a 2, irregolari ed il cuore s'è fermato dopo 65 minuti.



Tracc. 1. In x comincia il passaggio del veleno.



Tracc. 2. Quattro minuti dopo il precedente tracciato.

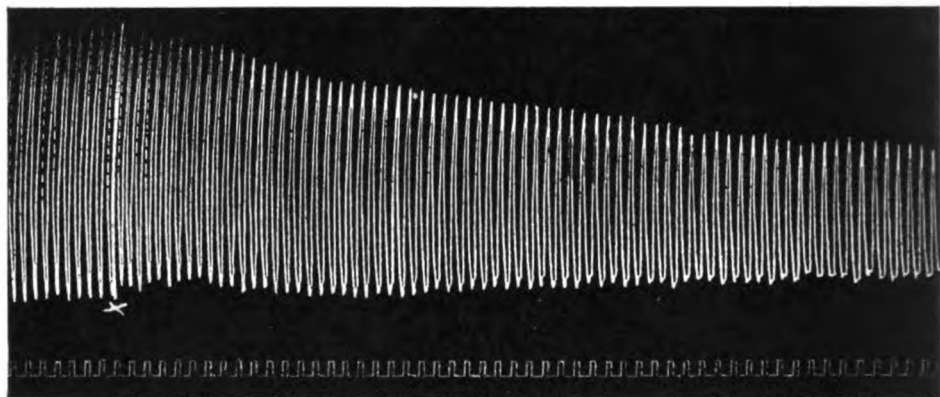


Tracc. 3. Quaranta minuti dopo. — Tracc. 4. Quarantacinque minuti dopo. — Tracc. 5. Quarantotto minuti dopo.

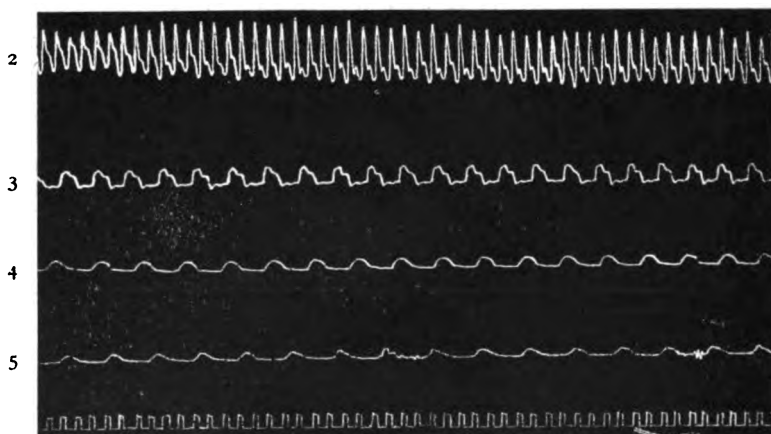
Fig. XIX. — Azione sul cuore di coniglio dell'eroina in soluzione 1 : 5000.
Arch. Int.

Per dosi più forti (da 1 : 5000 in sopra) ha luogo fin da principio affievolimento progressivo dell'energia del cuore fino all'arresto.

Nella fig. XIX, appartenente all'Esp. XXXIII, si vede la riduzione dell'ampiezza e del numero delle pulsazioni e le alterazioni del ritmo



Tracc. 1. Normale, poi in X passa il veleno.



Tracc. 2. Preso 5 minuti dopo il precedente. — Tracc. 3. Preso 8 minuti dopo il precedente. — Tracc. 4. Preso 12 minuti dopo il precedente. — Tracc. 5. Preso 16 minuti dopo il precedente.

Fig. XX. — Azione dell'eroina in soluz. 1 : 5000 sul cuore di gatto.

di un cuore di coniglio per soluzione 1 : 5000 di eroina. L'arresto del cuore si ebbe dopo 50 minuti.

La fig. XX, dell'Esp. XXIV, mostra gli stessi fatti, ma più intensi, sul cuore di gatto che s'è arrestato in 17 minuti.

Il polso, sia nel coniglio che nel gatto, è sempre rallentato dall'eroina in principio leggermente, in seguito così notevolmente da ridursi ad

1/2-1/3 del normale. Nel primo tempo del rallentamento si mantiene ritmico, in seguito diviene aritmico e presenta non di rado intermittenze, aggruppamenti di 2 a 2, qualche sistole abortisce.

L'azione tossica è caratterizzata dall'arresto quasi subitaneo del cuore, in pochi secondi.

La fig. XXI fa vedere l'arresto del cuore di coniglio in 15 secondi per eroina in soluzione 1 : 1000 (tracciato 1, Esp. XXI) e l'arresto in 28 secondi per soluzione 1 : 2000 (tracciato 2, Esp. XXII).

Anche per l'eroina in dosi non molto forti (1 : 5000 ad es.) il cuore mostra fin dal principio dell'azione del veleno la tendenza ad arrestarsi in sistole: la penna difatti scrive in linea ascendente, in modo che dopo 2-3 minuti la curva cardio-grafica trovasi circa 1-2 centim. al di sopra dell'ascissa. Questo fatto non si osserva colle forti dosi ed è appena accennato colle piccole.

Il cuore arrestato dall'eroina, come quello arrestato dalla morfina o dalla dionina, ritorna, per il passaggio della soluzione fisiologica o per uno stimolo endo- od esocardiale (aumento della pressione, eccitazione meccanica del miocardio), facilmente a funzionare e così bene da fare pulsazioni regolari ed ampie come prima del passaggio del veleno.

Se la dose è stata troppo forte e l'azione molto prolungata le contrazioni cardiache sono piccole e lente ed il cuore si esaurisce presto di nuovo. Ciò prova che se la fibra muscolare non è la sola responsabile delle modificazioni che avvengono nel funzionamento cardiaco per l'eroina, avendo luogo quando ancora non è stata sensibilmente attaccata, non rimane esente dall'influenza del veleno in seguito.

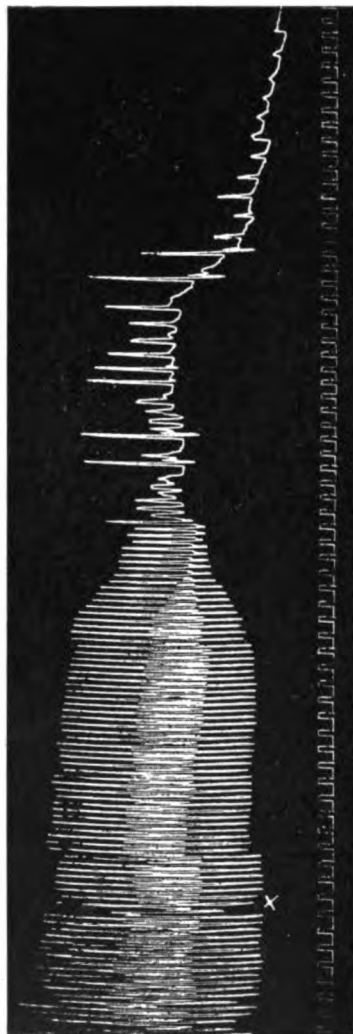
Come esplica l'eroina la sua azione sul cuore?

GUINARD ed i suoi allievi hanno osservato che la vagotomia doppia, praticata prima della somministrazione della sostanza o durante i suoi effetti, modifica molto poco il fenomeno del rinforzamento cardiaco dovuto all'eroina, mentre fa sparire il rallentamento e l'aritmia. Ne deducono di conseguenza che il primo fenomeno, se è legato parzialmente ad azione bulbare, deve prevalentemente dipendere da azione periferica, sia sui gangli automotori, sia sul miocardio: il secondo fenomeno, rallentamento ed aritmia del cuore, pensano sia legato ad azione bulbare. In una esp. però, la L, di uno di essi (il SAINT-MARTIN, l. c. p. 50) risulta evidente dal protocollo riportato il rallentamento cardiaco da eroina, malgrado che i pneumogastrici fossero stati preventivamente tagliati, essendo il polso da 192 sceso a 176 battute.

Le mie ricerche sul cuore isolato e quindi esenti da ogni influenza centrale, avendo condotto agli stessi risultati (rallentamento ed aritmia) ottenuti dalla scuola di GUINARD sul cuore in sito, fanno escludere l'azione bulbare e cercare nel cuore stesso il meccanismo di azione di questo etere



Tracc. 1. Arresto del cuore di coniglio dopo 15' per eroina 1 : 1000. In > passa il veleno.



Tracc. 2. Arresto del cuore di coniglio dopo 28' per eroina 1 : 2000. In X passa il veleno.

Fig. XXI.

acetilico della morfina. Gli apparati inibitori essendo esclusi, oltre che per le mie ricerche, per quelle di GUINARD ed allievi che hanno visto l'eccitazione elettrica dei monconi dei vaghi esercitare la sua azione caratteristica sul cuore avvelenato da eroina, restano i centri automotori ed il miocardio, sui quali appunto è logico pensare l'eroina esercita, al pari della morfina, la sua azione deprimente, paralizzante.

Il rinforzo dell'attività cardiaca, che io non ho mai osservato così intenso come GUINARD, che si ha in primo tempo per le piccole dosi, può trovare la sua spiegazione in una eccitazione primaria degli stessi elementi che in secondo tempo vengono depressi, consona del resto all'azione dell'eroina sui centri nervosi in generale, eccitante in primo, deprimente in secondo tempo. Non resta per questo escluso che un ulteriore rinforzamento dell'attività cardiaca, per spiegare i risultati avuti da GUINARD, possa avere luogo nell'animale integro per influenza bulbare.

Come si vede l'eroina agisce in generale sul cuore allo stesso modo ma più energicamente della morfina, bastando dosi molto più piccole di eroina per avere gli effetti di una data dose di morfina: in altre parole è essa una morfina rinforzata. Questo fatto è in relazione colla maggiore tossicità dell'eroina rispetto alla base dalla quale deriva e trova la spiegazione nella costituzione chimica: l'entrata del gruppo acetilico al posto dell'idrogeno ossidrilico in alcune basi organiche, specialmente nelle alcaloidee, ha fatto osservare HARNACK, come aveva io dimostrato per l'eucaina, conferisce una maggiore tossicità alla base. Questo fatto trova la conferma in queste mie ricerche per quanto riguarda l'azione sul cuore.

IV. Considerazioni generali.

Dai risultati ottenuti si desume chiaramente che tutte queste sostanze esercitano sul cuore un'azione analoga a quella della sostanza fondamentale, della morfina, dalla quale derivano; se ne differenziano per alcune particolarità e per la diversa intensità di azione, in relazione alle modificazioni avvenute nella costituzione della base. L'azione loro dominante è deprimente, riducono il numero delle contrazioni cardiache, ne diminuiscono l'ampiezza ed arrestano il cuore in sistole. Essa si mostra molto più energica nel gatto che nel coniglio. A quest'azione deprimente ne precede, per le piccole dosi, una rinforzante, estrinsecantesi in aumento dell'ampiezza della curva cardiografica, e che è molto energica per la morfina, meno per l'eroina, appena accennata per la codeina e la dionina e che manca completamente per la peronina.

Anche al rallentamento del polso può precedere un'accelerazione fugace dello stesso, più accentuata per la morfina, meno per l'eroina ed

ancor meno e non costante per la codeina e la dionina e che non ho mai osservato per la peronina.

Il cuore arrestato da queste sostanze ripiglia a funzionare per il passaggio della soluzione fisiologica o per uno stimolo endo- od esocardiale facilmente nell'avvelenamento da morfina, da dionina e da eroina, meno facilmente nel caso della codeina, con grande difficoltà e solo per dosi molto piccole nell'avvelenamento da peronina. Questo fatto è in relazione colla maggiore o minore intensità di azione deprimente di questi derivati sulla fibra muscolare cardiaca.

Comune a tutte queste sostanze è pure il meccanismo di azione sul cuore : tutte agiscono deprimendo e paralizzando sui gangli automotori e sul miocardio con maggiore o minore intensità : per alcune di esse si ha nella prima fase di azione delle piccole dosi un'eccitazione degli stessi elementi che più tardi vengono depressi, paralizzati.

Se l'azione di queste sostanze sul cuore è simile qualitativamente, è differente però per intensità : la più energica si mostra la peronina, alla quale seguono, a grande distanza in ordine decrescente, l'eroina, la dionina, la codeina, la morfina. Non facendosi il confronto semplicemente a parità di dose, ma tenendo conto delle dosi utilizzate in pratica, allora, poichè l'eroina esplica la sua azione utile in quantità molto minore delle altre sostanze, l'ordine si cambia nel seguente : peronina, dionina, codeina eroina, morfina. Per la sua azione più energica sul miocardio la codeina può andare prima della dionina.

Mettendo in relazione l'azione sul cuore isolato di queste sostanze colla loro costituzione chimica, vediamo che si possono facilmente seguire i rapporti che esistono fra le sostituzioni dei diversi radicali nella molecola della base, della morfina, dalla quale derivano ed i cambiamenti che ne seguono nell'azione farmacodinamica. Spicca prima di ogni altro la notevole differenza fra i derivati acetilici e gli alchilici e di questi ultimi fra gli eteri appartenenti alla serie delle codeine, nei quali l'idrogeno dell'ossidrile fenolico è stato sostituito da un radicale alcoolico della serie grassa (codeina, dionina) e quelli nei quali la sostituzione ha avuto luogo con un radicale della serie aromatica (peronina). L'entrata del radicale alcoolico della serie grassa nella molecola della morfina conferisce un'azione deprimente sul cuore più spiccata, la codeina difatti deprime il cuore più della morfina e la dionina che possiede un radicale più elevato del metile ancor più della codeina. Ne risulta quindi il principio che mano mano che la sudetta sostituzione si fa con un radicale alcoolico più elevato ne aumenta il potere deprimente sul cuore.

Più energica è l'influenza dell'entrata del radicale aromatico nella molecola della morfina : la peronina risulta difatti un potente veleno del cuore. Questo fatto era da aspettarselo per ragioni puramente teoriche.

essendo nota la velenosità del benzile. Io ho potuto dimostrare nei miei studi sulle eucaïne, quale enorme differenza passa fra la triacetonalcamina ed i suoi derivati per sostituzione dell'atomo dell'idrogeno ossidrilico con un radicale aromatico : la benzoiltriacetonalcamina ad es. è tre volte più tossica della triacetonalcamina.

L'introduzione del gruppo acetilico rinforza l'azione della morfina sul cuore senza modificarla sostanzialmente, allo stesso modo; come ne rinforza quella sul respiro (DRESER, WINTERITZ, etc.) e ne aumenta la tossicità (v. MERING, HARNACK), corrispondentemente al principio teorico che il gruppo acetilico nelle basi organiche alcaloidee rende più energica e più tossica l'azione della base nella quale entra : l'eroina difatti è più tossica della morfina.

V. Conclusioni

I risultati ottenuti si possono compendiare nelle seguenti conclusioni :

1^a La morfina ed i suoi derivati (codeina, dionina, peronina, eroina) agiscono sul cuore isolato di mammifero (coniglio e gatto) in maniera analoga, se ne differenziano per la diversa intensità di azione e per qualche particolarità che trovano il loro riscontro nella costituzione chimica di queste sostanze.

2^a L'azione loro dominante è depressiva sul cuore, diminuiscono il numero delle pulsazioni, ne riducono l'ampiezza ed arrestano il cuore in sistole. Per alcune di esse (morfina, eroina) nella prima fase di azione delle piccole dosi si ha un'eccitazione dell'attività cardiaca, caratterizzata da aumento dell'ampiezza delle pulsazioni fino al doppio del normale e da fugace e leggera accelerazione del polso. Quest'azione rinforzante primaria sul cuore è più energica per la morfina, meno per l'eroina.

3^a Il meccanismo di azione è comune a queste sostanze, deprimono, paralizzano i centri automotori e la fibra muscolare cardiaca con maggiore o minore intensità.

4^a Il cuore arrestato si rimette in attività colla soluzione fisiologica di RINGER o con uno stimolo endo- od esocardiale facilmente per la morfina, per la dionina e per l'eroina, meno facilmente per la codeina, difficilmente per la peronina, in rapporto colla diversa intensità di azione sulla fibra muscolare cardiaca.

5^a In ordine decrescente, per intensità di azione a parità di dose sul cuore isolato di mammifero, le sostanze studiate vanno classificate così : peronina, eroina, dionina, codeina, morfina.

6^a Volendo rapportare all'uomo i risultati ottenuti sul cuore di mammifero e tenendo conto quindi che in pratica l'eroina viene utilizzata in dosi molto più piccole rispetto alle altre sostanze e che la dionina si

rende meno pericolosa della codeina per la sua azione sulla fibra muscolare cardiaca meno intensa, l'ordine si cambia nel seguente : peronina, codeina, dionina, eroina, morfina.

Bibliografia

1. BABEL A. : *Ueber das Verhalten des Morphiums und seiner Derivate im Thierkörper*. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. 52, S. 262, 1905.
2. BARDET G. : *Études physiol. et cliniq. sur la codéine*. Nouveaux remèdes, 1901.
3. BARNEY : *Étude expérim. sur l'action physiologique et toxique de la codéine comparée à celle de la narceine et de la morphine*. Thèse. Paris, 1877.
4. BOK J. : *Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Gifte auf das isolierte Säugethierherz*. Ach. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. XLI, 1898, S. 158.
5. BOUCHUT : *Recherches sur les principes immédiats de l'opium*. Compt. rend., LXXIV, 1872.
6. BROWN AND FRASER : *Transactions of Roy. Soc. of Edinbourg*, XXV, 1869.
7. BRINDA A. : *Sull' azione respiratoria della morfina e di alcuni suoi succedanei*. Arch. internat. de Pharmacodynamie, IX, 1901.
8. BUFALINI G. : *La peronina, nuovo anestetico locale*. Settimana medica, LIII, 27, 1899.
9. CERVELLO V. : *Lezioni di clinica terapeutica*. Arch. di farmac. e Terap. Vol. I, p. 227, 1893.
10. DRESER : *Ueber die Wirkung einiger Derivate des Morphins auf die Athmung*. Pflüger's Archiv., Bd. 72, 1898.
11. — *Pharmakologisches über einige Morphinderivate*. Therap. Monatshefte, 1898, S. 509.
12. ECKHARD : *Beiträge zur Pharmakologie der Opiumalkaloide*. Jahresber. f. ges. Med., 1879.
13. FILEHNE W. : *Ueber die Einwirkung des Morphins auf die Athmung*. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. X u. XI, 1879.
14. FRÄNKEL A. : *Ueber Morphinderivate in ihrer Bedeutung als Hustenmittel*. Münch. Med. Wochens, 1899.
15. FRAENKEL S. : *Die Arzneimittel-Sinthese*, Berlin, 1901.
16. GANTIN E. : *Contribution à l'Étude de l'Éther diacétique de la morphine*. Lyon 1901.
17. GRIMAUX : *Sur quelques dérivés de la morphine*. Annales de chimie et de physique, T. XXVII, 1882.
18. GUINARD : *Étude expérimentale de pharmacodynamie comparée sur la morphine et l'apomorphine*. Paris, Hasselin et Houzeau, 1898.

19. GUINARD : *Recherches expérimentales sur l'éther diacétique de la morphine.* Journal de physiologie et de pathologie gén., 5, septembre 1899.
20. — *La diacétylmorphine comme modificateur du système nerveux.* Gazette hebdomadaire de médecine et de chirurgie., 1900.
21. HARNACK E.: *Ueber Giftigkeit des Heroins.* Münch. med. Wochens. 1899.
22. HEINZ R. : *Handbuch der experimentellen Pathologie und Pharmakologie.* Bd. I, 1905.
23. HERLITZKA. — *Ricerche sull' azione della temperatura sul cuore isolato di mammifero.* Zeitschr. f. allg. Physiologie, Bd. V, H. 2, 1905,
24. — *Ueber den Einfluss des arteriellen Drückes auf die Taetigkeit des isolierten Säugetierherzens.* Pflüger's Archiv, Bd. 107, 1905.
25. IMPENS : *Ueber die Wirkung des Morphins und einiger seiner Abkömmlinge auf die Athmung.* Pflüger's Archiv, Bd. 78, 1900.
26. JOFFROY et SERVEAUX : *Mensuration de la toxicité vraie de l'alcool méthylique, etc.* Arch. de méd. exp., T. VIII, 1896, p. 472.
27. — *Mensuration de la toxicité vraie de l'alcool éthylique.* Ibidem, T. IX, 1897, p. 682.
28. — *Détermination de l'équivalent toxique de la morphine chez le chien et le lapin.* Arch. de méd. expérim., 1898.
29. KERSCH : *La morfina e la sua azione fisiologica sugli organismi animali.* Jahresber. f. d. gesamt. Med. 1872.
30. KRAEWSKI W. S. : *Ueber die vergleichende Wirkung des Morphins und seiner Derivate auf Athmung u. allgemeinen Zustand des Organismus.* Diss. Petersburg, 1902. Bioch. Centralblatt, 1903.
31. LANGERDORFF : *Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen.* Pflüger's Archiv., Bd. 61, S. 291, Bd. 66, S. 355, Bd. 70, S. 473.
32. LAUMONIER : *Propriétés thérapeutiques de quelques dérivés récents de la morphine.* Les Nouveaux Remèdes, 1901.
33. LEBEDEFM M. : *Étude de l'action pharmacodynamique de l'héroïne.* Thèse de Genève, 1900.
34. LEVY L. : *Die Anwendung des Heroins bei Herzkranken.* Die Heilkunde, IV, 1901, Therap. Monatsh., 1901, p. 378.
35. MAGNUS R. u. GOTTLIEB R. : *Digitalis und Herzarbeit.* Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. 41, 1904, S. 30.
36. MAYOR A. : *La péronine, son action sur la toux.* Rev. méd. de la Suisse romande, 1898.
37. — *Les dérivés de la morphine utilisés en thérapeutique.* Travaux du Laboratoire de Thérapeutique expérim. de l'Université de Genève. Année 1901-03.
38. MAYOR et FONTANA : *Apomorphine, Apocodéine, Apodionine.* Ibidem.
39. MERING : *Physiologische und Therapeutische Untersuchungen über die Wirkung einiger Morphinderivate.* Merck's Bericht über das Jahr 1898.

40. PAULESCO et GERANDEL : *Recherches expérimentales sur l'éther diacétique de la morphine*. Journal de Médecine interne, mars, 1899.
41. PEREZ NOGUERA E. : *I nuovi alcaloidi medicinali derivati dalla morfina*. Gaceta Médica Catalana, t. XXIII, riport. nell'Arch. di Farmac. e Terapeut. VIII, 1900.
42. PIERART A. : *Quelques expériences sur l'action physiologique de la péronine*. Annales de la Société royale des sciences médicales et naturelles de Bruxelles, 1899.
43. PICARD et RABATEL : *Action des sels de morphine sur le cœur*. Gaz. méd. de Paris, 1879.
44. PICAUD : *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*. Paris, 1897.
45. POUCHET G. : *Leçons de pharmacodynamie et de matière médicale*. Paris, 1901.
46. PSCHORR R. : *Ueber das 9. — Amino — 10. Oxyphenanthren und 9.10. Diaminophenanthren*. Bericht d. deut. chem. Gesellschaft, XXXV, 1902.
47. PSCHORR u. BERGELL : *Ueber die physiologische Wirkung einiger Phenanthrenderivate*. Hoppe-Seylers's Zeitschrift, Bd. XXXVIII, S. 16.
48. RABUTEAU : *Recherches sur les propriétés des divers principes immédiats de l'opium*. Compt. rend., LXXIV, 1872.
49. REGENBOGEN : *Untersuchungen über Dionin, Peronin u. Heroïn*. Monatsh. f. prakt. Thierheilkunde, 1900.
50. SAINT-MARTIN T. : *Étude expérimentale de pharmacodynamie sur l'Éther diacétique de la morphine*. Lyon, 1900.
51. SCHIRMACHER : *Ueber den Einfluss der Strömungsgeschwindigkeit in den Kranzarterien des isolierten Säugetierherzens auf Stärke und Frequenz des Herzschlages*. Inaug. Dissert. Rostock, 1901.
52. SCHROEDER : *Untersuch. über die Pharmak. Gruppe des Morphins*. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., Bd. XVII, 1883.
53. SERGI-TROMBETTA : *Azione della morfina, codeina e tebaina sul cuore di rana*. Sicilia medica, 1889.
54. SOULIER M. : *Contribution à l'étude pharmacodynamique du chlorhydrate d'éthylmorphine*. Thèse, Lyon, 1900.
55. STOCKMANN and DOTT : *Report on the pharmacology of morphin and its derivatives*. British med. Journal, 1890, T. II.
56. STURSBURG H. : *Ueber die Wirkung einiger Abkömmlinge des Morphins auf die Atmung*. Arch. internat. de Pharmacodynamie, IV, 1898.
57. TSUKAMOTO : Viertelj. d. Nahr., 1896.
58. WAHLEN E. : *Die chemische Constitution des Morphins in ihrer Beziehung zur Wirkung*. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. Bd. XLVII, 1902.
59. — *Zweite Abhandlung*. Ibidem, Bd. L, 1903, S. 123.
60. — *Ueber Morphigenin und Epiosin*. Ber. d. deuts. chem. Gesellschaft, J. XXXV, H. 15, 1902.

61. WAHLEN E. : *Bemerkungen zu meiner Arbeit*, etc. Ibidem, Bd. XXXIX, H. I, 1903.
62. WEISS J. : *A new substitute for morphine*. Printed from Heilkunde, a Monthly Journal of practical medecin, 1878.
63. WEST W. G. : *Étude pharmacodynamique sur la péronine*. Thèse de Genève, 1898.
64. WINTERITZ H. : *Ueber die Wirkung einiger Morphinderivate auf die Athmung des Menschen*. Therap. Monatshefte, 1899, S. 469.
65. WITKOVSKI : *Arch. f. exp. Path. u. Pharmak.* Bd. VII, 1879.
66. VINCI G. : *Ueber die Wirkung des Eucaïn und einiger dem Eucaïn homologen Körper in Beziehung zu der chemischen Constitution*. Virchow's Archiv. f. Path. Anat., Bd. 154, 1898.

7

Sur

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100

Sur l'action pharmacodynamique du cacodylate de soude

(en particulier sur le sang et l'oxydation)

PAR

M^{me} Dr MATHILDE DE BIEHLER,

Assistant à la clinique médicale de l'Université de Varsovie.

Médecin de la Maison des Enfants assistés.

La médication par l'acide cacodylique n'est que depuis peu de temps entrée dans la pratique médicale. Ce corps a été introduit pour la première fois dans la thérapeutique par DANLOS, il y a quelques années, puis l'acide cacodylique a été étudié par différents auteurs (GAUTIER, BOURLUREAUX, GRASSET, ROUSTAN et autres). Néanmoins si nous examinons la pharmacodynamie de ce corps, nous constatons que les notions que nous possédons sont moins précises qu'on ne pourrait le supposer au premier abord.

L'acide cacodylique est comme on le sait de l'acide arsénique $\text{AsO}(\text{OH})^3$ dans lequel 2 hydroxydes OH sont remplacés par 2 groupes méthyle. Sa formule est la suivante $\text{AsO}(\text{CH}_3)^2\text{OH}$. Il contient 54,3 % d'arsenic qui y existe sous une forme essentiellement latente organique, ce qui le rend beaucoup moins toxique. Si l'on traite l'acide cacodylique par la lessive de soude jusqu'à saturation en présence de la phtaléine et si l'on fait cristalliser le mélange soit dans l'eau, soit dans l'alcool, on obtient le cacodylate de soude qui cristallise en prismes brillants ou en paillettes nacrées. Sa formule est $\text{As}(\text{CH}_3)^2\text{ONa} + \text{Naq}$, il contient 2-3 molécules d'eau. Il est déliquescent, inodore et à réaction neutre, très soluble dans l'eau et dans l'alcool, il est insoluble dans l'éther. Il fond à 60°.

1 gr. de cacodylate de soude correspond à 0,70 d'acide cacodylique et à 0,30 ctgr. d'arsenic métalloïdique. Le cacodylate de soude s'absorbe rapidement par les muqueuses et le tissu cellulaire souscutané. Il

s'élimine surtout sous forme d'acide cacodylique et d'acide arsénieux. La toxicité de l'acide cacodylique est très faible comme le démontrèrent les travaux de BUNSEN, SCHULZ, RABUTEAU, LANGLOIS et autres. Il exerce selon les auteurs une action sur la respiration et la circulation (diminution de fréquence du pouls et de la respiration, abaissement des échanges gazeux). L'acide cacodylique provoque une augmentation de l'excrétion de l'urée, de l'acide urique, des phosphates, des chlorures, de l'azote total, ainsi qu'une augmentation du rapport azoturique (COLLET, TEISSIER). Pas d'action directe sur la température, action évidente sur la peau (GAUTIER).

Nous ne parlerons point ici des différents états morbides dans lesquels les auteurs ont expérimenté le cacodylate, ils sont légion et ce nous mènerait trop loin. Nous voulons uniquement nous arrêter aux travaux traitant de son action sur le sang et faire connaître les résultats obtenus dans les cas où le cacodylate de soude devait jouer le rôle de régénérateur des globules rouges.

WIDAL et MERKLEN ont examiné l'action du cacodylate de soude sur la valeur globulaire du sang et ont constamment trouvé une augmentation considérable et très rapide du nombre des globules rouges. Le nombre des globules rouges arrivait quelquefois à être doublé trois quarts d'heures après l'injection. L'hémoglobine augmente parfois, mais non d'une façon proportionnelle au nombre des hématies; les globules blancs ne sont pas augmentés en nombre.

ROCAZ essaya le cacodylate de soude chez des enfants atteints d'anémie grave. Chez un garçon de 18 mois, fils d'une mère tuberculeuse et d'un père alcoolique, le chiffre de globules rouges qui était avant le traitement 2.000.000 revint à son taux normal 3 mois plus tard (à la fin du traitement). De même FRASSI et SCHOURYGIN trouvèrent une augmentation du nombre des globules rouges après administration du cacodylate de soude. Les mêmes résultats ont été obtenus par STEFANELLI, WARFINGE, MENDEL, MITCHINSON et BARTON; ce dernier trouva en outre une augmentation d'hémoglobine. BILLET a également constaté une augmentation du nombre des globules rouges et une élévation du taux d'hémoglobine dans 13 cas de cachexie pallustræ. NICATI de Genève examina le sang de 6 tuberculeux et trouva que la médication cacodylique augmente le nombre des globules rouges et blancs ainsi que le taux de l'hémoglobine, ses résultats ne sont cependant pas aussi surprenants que ceux de WIDAL et MERKLEN.

Il existe par contre bon nombre d'auteurs qui ont vu le cacodylate de soude diminuer la quantité des globules rouges et de l'hémoglobine, parmi eux STIERLIN, DELPEUCHE, CUTLER, BRADFORD. Ces deux [der-

niers affirment même que le cacodylate de soude, ou l'arsenic sous forme de liqueur de Fowler, diminuent la quantité des globules rouges chez des individus sains et malades. BIERNACKI dit que l'arsenic peut dans certains cas produire une augmentation temporaire du nombre des globules rouges et de la quantité du résidu d'évaporation du sang, néanmoins une administration prolongée de l'arsenic (comme cela se pratique d'ailleurs toujours) amène, même à petite dose, une diminution du nombre des globules rouges et de la substance sèche, parfois même une véritable hydrémie du sang, ce qui ne détermine nullement une aggravation de l'état général du malade. WILLOCKS de son côté examina tous les 8 jours le sang de 7 malades atteints d'anémie grave, il détermina la quantité d'hémoglobine par le procédé de HAYEM, se servant du liquide de GOVERS pour dissoudre le sang; il n'obtint pas de résultats encourageants. ZIELENIN obtint aussi une diminution du nombre des globules rouges chez les malades atteints de psoriasis et d'érythème multiforme exsudatif en même temps qu'une augmentation du nombre des globules blancs, effet qu'il attribue à l'action irritante qu'exerce l'arsenic sur la moelle osseuse. POUCHET et BROUARDEL partagent son idée. L'arsenic agit dans certaines maladies cutanées non par amélioration de la composition du sang, mais grâce à son action sur le système nerveux.

BAUMANN expérimenta sur des animaux anémiés artificiellement et arriva aux mêmes résultats.

Voilà en quelques mots les données fournies par la littérature. Voyons maintenant quels sont les résultats de nos expériences et les conclusions que nous pouvons en tirer. Nous avons divisé l'exposé de ces résultats en deux sections principales répondant à deux groupes d'expériences. Au premier groupe appartiennent les expériences ayant trait à l'action du cacodylate sur le sang, au second groupe celles qui examinent l'action de ce sel sur les phénomènes d'oxydation.

I. Action du cacodylate de soude.

Nos expériences ont été faites sur des sujets humains et sur des lapins.

Pour voir comment les lapins supportent le cacodylate de soude nous avons commencé par de très faibles doses (0,005) allant graduellement à des doses plus fortes (0,01-0,015) (1). Les injections ont été faites tous les deux jours. Nous avons observé les animaux pendant 2 mois. 15 jours

(1) Nous nous sommes servis pour nos injections du cacodylate de soude en ampoules, obligeamment mis à notre disposition par la maison Le Prince, de Paris, ainsi que du cacodylate produit de la pharmacie Gessner de Varsovie. Les résultats obtenus ont été identiques.

avant le commencement des injections, 4 semaines pendant les injections et 15 jours après la suspension de celles-ci. Le poids initial des lapins variait entre 2220-2300 grs. Tous les lapins augmentaient de poids, en moyenne de 300-400 grs, pendant le traitement, tandis que l'augmentation de poids en dehors des injections ne fut que de 50-100 grs. Le poids augmentait proportionnellement à l'augmentation de la dose du médicament. L'augmentation de poids due au cacodylate fut déjà démontrée par nous dans un travail antérieur. (Sem. Méd. N 3, 1905). Ceci obtenu, nous avons entrepris une nouvelle série d'expériences avec d'autres lapins en ayant soin d'examiner leur sang avant, pendant et après la période des injections.

Expérience I.

Lapin de 2250 grs.

Examen du sang 15 jours avant les injections.

Densité 1,040.

Hémoglobine (GOWERS), 70 p. 100.

Globules rouges p. millimètre cube 6800000.

Globules blancs " " 16800.

Nous avons examiné le sang 8 jours plus tard, tous les chiffres étaient les mêmes, excepté celui de globules blancs : 16700. Ce jour même on pratiqua la première injection de cacodylate de soude (0,005 gr.). On augmenta graduellement la dose (jusqu'à 0,015 gr.). Le lapin reçut 15 injections, soit 0,16 gr. de cacodylate de soude. On nota une augmentation de poids (250 grs.).

Examen du sang après les 15 injections :

Densité 1,050.

Hémoglobine 78 p. 100.

Globules rouges 6000000.

Globules blancs , 5600.

Expérience II.

Lapin de 2300 grs.

Les conditions ont été les mêmes que dans la première expérience.

1^{er} examen du sang (8 jours avant le commencement des injections) :

Densité 1,046.

Hémoglobine 74 p. 100.

Globules rouges 6300000.

Globules blancs 15000.

2^e examen du sang 8 jours plus tard (le jour même de la 1^{re} injection) : identique au premier.

3^{me} examen du sang après 15 injections au lapin (injection de 0,16 gr. de cacodylate de soude) :

Densité 1,050.

Hémoglobine 76 p. 100.

Globules rouges 6000000.

Globules blancs 7000.

Augmentation de poids : 250 grs.

Expérience III.

Lapin de 1780 grs.

1^r examen du sang avant les injections :

Densité 1,050.
 Hémoglobine 79 p. 100.
 Globules rouges 6500000.
 Globules blancs 11250.

2^e examen donne un résultat identique au premier.

3^e examen du sang après l'administration du cacodylate de soude :

Densité 1,052.
 Hémoglobine 81 p. 100.
 Globules rouges 6700000.
 Globules blancs 8700.

Augmentation de poids : 350 grs.

Expérience IV.

Lapin de 2020 grs.

1^r examen avant les injections :

Densité 1,043.
 Hémoglobine 78 p. 100.
 Globules rouges 6880000.
 Globules blancs 8700.

2^e examen donne un résultat identique au 1^r.

3^e examen après l'administration du cacodylate de soude

Densité 1,049.
 Hémoglobine 80 p. 100.
 Globules rouges 4200000.
 Globules blancs 5200.

On note une augmentation de poids de 480 grs.

Expérience V.

Lapin de 2220 grs.

1^r examen du sang avant les injections :

Densité 1,048.
 Hémoglobine 78 p. 100.
 Globules rouges 4350000.
 Globules blancs 11500.

2^e examen donne un résultat identique au premier.

3^e examen après administration de 0,16 gr. de cacodylate de soude.

Densité 1,048.
 Hémoglobine 79 p. 100.
 Globules rouges 2500000.
 Globules blancs 9000.

Augmentation de poids : 200 grs.

OBSERVATIONS CLINIQUES.

Observation I.

M^{me} B., âgée de 28 ans. Forte hémorragie après couches, para- et périmérite, garde le lit depuis 3 mois. Actuellement symptômes d'anémie (souffles, maux de tête, vertiges, pâleur). La faiblesse ne lui permet point de quitter le lit. Tout le cortège des symptômes d'hystérie. Poids 51.2 kgrs.

Examen du sang avant les injections :

Densité 1,055.
Hémoglobine 60 p. 100.
Globules rouges 3600000.
Globules blancs 8900.

Le jour même de l'examen du sang on pratique la première injection de cacodylate de soude. La malade reçut 12 injections à 0,05 gr. et 12 à 0,075 gr. Les injections ont été faites tous les 2 jours. Après les dix premières injections l'état général est visiblement amélioré, la malade commence à marcher, pèse 52 kgr. 800 gr., elle se sent si bien qu'elle me prie de suspendre le traitement. Je le continue néanmoins. Après les 12 injections à 0,075 gr. la malade pèse 54,8 kgrs, se promène et se sent complètement guérie. On suspend le traitement à cause du départ de M^{me} B. L'examen du sang après les 24 injections donne comme résultat :

Densité 1,056.
Hémoglobine 68 p. 100.
Globules rouges 3000000.
Globules blancs 8200.

Observation II.

M^{lle} M., âgée de 21 ans, sans antécédents héréditaires. Congestion du sommet droit. Entérite chronique. Très pâle, anémique, pèse 40,4 kgrs., manque d'appétit.

Examen du sang avant les injections :

Densité 1,056.
Hémoglobine 71 p. 100.
Globules rouges 6025000.
Globules blancs 4700.

Après 12 injections à 0,03 gr., faites tous les 2 jours, l'appétit revint, la diarrhée disparut. La malade se sent beaucoup plus forte, pèse 41,6 kgrs.

Examen du sang après les 12 injections :

Densité 1,052.
Hémoglobine 76 p. 100.
Globules rouges 3600000.
Globules blancs 3700.

Encouragée par l'amélioration de l'état général, nous continuons le traitement. Nous faisons encore 24 injections par séries. Pendant quatre jours on injecte journellement 0,05 gr. de cacodylate, suivent 4 jours de repos et ainsi de suite. Après 24 injections la malade pèse 44,4 kgrs.

Examen du sang après la série des 24 injections :

Densité 1,056.
Hémoglobine 85 p. 100.
Globules rouges 3 480.000.
Globules blancs 3.100.

La malade a très bonne mine : les téguments sont colorés, la marche ne la fatigue point ; elle nous prie de lui faire encore une série d'injections, mais nous ne les continuons pas, n'étant pas satisfait de l'examen du sang.

Observation III.

Malade de 40 ans (de la clinique) pèse 56 kgrs. (Leucémie).

Examen du sang avant les injections :

Densité 1,043.
Hémoglobine 47 p. 100.
Globules rouges 1225000.
Globules blancs 65000.

Nous lui avons fait tous les 2 jours une injection de cacodylate de soude à 0,05 gr.. Après 12 injections l'état général s'améliore, la malade commence à se lever du lit. L'appétit lui revient. La rate qui était dure et dépassait l'ombilic de 4 travers de doigt n'est plus si résistante et ne dépasse l'ombilic que d'un travers de doigt. La malade ne veut plus rester à l'hôpital, elle quitte la clinique. Nous avons examiné le sang avant son départ, c. a. d. 4 semaines après le début du traitement. Le poids était monté à 58 kgrs.

Après 12 injections la composition du sang était :

Densité 1,046.
Hémoglobine 52 p. 100.
Globules rouges 1025000.
Globules blancs 38000.

Observation IV.

Malade W., symptômes d'hystéro-neurasthénie et d'anémie, pèse 53,6 kgrs.

Examen du sang avant les injections.

Densité 1,052.
Hémoglobine 75 p. 100.
Globules rouges 6025000.
Globules blancs 4900.

Après 24 injections à 0,05 gr. faites tous les 2 jours, la malade pèse 55 kgrs. L'état général est excellent. Tous les symptômes neuropathiques ont disparu. La malade est tranquille, dort bien, mange bien, n'a pas de céphalée, ne se sent plus fatiguée. Après administration de 24 injections, soit de 1,2 gr. de cacodylate de soude, l'examen du sang révèle :

Densité 1,056.
Hémoglobine 84 p. 100.
Globules rouges 3880000.
Globules blancs 3600.

Observation V.

Malade B., après une forte malaria, pèse 50 kgrs.

Examen du sang avant les injections :

Densité 1,048.
 Hémoglobine 71 p. 100.
 Globules rouges 4350000.
 Globules blancs 9000.

Après 24 injections à 0,05 gr. chacune.

Densité 1,052.
 Hémoglobine 78 p. 160.
 Globules rouges 5590000.
 Globules blancs 7800.

Augmentation de poids : 3,6 kgrs.

Observation VI.

Malade très pâle, faible, souffre de céphalées intenses, symptômes d'anémie. Pèse 50 kgrs.

On lui injecte 20 ampoules de 0,05 gr. chacune (injections tous les 2 jours).

A la fin des injections amélioration notable, objective et subjective.

Augmentation de poids : 5,2 kgrs.

L'examen du sang révèle :

Densité 1,052.
 Hémoglobine 73 p. 100.
 Globules rouges 4350000.
 Globules blancs 3100.

Observation VII.

Malade D., âgé de 38 ans, neuropathie grave, pèse 52,5 kgrs, symptômes d'anémie.

Examen du sang avant les injections :

Densité 1,049.
 Hémoglobine 80 p. 100.
 Globules rouges 4700000.
 Globules blancs 6400.

Après 18 injections (à 0,05 gr.) la malade se sent très forte, ne se plaint de rien, pèse 62,4 kgrs.

L'examen du sang démontre :

Densité 1,052.
 Hémoglobine 85 p. 100.
 Globules rouges 4150000.
 Globules blancs 6300.

Les conclusions que nous pouvons tirer de toutes nos expériences sont les suivantes :

- 1° Les lapins et les malades augmentent de poids.

2^o Nous avons en outre remarqué dans tous les cas :

- a/ Une augmentation de la densité du sang.
- b/ » » du taux de l'hémoglobine.
- c/ » diminution du nombre des globules rouges.
- d/ » » » » blancs.

3^o L'état général de tous les malades traités par le cacodylate de soude s'améliora d'une manière très accentuée (augmentation de poids, de l'appétit, de la coloration des téguments, etc.).

Le cacodylate de soude exerce une action *sui generis* sur l'état du sang en élevant le taux de l'hémoglobine dans chaque globule rouge, malgré cela il nous est impossible de considérer la diminution du nombre des globules rouges comme un symptôme favorable.

La diminution du nombre des globules rouges et blancs dépend uniquement du cacodylate de soude, vu que dans 3 des cas mentionnés plus haut nous avons examiné le sang dans les intervalles des injections et le nombre des globules rouges et blancs augmentaient toujours.

Nous ne pouvons donc en nous basant sur toutes nos expériences nous rallier aux auteurs qui attribuent au cacodylate de soude le rôle de régénérateur du sang. Nous pouvons expliquer les effets favorables obtenus dans tous les cas où la composition du sang est changée par le fait que les préparations cacodyliques stimulent la nutrition, augmentent la résistance des tissus (GAUTIER) et produisent la dilatation des vaisseaux capillaires sanguins ce qui amène un plus grand afflux de sang, une transformation plus rapide de l'albumine et un passage plus rapide des parties nutritives du sang dans les tissus (VAUDRAY, LALLIOT). Nombre d'auteurs admettent que l'action favorable que le cacodylate exerce sur l'état général du malade dépend de ce qu'il agit contre les différentes toxines de notre organisme nuisibles au sang (BIRCH, HIRSCHFELD). En tout cas la question n'est pas tranchée.

II. Action du cacodylate sur les phénomènes d'oxydation de l'organisme.

BINZ soutient que l'arsenic agit en augmentant l'oxydation dans notre organisme; ce serait la raison pour laquelle on trouve chez les individus traités par l'arsenic, une diminution de la quantité de glycogène dans le foie et une augmentation de la quantité d'azote dans l'urine, une diminution de la force des toxines dans notre organisme (celle de la malaria, p. ex.).

Tous les auteurs ne partagent cependant pas l'avis de BINZ. MILOWIDOW pratiqua toute une série d'expériences sur des chiens; il déter-

mina la quantité de l'acide carbonique expiré par la méthode de PASCHOUTINE, les chiffres ainsi obtenus servant à déterminer la quantité d'oxygène inspiré, et trouva que sous l'influence de petites doses d'arsenic, que les chiens supportent d'ailleurs fort bien, l'*oxydation diminue*. L'élimination de l'eau par les poumons et par la peau diminue, la quantité d'oxygène expiré (sous forme d'acide carbonique) diminue aussi, l'élimination de l'acide carbonique n'est que 30 % de la normale. L'auteur remarqua encore que les quantités d'oxygène inspiré et expiré ne diminuent pas proportionnellement l'une à l'autre. La diminution de la quantité d'oxygène expiré est plus accentuée. L'auteur obtint les mêmes résultats dans toutes les expériences. D'après ROBIN l'arsenic diminue aussi l'oxydation.

Nous résumerons plus loin les résultats de nos expériences faites sur des lapins. Il ressort de ces expériences que l'arsenic diminue l'oxydation dans notre organisme.

Il existe différentes méthodes pour déterminer la capacité d'oxydation d'un organisme. Une des meilleures est celle du prof. NENCKI. La méthode est basée sur la propriété du benzol de se transformer en phénol, grâce à l'oxydation. Le benzol s'oxyde en phénol partout où se trouve l'oxygène à l'état atomique, naissant, aussi bien en dehors de l'organisme que dans l'organisme même, soit de l'homme, soit de l'animal. D'après les recherches de NAUNYN, SCHULZEN et NENCKI, le benzol introduit dans l'organisme, s'élimine en partie par les voies respiratoires sous forme de catéchine et d'hydroquinone. Mais il s'oxyde principalement en phénol. Le phénol s'élimine avec l'urine sous forme d'un éther sulfurique et de l'acide glycuronique en quantité toujours déterminée et invariable pour le même organisme.

Pour déterminer la quantité de phénol nous nous sommes servis de la méthode bien connue de KOSSLER et PENNY.

La méthode est la suivante : on chauffe dans un bain-marie 500 c.c. d'urine dont la réaction doit être légèrement alcalinisée pour la débarrasser de l'acétone ; on réduit ainsi la quantité jusqu'à 100 c.c. Puis on ajoute 5 % d'acide sulfhydrique qui a pour but de décomposer les sulfophénols et de fixer l'ammoniaque. On distille le liquide et on ajoute ensuite, au produit de distillation, de la craie pour fixer toutes les parties d'acide nitrique et d'acide formique qui ont passé dans le premier produit de distillation. Le liquide ainsi obtenu est bon à titrer.

On verse dans une bouteille avec bouchon à l'émeri 1 gr. du liquide dans lequel on veut déterminer la quantité de phénol et on ajoute 10 c.c. d'une solution décimale de soude caustique (1/10 NaOH). La bouteille fermée, on la place dans un bain-marie jusqu'à ébullition.

On ajoute alors au liquide encore chaud 25 c.c. d'une solution d'iode au dixième. (On prend en général 10-15 c.c. de plus que la quantité de solution de soude.) On laisse refroidir le tout et on y ajoute 30 gouttes d'une solution d'acide sulfurique à 10 %. L'iode libre est titré à l'aide d'une solution décimale d'hyposulfite de soude jusqu'à ce que le liquide se trouvant dans la bouteille prenne une coloration rose, on ajoute alors un peu d'amidon que l'on dissout d'abord dans un peu d'eau froide et que l'on chauffe ensuite, et on titre de nouveau jusqu'à décoloration complète du liquide.

La différence entre la quantité d'hyposulfite de soude et la quantité de la solution d'iode (25 c.c.) est multipliée par 1,567; le chiffre obtenu correspond à la quantité de phénol se trouvant dans le liquide à examiner. 1 c.c. d'une solution décimale d'iode correspond à 1,567 de phénol.

La méthode de KOSELER et PENNY est basée comme on le sait sur le fait que le phénol donne avec l'iode une combinaison cristalline de triphénol.

On détermine donc la quantité de phénol dans chaque portion d'urine rendue par l'animal dans les 24 heures.

On emploie le benzol pour déterminer la capacité d'oxydation de l'organisme, parce que : 1^o le benzol même à dose élevée ne nuit point à l'organisme de l'homme ou de l'animal ; 2^o le produit de son oxydation, c.-à-d. le phénol, peut être déterminé avec une grande précision ; 3^o le phénol s'élimine toujours en quantité invariable et déterminée pour le même organisme, de sorte qu'il peut servir pour la détermination des oscillations de la force d'oxydation dans l'organisme en question. Ces oscillations dépendent de différents facteurs ; sous l'influence des uns l'oxydation s'affaiblit, sous l'influence des autres elle augmente.

Pour déterminer l'intensité de l'oxydation chez le lapin nous nous sommes donc servis du benzol. Nous avons fait deux expériences.

Chaque lapin se trouvait dans une cage spéciale, l'urine s'écoulait par un tuyau dans un récipient ; on ajoutait à l'urine de l'eau avec laquelle on lavait le plancher de la cage pour ménager toute parcelle de phénol. On traitait chaque portion d'urine rendue dans les 24 heures comme nous l'avons indiqué plus haut (d'après la méthode de KOSELER et PENNY). Dans chacune des portions nous déterminons plusieurs fois la quantité de phénol pour éviter toute erreur. — Nos expériences nous ont montré que les deux lapins éliminaient plus de phénol en dehors des injections de cacodylate de soude. Ainsi, p. ex., le premier lapin qui, avant l'injection de cacodylate de soude, éliminait en 3 jours 0,169236 gr. de phénol, élimina après avoir reçu 0,04 gr. de cacodylate de soude, 0,03474 gr. de phénol en deux jours, ce qui fait 5 fois moins de phénol. Le second lapin

élimina avant les injections en 3 jours 0,219280 gr. de phénol, et après les injections 0,072670 gr. de phénol en 2 jours, donc 3 fois moins de phénol.

Voici l'exposé des expériences :

Lapin I, 3020 grs.

On injecta le 20/VIII 1 c.c. de benzol. Le lapin élimina le phénol jusqu'au 24/VIII. A partir du 24/VIII on lui injecta du cacodylate de soude, 2 fois 0,005 gr. et trois fois 0,10 gr. tous les 2 jours. Le lapin pèse le 1/IX 3100 grs. On lui injecte le 2/IX 1 c.c. de benzol. Le lapin éliminait avant les injections. au bout de 3 jours, 0,169236 gr. de phénol, après les injections de cacodylate de soude il élimina au bout de 2 jours 0,03474 de phénol. Il reçut 0,04 de cacodylate de soude.

Lapin II, 2020 grs.

On lui injecta le 27/XI 1 c.c. de benzol ; il élimina le phénol jusqu'au 1/XII.

On lui injecta le 3, 5, 7, 9 et 11/XII du cacodylate de soude comme au premier. Le lapin pèse 2075 grs le 12/XII ; on lui injecte le même jour 1 c.c. de benzol.

Le lapin éliminait avant les injections de cacodylate de soude 0,219280 gr. de phénol, après les injections au bout de 2 jours 0,072670 gr. de phénol.

Nous voyons ainsi que dans les deux cas l'intensité des phénomènes d'oxydation a fortement diminué. Comme les deux lapins se trouvaient dans les mêmes conditions durant l'expérience et comme nous avons répété nos expériences plusieurs fois, toujours avec les mêmes résultats, nous nous croyons en droit d'attribuer la diminution de l'oxydation au cacodylate de soude, c. à d. à l'arsenic et de le classer parmi les substances qui, comme l'ont démontré les expériences de NENCKI, SIMONOWSKA et d'autres, diminuent la capacité d'oxydation p. ex. l'alcool, les anesthésiques, les toxines (entre autres celle de la diphtérie); cette diminution de la capacité d'oxydation est amenée également par certains états morbides.

Ainsi donc l'arsenic agit non seulement d'une manière toute particulière sur la composition du sang, mais aussi sur l'oxydation de notre organisme.

CONCLUSIONS.

Nous arrivons donc aux conclusions suivantes :

1. Le cacodylate de soude amène, chez les animaux sains et chez l'homme, une augmentation de la densité du sang et du taux de l'hémoglobine, il diminue le nombre des globules rouges et blancs.
2. On observe sous l'influence du cacodylate de soude une augmentation de poids et une amélioration de l'état général.
3. Le cacodylate de soude diminue d'une manière évidente la capacité d'oxydation dans l'organisme, il agit donc dans le sens d'un assez grand nombre de substances toxiques.

Il résulte de ce que nous venons de dire que nous ne pouvons prescrire le cacodylate de soude que dans les cas d'une trop forte oxydation dans l'organisme à laquelle se joint une diminution de l'albumine et de l'hémoglobine dans le sang. Il faut être néanmoins bien prudent en prescrivant ce médicament, car sa ressemblance est des plus fortes avec les combinaisons toxiques de l'arsenic. Laissons donc toujours en dehors de la sphère d'action des préparations cacodyliques tous les états morbides où domine une diminution de l'oxydation dans l'organisme.

Je prends la liberté de croire que notre bien modeste travail décrira nettement les limites de la médication cacodylique, qui, jusqu'à présent, a été adoptée sans trop de critique.

Nous nous permettons encore en finissant ce travail d'exprimer notre reconnaissance au chef du laboratoire le Dr BRUNNER pour les précieux conseils qu'il nous a donnés au cours de nos expériences.

Travaux consultés.

- BAUMANN : *Die Einwirkung einer Blutentziehung auf die Zusammensetzung des Blutes unter gewöhnlichen Umständen und bei Verabreichung von Eisen und Arsenik.* (Journ. of phys. 29, 18, 38).
- SCHTANGE : *Sur les injections souscutanées de l'acide arsénique.* Société de méd. à St-Petersbourg.
- GAUTIER : Bulletin de l'Académie de méd. 3 juillet 1901.
- SCHMIEDEBERG : *Grundriss der Pharmacologie in Bezug auf Arzneimittel u. Toxicologie* 1905.
- WARFINGE : Centr. f. d. Med. Wissensch. 1884, N. 9.
- MENDEL : *Über die therap. Verwendung des Kakodylsauren Natron und die intravenöse Arsenbehandlung.* Therap. Monatschr. 1902, H. 4.
- SIEFANELLI : *Sur les injections souscut. du fer, du mang. et de l'arsenic dans le traitement de la chlorose.* Zettimina méd. N. 40 et 41.
- SCHOUBYGIN : *De l'action thér. de l'acide cacodyl. (en russe).* Wojenno medic. journal, mars 1901.
- ZIELENIN : *De l'anémie dans la psoriasis et sur son rapport avec l'arsenic (en russe).* Journ. med. milit. 1892, novembre.
- RUSSEL : *Pernicious anaemia succes full treatment by arsenic.* Brit méd. journ. 1894, Febr. 10.
- BERGMAN : *Sur l'action de l'arsenic et du fer sur la composition morphologique du sang et la quantité d'hémoglobine chez les animaux anémiés artificiellement.* Thèse 1904.
- MITCHINSON : *Cas d'anémie perniciouse guérie par l'arsenic.* Wratch 1880, N. 46, p. 760.

- BARTON : *Leucémie traitée par l'arsenic*. The therapeut. gazette 15 nov. 1880.
- BIRCH-HIRSCHFELD : *Über schwere Anaemische Zustände*. XI Kongresse f. innere Medicin.
- WIDAL et MERKLEN : *Bullet. de la Société méd. des Hop. de Paris*, 25 mars 1900.
- A. NICATI : *Le cacodylate de soude dans la tuberculose pulmonaire*. Thèse de Genève 1902.
- DELPEUCH : *De l'action de l'arsenic sur le sang*. Thèse de Paris 1880.
- CUTTER u. BRADFORD : *Grundriss ein. Klinisch. Pathol. des Blutes* 1896. p. 222.
- RIVA : *Lo sperimentale* 1900. Munch. Med. Woch. 1900. N. 16.
- FOURNIER : *Traitement du psoriasis par le cacodylate de soude*. Thèse de Paris 1897.
- HABAR : *Etude clinique sur la médication cacodylique chez les enfants*. Thèse de Paris 1901.
- BIERNACKI : *Sur l'étude du sang*. Gazeta Lek. (en polonais) 1900. N. 50 et 82.
- BIERNACKI : *De l'arsenic, apparent régénérateur du sang*. Gaz. Lekarska (en polonais) 1904. N. 8-9.
- MARTINET : *Presse médicale*, 1901. N. 69, p. 105.
- SAALFELD : *Therapeut. Monatsch.*, 1901, Juin, p. 281.
- SCHMITT : *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 1901, p. 546.
- WILLOOCKS : *Traitement de l'anémie par l'arsenic*. 1883.
- MATHILDE DE BIEHLER : *Contribution à l'étude de l'action des injections souscutanées d'arsenic chez les enfants*. Kronika Lekarska (polonais). N. 20, 1904. (Résumé Sem. méd. N. 3, 1905.)
- PISANI : *Gazetta medica di Torino*, 1901.
- WICKHAM : *Sem. méd.* 1901, p. 197.
- PAULET : *Thèse de Paris*, 1901. (*Brit. med. journ.*, 1901. X. 121, 6 jul., p. 32.
- ANELLI : *Sem. méd.* 1901. N. 31, p. 248.
- FRASER : *Brit. med. journ.* 1902. N. 2151, p. 712.
- MARC LAFFONT : *Presse méd.* 1902. N. 31, p. 369.
- CHOUTET : *Les sels cacodyliques*. Thèse de Paris. 1902.
- AAGE KOCH : *Nordisch. Medic. Arch. innere Med.* 1902. Abth II. H. 2, p. 74.
- ALLARD : *Therapie der Gegenwart*. 1902, p. 494.
- RAYNAUD : *Bull. méd. de l'Algérie*. 1901. Nov.
- GAJSZOWSKI : *Recueil d'ophthalmol.* 1902, mai.
- LALLI : *La pediatria*. 1901. N. 9 et 10.
- GILBERT LEREBoullet : *Merks Bericht*. 1900. p. 49. *Pharmaceut. Central-halle f. Deutsch.* N. 13, 28 mars 1901, p. 210.
- Gazette des Hôpitaux*, 6 mars 1902.
- Chemische Zeit.* 1901. Rep. 334.

- Pharmaceut. Centralhalle f. Deutschl. N. 11, 1902.
Z. R. FRASER : Journ. Am. méd. ass. 7 mars 1903.
Hepter Arch. f. exper. Pathol. u Pharm. 26 Juni 1901.
CLAUDE BERNARD : *Leçons sur les phénomènes de la vie*. Paris, 1878, p. 250.
BONANI : Bull. acad. med. de Roma. 26, 1900.
SOLLIOT : Bullet génér. de thérap. T. 75, 489, 1868.
SCHMITH : Thèse, 1859 (Dorpe).
GAEHTGENS et KOSSEL : Arch. f. exp. Path. und Pharm., p. 128, 1875.
GACHTGENS : Centr. f. die med. Wissensch. 1876, 833.
MILOWIDOW : *Sur l'action du phosphore et de l'arsenic sur les échanges gazeux chez des animaux*. Thèse. 1891 (en russe).
NENCKI : Pflügers Arch. 31, p. 319.
Zeitsch. f. Phys. u. Chem. Bd. 4, p. 336.
Arch. f. exp. Pharm. u. Path. 14, 1902.

Ue

m B

In Ja

at Br

ake en

owch

og best

akab W

Widnes

Widnes

Widnes

Widnes

Widnes

Widnes

Widnes

Widnes

Widnes

Widnes

Widnes

Widnes

Widnes

Widnes

Widnes

Widnes

Widnes

Widnes

Widnes

Widnes

Widnes

Ueber die Wirkung des Yohimbin (Spiegel),

ein Beitrag zur Methodik der Prüfung von Vasomotorenmitteln und
„Aphrodisiacis“

VON

FRANZ MÜLLER (BERLIN) (1).

(Mit 4 Diagrammen und 33 Kurven im Text.)

Im Jahre 1900 hat A. Löwy durch Tierversuche und später auch durch Beobachtungen am Menschen sichergestellt, dass das der Yohimberinde entstammende Alkaloid Yohimbin eine spezifische, die Ausübung der Geschlechtsfunktion beim männlichen Individuum anregende Wirkung besitzt (2). Es war dadurch die Beobachtung der Bewohner von Deutsch-Westafrika bestätigt, und wie es schien, zum ersten Mal ein wirkliches « Aphrodisiakum » gefunden. Denn, wie sehr man auch seit den Anfängen der Pharmakotherapie aus leicht begreiflichen Gründen nach einem derartigen Mittel gesucht hat, so ist doch bis heute keins der bekannten Mittel von kritischen Beurteilern mit Sicherheit als « Aphrodisiakum » anerkannt worden. Die Löwyschen Befunde wurden von den verschiedensten Seiten durch Erfahrungen am Menschen bestätigt. Andererseits blieben aber auch Misserfolge nicht aus und *namhafte Neurologen bezweifeln auch jetzt noch die Wirksamkeit des Yohimbin*. Es erschien mir daher

(1) Die Versuche wurden in Berlin im tierphysiologischen Institut der Kgl. Landwirtschaftlichen Hochschule begonnen, in London fortgesetzt und in der speciell physiologischen Abteilung des Berliner Physiologischen Instituts beendet. Den Vorstehern dieser Laboratorien, den Herren Geh. RAT ZUNTZ und ENGELMANN, sowie dem Herrn Professor R DU BOIS-REIMOND möchte ich für das bewiesene Entgegenkommen und Interesse aufrichtig danken. Vor allem aber gebührt dieser Dank Professor T. G. BRODIE in London, unter dessen Leitung ich im Royal Veterinary College und in der School of Medicine for Women einen grossen Teil der Versuche ausführte. Mit unermüdlicher Hilfsbereitschaft hat er mich in die von ihm ausgearbeitete Methodik eingeweiht und bei den Operationen unterstützt, sowie sonst durch wichtige Ratschläge gefördert.

(2) Berl. klin. Wochenschr., 1900, Nr. 42.

sowohl von allgemein ärztlichem Interesse, wie insbesondere pharmakologisch wertvoll, das Yohimbin in allen seinen Wirkungen aufs eingehendste durchzustudieren, zumal in diesem Falle ja der Tierversuch ein einwandsfreieres Resultat versprach, als Erfahrungen am Menschen. Können wir doch beim Tier die sonst die Beurteilung störende psychische Beeinflussung mit Leichtigkeit ausschliessen und stehen nicht vor der Entscheidung, ob der Erfolg durch andere, gleichzeitig angewendete therapeutische Massnahmen hinreichend erklärt wird. Besonders aber stand zu hoffen, dass das Studium der Yohimbinwirkung uns zu einer einwandfreien Methode führen würde, die gestattet, Arzneimittel auf eine eventuelle, die Sexualorgane beeinflussende Wirkung hin zu prüfen und so eine Basis für das Studium der sogenannten « Aphrodisiaka » zu schaffen.

Ich bin daher Herrn Professor A. Löwy sehr verpflichtet, dass er mir die pharmakologische Durcharbeitung der Yohimbinwirkung in liebenswürdigster Weise überliess und mir einige noch nicht publizierte Beobachtungen zu Verfügung stellte, wofür ihm auch an dieser Stelle nochmals bestens gedankt sei.

I. Allgemeinwirkung des Yohimbin.

Für die in Aussicht genommenen Versuche eigneten sich Hunde und Katzen am besten. Nur ausnahmsweise wurden Kaninchen und Meerschweinchen benutzt.

Angewendet wurde in der ersten Zeit das salzsaure, später das sehr leicht in Wasser und verdünnten Salzlösungen lösliche milchsaure Salz des Yohimbin (SPIEGEL) der chemischen Fabrik Güstrow (Mecklenburg), von Dr. HILLINGHAUS u. Dr. HEILMANN, deren Leiter mir das Präparat in entgegenkommendster Weise jederzeit zur Verfügung stellten.

Die Lösungen des Chlorids wurden immer frisch hergestellt. Sobald sie sich gelblich färben, hat das Yohimbin, sich zersetzt und ist zum Theil in die unwirksame Yohimboasäure übergegangen.

Beim Stehen der Lösung des Lactats fallen nach einigen Tagen feine nadelförmige Krystalle aus, die sich auch beim Kochen nicht wieder lösen. Es sind dies, wie Herr Kollege SPIEGEL mir mittheilte, Krystalle der in Wasser schwer löslichen Yohimbinbase.

Wie Löwy und später POLTAWZEFF (1) völlig zutreffend geschildert haben, beobachtet man nach subcutaner Injektion der minimalwirksamen Dosis (2) als erstes Symptom eine leichte Unruhe des Tieres und

(1) Russki Journal Koschnych i veneritscheskich bolesnej, Juli 1902.

(2) Das ist für einen Hund 0,1 mg. p. kg. subcutan oder 0,01 mg. p. kg. intravenös. Die subcutane Dosis erspricht der beim Menschen therapeutisch verwendeten (1/2 — 1 c.c. einer 1 % Lösung).

Beschleunigung der Atemtätigkeit. Die Hunde fangen an, häufiger und tiefer zu atmen, sie laufen umher oder schmeicheln sich an, horchen auf jedes Geräusch, schnuppern und lecken.

Die Hautgefäße sind erweitert, die Rute ist lebhaft gerötet und fühlt sich hart an. Die Schwellung und Erhartung der Hoden ist bei Hunden weniger deutlich als bei Kaninchen und Meerschweinchen. Die Berührungsempfindlichkeit in der Umgebung der Genitalien ist im weiten Umkreis gesteigert. Bei bestimmten Rassen kommt es zu ausgebildeten Erectionen, sodass die tiefrotgefärbte Eichel aus dem Praeputialschlauch heraustritt. Oefter allerdings sah ich nur die Spitze der Glans heraustreten oder auch nur eine Schwellung des Eichelbulbus am Penischaft. Nach $1\frac{1}{2}$ bis $\frac{3}{4}$ Stunden ist das Tier wieder normal.

Besonders erregbare Tiere zeigen schon nach diesen kleinsten Dosen eine auffallend starke Wirkung, wie sie bei anderen Hunden erst nach grösseren Dosen auftritt: Speichelfluss, anfallsweise enorme Atembeschleunigung, starke Aufregung, lange andauernde und voll ausgebildete Erectionen mit Sichtbarwerden der ganzen Eichel, weitverbreitetes Muskelzittern, Hyperaemie der Conjunktiva, Defäkation flüssiger Massen. Die Hunde bellen oder heulen, ihr Gang wird unsicher. Die Wirkung hält länger als 1 bis 2 Stunden an.

Diese Symptome steigern sich nach toxischen Dosen von 1 bis 5 mg. pro Kilo oft bis zu Krämpfen, auf die ein Stadium der Erschöpfung mit Ataxie in den Hinterbeinen, Muskelzittern und gesteigerter Reflex-Erregbarkeit folgt, ein Bild, ähnlich der Cocainvergiftung. Aber selbst nach extremen Dosen (0,15 gr. bei einem 12 jährigen Foxterrier) (1) ist die Herzaktion nicht betroffen. Es fehlen hingegen dann oft Erectionen oder die deutliche Hyperaemie der äusseren Genitalien.

Bei auch nur schwach narkotisierten Hunden, deren Atmung durch Yohimbin noch erregt wurde, konnte ich niemals Erektion constatieren. Katzen reagieren quantitativ etwas verschieden, qualitativ sehr ähnlich.

Interessant sind für die Beurteilung der Wirkung die in den letzten Jahren von Tierärzten und Züchtern an Zuchtbullen und Zuchthengsten gemachten Beobachtungen. So berichtet HOLTERBACH (2):

» Ein 5 jähriger Simmenthaler Zuchtbulle hatte bis vor etwa $\frac{3}{4}$ Jahren bezüglich der geschlechtlichen Funktion in jeder Hinsicht vollkommen befriedigt: da trat ohne jede erkennbare Ursache eine Unlust zur Begattung ein, die keiner diätetischen Maassnahme (dem besten Futter und der weitgehendsten Schonung) weichen wollte. Es vergingen Wochen, ehe er zum Sprunge zu bringen war und dann, « war es auch danach », versicherte der Stierhalter. Ich wurde schliesslich zu Rate gezogen. Der Bulle wurde bei

(1) OBERWARTH: Virchow's Archiv. 1898, Cl.III.

(2) HOLTERBACH: Berliner tierärztl. Wochenschr. 1905, Nr. 40.

der Untersuchung vollkommen gesund befunden, war wohlgenährt und munter. **Pflege und Haltung** müssen als tadellos bezeichnet werden. Seit Wochen wurde er « geschont », trotzdem einer der noch vorhandenen Bullen erkrankt und zum Sprung nicht zu verwenden war. Es wurde dem Tier Yohimbin verabreicht (1). Die Wirkung war prompt; schon nach 10 Tagen war der Bulle zwei mal hintereinander zum Sprung zu bewegen und nach drei Wochen tat er seine Schuldigkeit wieder vollkommen »

Die Beobachtungen am Menschen haben gezeigt, dass die Yohimbinsalze nach Eingabe per os in Tablettenform (3 mal täglich 0,005 g. des salzsauren Salzes) ebenso wirken, wie nach subcutaner Einverleibung. Für die folgenden Tierversuche habe ich mich der Bequemlichkeit halber und um eine exactere Feststellung der in Cirkulation befindlichen Giftmenge zu ermöglichen, fast stets der intravenösen Injektion bedient.

II. Wirkung auf die Atmung.

Das allgemeine Bild der Yohimbinwirkung wies darauf hin, dass schon durch kleinste Dosen die Atmung und die Blutverteilung beeinflusst werden. Wir beginnen daher mit der Schilderung der Versuche, in denen die Atmung registriert wurde.

Erwähnt sei gleich hier, dass der Effekt auf Atmung und Gefäßsystem in ganz gleicher Weise bei weiblichen wie männlichen Tieren in Erscheinung trat.

Die Beobachtungen sollen durch einige Kurven (Nr 1-9) belegt werden (2). Die Einzelheiten des Versuchs finden sich neben denselben verzeichnet und bedürfen keiner weiteren Erläuterung.

Wir beobachteten bei der Katze nach Dosen bis zu 0,01 mg. Yohimbin pro Kg. keine Wirkung. Erst nach 0,06 bis 0,26 mg. pro Kg. wird die Atmung beschleunigt, die Expirationen steigen an (Siehe Kurven 1 bis 3).

Nach Durchschneidung der Vagi und Lähmung des Atemcentrums durch Urethan bewirkt selbst 1 mg. pro Kg. wie Kurve 4 zeigt, keine Beschleunigung mehr. Bei gleichbleibender Expiration sinkt die Inspiration.

Hunde sind empfindlicher als Katzen. Schon kleinere Dosen (0,01-0,02 mg. pro Kg.), bewirken bei ihnen, wie die Kurve 5 zeigt, eine Zunahme der Atemfrequenz und Atemtiefe. Nach 0,05 mg. pro Kg. tritt unter erheblicher Frequenzsteigerung Cheyne-Stokes'sches Atmen ein (Kurve 6 bis 8), das nach 0,3 mg. pro Kg. noch stärker wird.

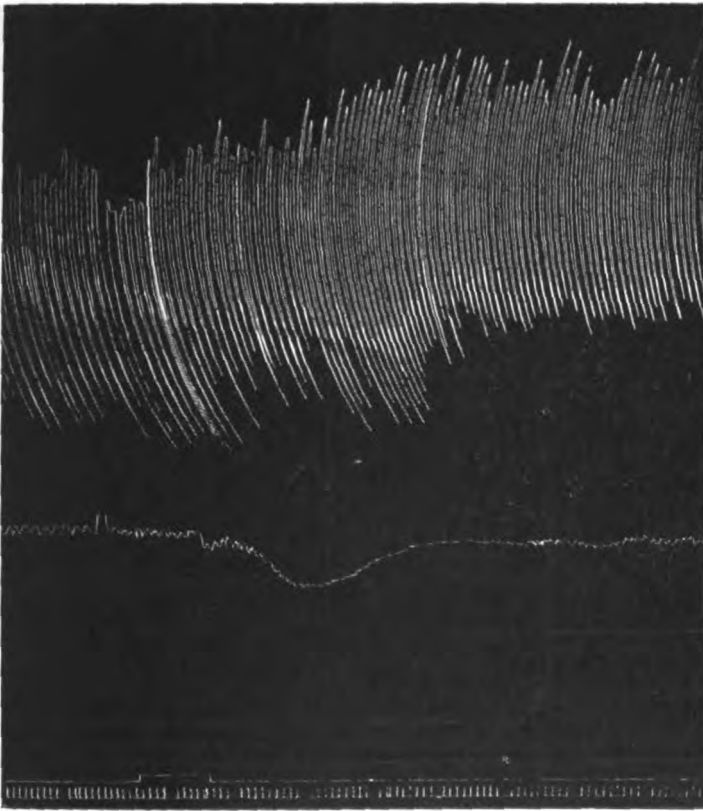
(1) Rp. ! Yohimbin hydrochloric 1,0

s. i. Aq. fervid. 250,0 add. Chloroform gtt. V.

D. S. 5 mal täglich je 1 Esslöffel voll in einem Kleientrank zu geben.

(2) Alle Kurven sind von links nach rechts zu lesen. Nr. 1-19, 21-28 sind auf 1/2 verkleinert, 20 in Originalgröße wiedergegeben

In Kurve 1-4 liegt der Mittelpunkt der gekrümmten Linien der Atemkurve in gleicher Höhe mit der Sekundenmarke.



Kurve Nr. 1.

Katze, 3500. Alkohol, Chloroform, Aether-Narkose, 18 Nov. 1905, 12 h. 46.

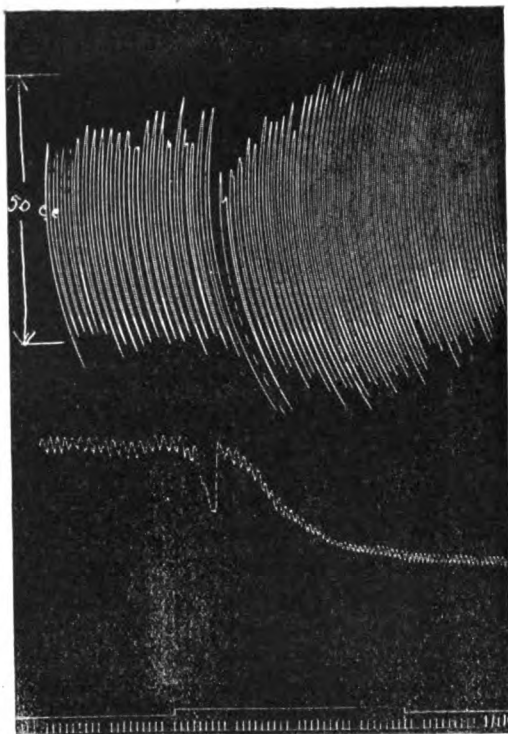
Trachealkanüle mit 5 Ltr. Flasche zur Registrierung verbunden, die Flasche wird nach wenigen Minuten frisch gelüftet. Bellowrekorder geacht, s. auf Kurve Nr. 2.

Obere Kurve Atmung (1), untere Blutdruck, Zeit in Sekunden. Im Anfang der Kurve: Blutdruck 128 mmHg. Atemtiefe 45 ccm, Atemfrequenz 36 pro Min.

Intravenöse Injection von 2 ccm. Yohimb. lact. 1/10.000 (= 0,06 mg. p. kg.).

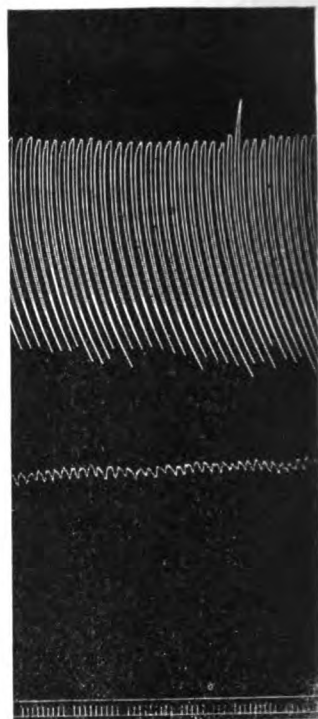
nach 13'	Fall des Blutdrucks bis 98 mm.	Atemtiefe 42 ccm.	Atemfrequenz pro Min. 57
" 40"	Anstieg " " 122 "	" 60 "	" " 60
" 11 1/2'	" " 122 "	" 40 "	" " 60
" 3'	" " 122 "	" 40 "	" " 46

(1) ▼ Inspiration. — ▲ Expiration in Kurve 1—4.



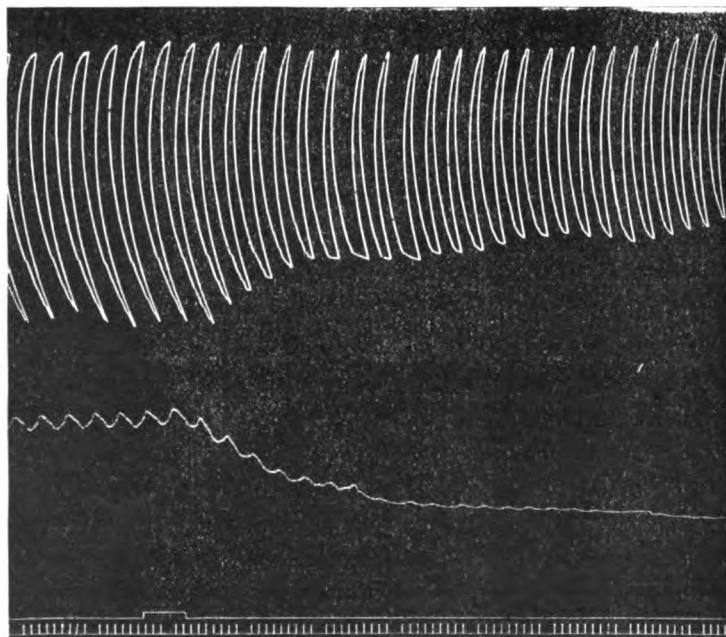
Kurve Nr. 2.

Derselbe Versuch wie Kurve 1. 12 h. 58'. In Anfang der Kurve : Blutdruck 144, Atemtiefe 42, Frequenz 48. Intravenös 9 ccm. Yoh. lact. $\frac{1}{10\ 000}$. Blutdruck fällt bis 80 mm. Atemtiefe 55-62, Frequenz 95.



Kurve Nr. 3.

Fortsetzung, dazwischen Lüftung der Atemflasche. 3 Min. nach der Injektion : Blutdruck 124 mm. Atemtiefe 41 ccm. Frequenz 36.



Kurve Nr. 4 (1 h 37).

Fortsetzung Vagi durchschnitten. 10 ccm. = 2,5 g. Urethan intravenös allmählich injiziert von 1 h. 15'-1 h. 30'. 1 h. 37' : 4 cc. Yoh. lact. intravenös.

Anfang der Kurve :
 Blutdruck 104 mm.
 Atemtiefe 50-51 ccm.
 Atemfrequenz 16-18
 nach Yohimbin :
 Druck fällt bis 56 mm.
 Atemtiefe 39, dann
 33 ccm.
 Atemfrequenz
 während des Falles
 17-18 bei Tiefstand
 26 p. Min.

Versuchsordnung : Kurve 5-9. (23 Nov. 1905)

Der mit Alk., Aether, Chloroform leichtmarkotisierte Hund (ca 3000 g.) befand sich in einem luftdicht schliessenden Glaskasten, aus dem luftdicht schliessende Verbindungen zur Tracheal- und Venenkantle und eine Oeffnung zum geeichten Bellow-Recorder führen. Die Kurven geben also die Druckschwankungen im Innern des Kastens wieder.

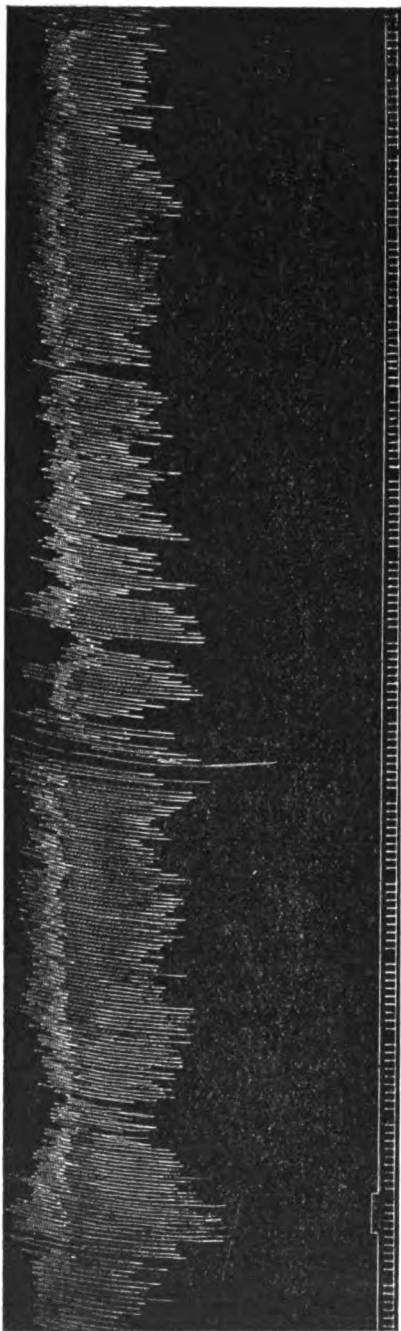
Tier liegt ganz ruhig. Vor Injektion : Atemtiefe 65 ccm., Atemfrequenz pro Min. 84-87.

4 h. 26' : I, Intravenös 1 c.c. Yohimb. lact. 1/100.000 ohne Wirkung.

4 h. 30' : II. 6 cc. Yohimb. lact. 1/100.000 :

{ 15'' nach Injektion : Atemtiefe 60, Frequenz 93
 30'' " " " 80, " 96
 45'' " " " 65, " 93

Kurve Nr 5

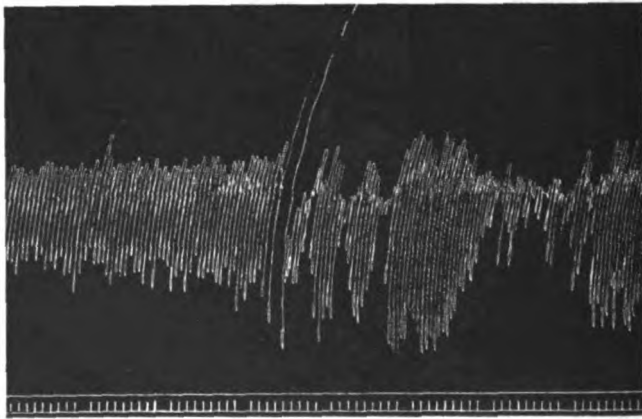


Kurve Nr. 6.

15 Min. später. Vor Injektion : Atemtiefe 63, Frequenz 93. — Intravenös III, 1,5 ccm. 1/10.000 Yohimb. lact.
10-30'' nach Injektion : Atemtiefe 100, Frequenz 117.
" " bis 120, " 117, Cheyne-Stokes Typus.

Wir sehen auf den Kurven sehr deutlich das Auftreten der schon bei der Beobachtung der Allgemeinwirkung des Yohimbins sehr markant hervortretenden Cheyne-Stokes'schen Atmung. Dabei fehlt jede Andeutung von Dyspnoe. Die durch leichte Narkose bewirkte Ruhe des Tieres wird nicht unterbrochen, nur die Atmung ist erregt.

Nach intravenöser Injektion von Urethan beruhigt sich die Atmung sofort (Kurve 8), und nunmehr ist der vorher deutliche Atemeffekt nach selbst hohen Yohimbindosen verschwunden (Kurve 9). Hunde, bei denen durch einen Stich in das Rückenmark in der Gegend der Membrana oburatoria die Verbindung des Atemcentrums mit dem Gehirn teilweise zerstört war (siehe Teil IV der Arbeit), zeigten auch eine Steigerung der Atemfrequenz durch Yohimbin. Erst nach totaler Durchtrennung des verlängerten Marks blieb sie aus.



Kurve Nr. 7.

5'-6' nach Injektion III (4 h. 50').

6' Min. nach Injektion III, Atemtiefe 65-140, Frequenz 117, Cheyne-Stokes Typen.

7' " " " 65 " 117, Regelmässiger.

8' " " " 65 " 102, Regelmässig.

Injektion IV : 4 h. 55 : 4 ccm. 1/10.000 Yohimb. lactic.

" V : 5 h. 29' : dasselbe.

Diese wenigen Beispiele zahlreicher, immer in gleicher Weise ausgefallener Beobachtungen lassen sich wohl nur in der Weise deuten, dass *Yohimbin schon in den kleinsten Dosen*, welche den beim Menschen therapeutisch verwandten entsprechen, *eine Steigerung der Erregbarkeit des Atemcentrums bewirkt*.

Nach letalen Dosen, deren Wirkung Oberwarth am Kaninchen studiert hat, tritt Lähmung der Atmung ein, während das Herz weiter schlägt.



Kurve Nr. 8.

5 h. 32'. 3 Min. nach Injektion V. Cheyne-Stokes Typus. Tier hat keine Krämpfe liegt ruhig. Atemtiefe bis ca 120 ccm. Frequenz 144, wechselnd.
 5 h. 33'. Injektion VI : 3 c.c. = 0,75 g. Urethan intravenös. Danach Atemtiefe 60 nach 1' = 60. Frequenz 87, nach 1' : 134.
 5 h. 37', 1,25 g. Urethan (VII). — 5 h. 42. Atmung regelmässig. Tiefe 80 ccm frequenz 153. — 5 h. 43. Injektion VIII, 5 cc. 1:10.000 Yohimb. lact.



Kurve Nr. 9.
 5 h. 45', 2 Min. nach Injektion VIII.
 Atemtiefe 80 ccm. Frequenz 153.



Kurve Nr. 10.
 Blutdruck von Hund, 4300 g., Morph. mur. 0,007 p. Kg. Alk., Aether, Chloroformmischung. Vagi erhalten. Zeit in Sekunden.
 Injektion v 1 cc, sowie 2 cc 1/100 000 Yoh. lact. ohne Wirkung.
 Injektion von 1 cc. 1/10.000 Yohimb. lact. intravenös. Cheyne-Stokes Atmung Keine Krämpfe.

III. Wirkung auf die Blutverteilung.

I. BLUTDRUCK.

Bei Katzen beeinflussen Dosen bis zu 0,01 mg. pro Kg. den Blutdruck nicht, nach Mengen von 0,06 mg. pro Kg. (s. Kurve 1) tritt bisweilen eine vorübergehende, kurz dauernde Steigerung des Druckes, meist aber geringer Druckabfall ein.

Nach intravenöser Injektion von 0,26 mg. pro Kg. (s. Kurve 2 und 3) sinkt der Druck stärker, erreicht nach etwa 2 Minuten die alte Höhe oder bleibt dauernd 10-20 mm. tiefer als vor der Injektion. Die Pulsfrequenz ändert sich meist nicht (Ausnahme s. Kurve 11 bei 0,04 mg. p. Kg.).

Nach hohen, sicher als toxisch zu bezeichnenden Dosen von 0,5-1 mg. pro Kg. (intravenös!) sinkt der Druck noch stärker und erreicht seine alte Höhe nicht mehr vollkommen, sondern bleibt dauernd viel tiefer.

Bei Hunden ist die Blutdruckbeeinflussung fast genau so wie bei Katzen, nur reagieren sie auch hier empfindlicher: Nach Dosen von 0,01 bis 0,05 mg. pro Kg. sieht man bisweilen schon einen Druckabfall von 40 mm. Quecksilber (s. Kurve 31) mit sofortigem Wiederanstieg, oft über die normale Höhe hinaus (s. Diagramm C, pag. 102). Nach Dosen bis zu 0,1 mg. pro Kg. tritt der Druckabfall ausnahmslos ein. Es findet auch hier sofort Ausgleich, aber nur bis zur früheren Höhe statt.

In vergiftenden Dosen über 0,1 mg. pro Kg. (intravenös) sinkt der Druck sehr stark, steigt alsbald wieder an, ohne indes die alte Höhe zu erreichen.

Sind die Vagi erhalten, so nimmt die Pulszahl nach hohen Dosen beim starkem Sinken des Druckes ab. Die Pulsverlangsamung fehlt dagegen stets bei Katzen nach Vagusdurchschneidung und Einleitung künstlicher Atmung (s. Kurve 12) und beim Hunde nach Injektion kleinerer Dosen, wie wir sie fast ausschliesslich verwendeten.

Die Beschleunigung und Vertiefung der Atmung, sowie die Cheyne-Stokessche Atmung üben naturgemäss infolge der wechselnden Druckverhältnisse im Thorax, wohl auch infolge periodisch wechselnder Erregung des Gefässcentrums von Seiten der Atemcentrums, einen bedeutenden Einfluss auf die Blutdruckkurve aus. Ein Beispiel hierfür bietet Kurve 10 (p. 89). Die Schwankungen verschwinden fast immer nach Beruhigung der Atmung durch Urethan.

Nur in seltenen Fällen zeigte die Blutdruckkurve nach grossen

Yohimbindosen ähnliche, wenn auch erheblich kleinere, periodische Schwankungen bei durch Urethan gelähmtem Atemcentrum, künstlicher Atmung und gleichmässiger, kräftiger Herzthätigkeit (s. Kurve 26, p. 104). In solchen Fällen ist der Druck im Thorax wohl konstant. Die Vagi waren durchschnitten und so die auf diesem Wege vermittelten vasomotorischen Reflexe auch ausgeschlossen. Da ich nun am überlebend erhaltenen Arterienmuskel, der kurze Zeit hindurch mit Yohimbin vergiftet war, *spontane* rhythmische Zuckungen beobachten konnte ⁽¹⁾, da ich ferner bei konstantem Aortendruck und regelmässiger künstlicher Atmung rhythmische Schwankungen der Stromgeschwindigkeit in der Art. renalis nach Yohimbin festgestellt habe (s. Diagram C), so liegt es, glaube ich, am nächsten, als Ursache der zuletzt erwähnten Blutdruckschwankungen « spontane » Änderungen in der Weite grosser Gefässe anzunehmen.

2. HERZ.

Zur Untersuchung der Wirkung auf Herz und Gefässe mussten die durch Unregelmässigkeit der Atmung bedingten Schwankungen ausgeschlossen werden, ebenso waren etwaige Änderungen der Pulszahl infolge Vaguswirkung durch Durchschneidung der Vagi zu beseitigen.

Die durch Morphinum (etwa 0,007 g. pro Kg. Hund) und, wenn nötig, Alkohol-Aether-Chloroform-Mischung schwach betäubten Tiere wurden im warmen Zimmer auf einem Tisch mit gewärmter Unterlage, um die Abkühlung zu verhindern, aufgespannt, dann durch künstliche Atmung mit vorgewärmter Luft apnoisch gemacht und intravenös eine 25 % ige Urethanlösung langsam injiziert. Erst nachdem die auf Urethan eintretende starke Verlangsamung der eventuell noch vorhandenen spontanen Atmung und die sehr charakteristischen Änderungen in der Blutverteilung sich ausgeglichen hatten, begann die Prüfung des Yohimbin

Es fragte sich zunächst, ob die Änderungen des Blutdrucks durch Wirkung auf das Herz, die Gefässe oder durch Beides bedingt sind. War eine Schwächung der Herzkraft die Ursache, so musste sich das Herz während des Druckabfalls diastolisch ausdehnen, das Blut also in ihm stauen.

Die Versuche wurden in der Art vorgenommen, dass in tiefer Narkose unter künstlicher Atmung der Thorax breit eröffnet, das Pericard an der Spitze durch einem Xförmigen Schnitt gespalten und ein birnen förmiges gläsernes Onkometer an den an der Herzbasis anhaftenden Pericardresten unter Vaseline dichtung luftdicht eingebunden wurde. Vermeidet man beim Einbinden jede allzustarke Zerrung, so schlägt das Herz in dem Glasraum durchaus regelmässig weiter. Die Volumänderungen wurden mit Hilfe eines Bellow-Recorders registriert.

(1) Arch. (f. Anat.) u. Physiol. 1906. Suppl. p. 422-424.

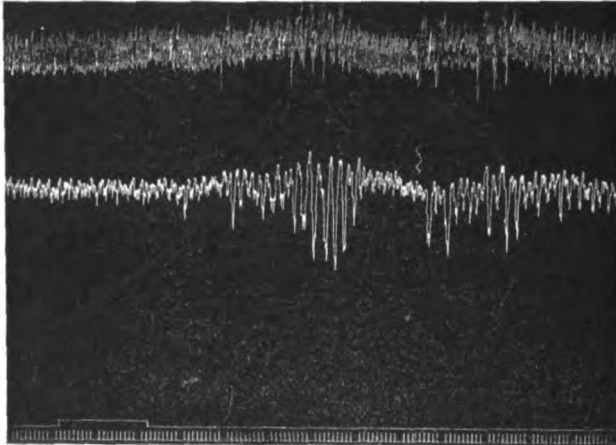
Katze, 2500 g., Urethan-Narkose. Künstliche Atmung.

Obere Kurve : Herzvolumen.

Untere » Blutdruck. Zeit in Sekunden.

1 c.c. 1/100.00 Yohimb. lact. 2 Mal ohne Wirkung.

▼ Systole. ▲ Diastole.

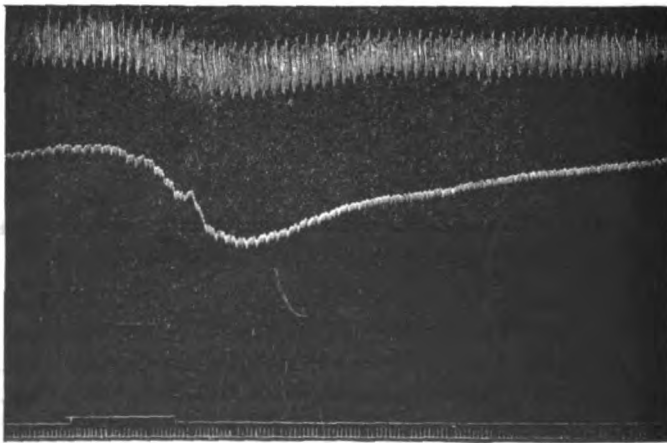


Kurve Nr. 11.

Injektion von 1 c.c. 1/10.000 Yohimb. lact. intravenös.

Puls pro Minute	vorher	162	Blutdruck	125 mm
»	» 40'' nach Injektion	129	»	114 »
»	» 2' »	130	»	127 »

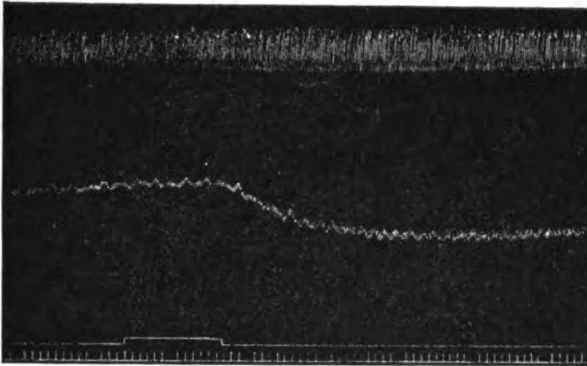
Vagi durchtrennt.



Kurve Nr. 12.

Injektion von 1 c.c. 1/1000 Yohimb. lact. intravenös. Blutdruck fällt von 145 mm. bis 92 mm., steigt sofort bis 140 mm. Pulszahl pro Minute. Vorher 198, bei Fall 192, nachher 192.

Wir sehen aus Kurve 11-13, dass selbst nach Injektion hoher Yohimbindosen (0,4 mg. pro Kgr. intravenös) bei starken Drucksenkungen von 145 bis 92 oder 84 bis 58 mm. keine Zunahme des Herzvolumens eintritt. Von Stauung ist keine Rede und hierdurch bewiesen, dass *jedenfalls bei den therapeutisch zur Verwendung kommenden Dosen der Fall des Blutdrucks nicht durch Schwächung des Herzens bedingt ist*. Damit ist *nicht* gesagt, dass



Kurve Nr. 13.

Hund, ca 12 Kg., Morph. 0,007 p. Kg. Vagi durchtrennt. Urethan Narkose, künstliche Atmung.

Obere Kurve : Herzvolumen. ▼ Systole. ▲ Diastole.
Untere Kurve : Blutdruck.

Zeit in Sekunden. — Intravenöse Injection von 2 c.c. 1/1000 Yohimbin. lacticum.
Blutdruck fällt von 84 bis 58 mm. Pulszahl unverändert.

Yohimbin nicht in maximalen, sicher letalen Dosen auch auf das Herz schädigend einwirkt. Versuche am Froschherzen, sowie am künstlich gespeisten, isolierten Säugetierherzen, die an anderer Stelle mitgeteilt sind, haben dies vielmehr erwiesen. (1)

In einer nach Abschluss dieser Versuche zu meiner Kenntnis gelangten Arbeit kommt **Kakowski** (2), durch Versuche am Froschherz und isolierten Säugetierherz zum gleichen Resultat. Wenn Verf. aber auf Grund dieser Beobachtungen « entschieden behauptet », dass Yohimbin auf « das Herz auch des Menschen bei länger dauernder Anwendung und gesteigerter Dose schädlich einwirken kann » (p. 75) und vor der Anwendung warnt, so ist dieser Schluss nach obigem Resultat nur für Herzkranken vielleicht berechtigt. Jedenfalls besteht bei den therapeutisch in Betracht kommenden Dosen keine Gefahr für ein normales Herz. Man sollte sich doch ir. E. w. klar sein, dass Beobachtungen am mit RINGER'scher Lösung künstlich durchspülten Herzmuskel nicht ohne weiteres auf das im Körper schlagende Organ übertragen werden können.

(1) Archiv. (f. Anat.) u. Physiol. 1906, Suppl. p. 391.

(2) Archives internat. de Pharmacodyn., 1905. Vol. XV, p. 72.

3. GEFÄSSE.

Nachdem so die Versuche an Hunden und Katzen für nicht extreme Yohimbindosen eine Schädigung der Herztätigkeit ausgeschlossen hatten, *musste die Ursache der Blutdrucksenkung in vasomotorischen Einflüssen gesucht werden.* Das allgemeine Vergiftungsbild deutete schon auf eine starke Beteiligung der **Hautgefässe** hin. Es wurden daher zunächst onkometrische Versuche an den Extremitäten ausgeführt.

Schon nach den niedrigsten, überhaupt auf die Blutverteilung wirksamen Dosen (beim Hund 0,005 mg. pro Kg. intravenös) sieht man bisweilen eine *Zunahme des Beinvolumens*, und zwar entweder ohne dass sich der Blutdruck ändert, oder genau gleichzeitig mit Beginn einer geringen Senkung des Druckes. Die Kurven 14 und 15 zeigen dasselbe für etwas höhere Dosen. Das Volumen des Vorderbeins steigt genau gleichzeitig mit dem Sinken des Druckes an, während das des Hinterbeins zuerst ein wenig sinkt, um einige Sekunden später stark zu steigen. Bei der Senkung wird der Volumpuls des Hinterbeines nicht kleiner, die Volumabnahme braucht daher nicht auf einer Vasokonstriktion zu beruhen, sondern kann auch durch gleichzeitiges Einströmen des Blutes in grosse sich erweiternde Gefässbezirke bedingt sein. Beim Ansteigen nimmt der Volumpuls in Kurve 14 deutlich zu, in Kurve 15 nicht.

Die *Gefässerweiterung* trat *auch* nach Ausschaltung des Centrums und ohne Aenderung des arteriellen Einlaufdrucks *bei künstlicher Durchblutung des Beins am toten Tier* im Brodieschen⁽¹⁾ Durchblutungsapparat hervor. Sie ist also keine Folge der Senkung der Aortendrucks. (Kurven 16-19.)

BAYLIS⁽²⁾ hat bekanntlich gefunden, dass das Volumen völlig entnervter Organe (Zerstörung des Rückenmarks, des zugehörigen Sympathicusabschnitts, Bepinseln der Oberfläche des Organs mit Phenol) bei Absinken des Einlaufdrucks zunächst abnimmt, dann aber infolge Vasodilatation stark zunimmt. Diese Volumzunahme erklärt sich durch Erschlaffung der Gefässmuskeln infolge Aenderung des Innendrucks, genau so wie dies an ausgeschnittenen, überlebend erhaltenen Gefässen beobachtet werden kann (MAC WILLIAM, O. MEYER)⁽³⁾.

Die *Dilatation* wird *durch* vorhergehende Verengerung der Strombahn mittels *Adrenalin kaum beeinflusst*, und *umgekehrt* ist *Adrenalin auch nach der Yohimbindilatation noch wirksam*.

Nach grossen Yohimbindosen hält die Volumzunahme der Extremitäten erheblich länger an als die Blutdruckvariation. Es erschien daher möglich, dass die Zunahme ihre Entstehung einer Exsudation von Lymphe durch das geschädigte Gefässendothel verdankt, dass sie also nicht allein auf einer Gefässerweiterung beruht.

(1) BRODIE und DIXON: Journ. of Physiol. XXX.

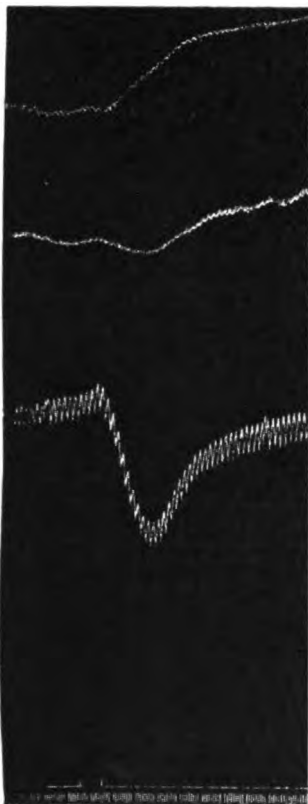
(2) Journ. of Physiol., XXVIII, p. 230.

(3) Proc. Roy. Soc. 1902. LXX p. 109. Proc. physiol. Soc. 1906. Juni.

Sitz. Ber. phys. med. Ges. Würzburg 1905, p. 11. Zeitschr. f. Biol., 1906, Heft. 3.

Versuch 6 Nov. 1905.

Hund, 10 1/2 Kg, Morph, Urethan Narkose. Künstliche Atmung. Vagi durchschnitten.



Kurve 14.

Obere Kurve : Linkes Vorderbein-
Volumen. (Pistonrekorder.)

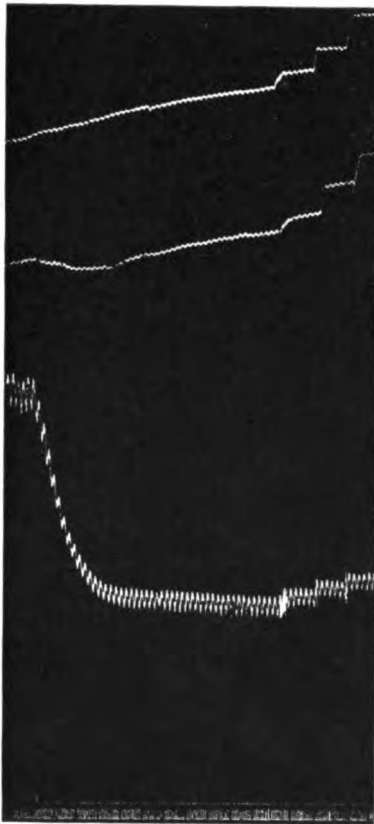
Mittlere Kurve : Rechtes Hinterbein-
Volumen. (Bellowrekorder)

Untere Kurve : Blutdruck.

Zeit in Sekunden.

Schon nach 5 c.c. 1/100 000
Yohimbin. lact. mit Sinken des
Druckes genau gleichzeitiges Steigen
des Hinterbeinvolumens.

Wirkung von 5 c.c. 1/10 000
Yoh. lact. intravenös auf Kurve 14.



Kurve Nr 15.

Derselbe Versuch wie Kurve Nr. 14.

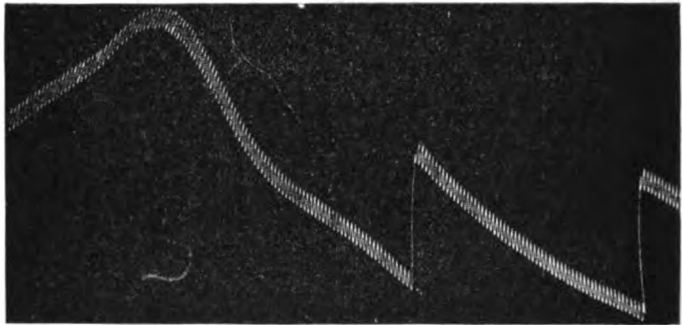
Wirkung von 2 c.c. Yohimb. lact.
1/1000 intravenös. Sofort, nach 2 Min.,
5 Min., 9 Minute

Kurven Nr. 16-19.

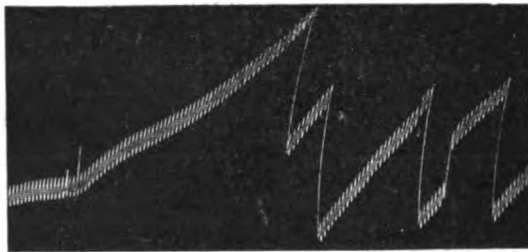
Künstliche Durchblutung eines isolierten Hinterbeins (Katze). Druck ca 125 mm, Hg.



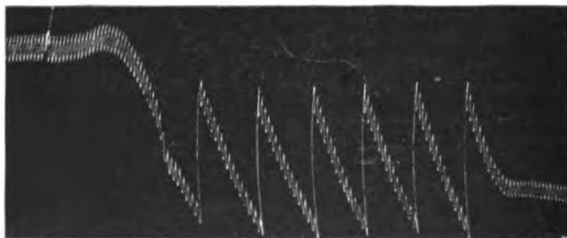
Beimischung von 1 c.c. Yohimbin
lact. 1 : 50.000. | | | | | | | | |
Verstellung des Schreibers, | | | | | | | | |
Pumpe unberührt. | | | | | | | | |
+ Aenderung der Durchblutung.
Wirkung von Yohimbin Zunahme des Stromes um + 100 %.



Beimischung von Adrenalin. | | | | | | | | |
Verstellung des Schreibers, | | | | | | | | |
Pumpe unberührt.
Wirkung von Adrenalin 1 c.c. 1/100.000 während der Dilatation nach Yohimbin
Abnahme — 45,5 %.



Beimischung von 1 c.c. Yohimb. lact 1 : 50.000. | | | | | | | | |
Verstellung des Schreibers, | | | | | | | | |
Pumpe unberührt.
Wirkung von Yohimbin nach Adrenalin. Zunahme des Stromes + 33 %.



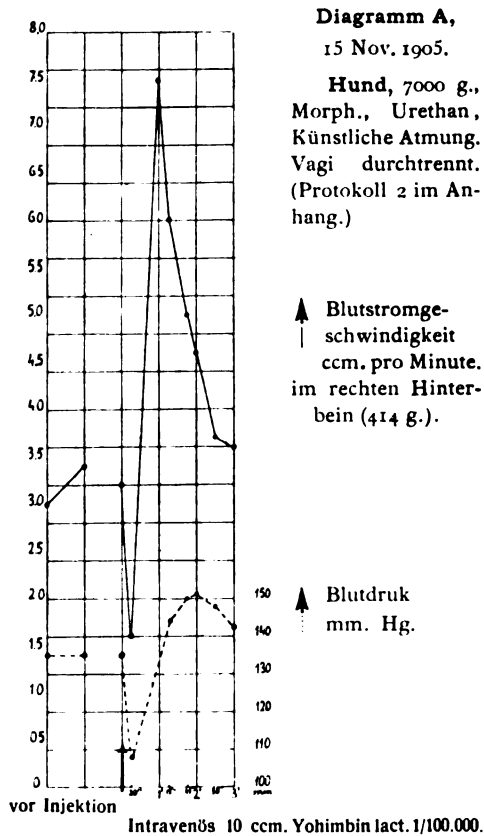
Beim. v. 1 c.c. Adren. 1 : 100000 | | | | | | | | |
Verstellung des Schreibers, | | | | | | | | |
Pumpe unberührt. | | | | | | | | |
+ Aender. d. Durchblutung.
Wirkung von Adrenalin auf die durch Yohimbin dilatirten Gefäße. Abnahme — 36 %.

Um dies mit voller Sicherheit zu entscheiden, musste die *Änderung der Blutstromgeschwindigkeit in der Vena femoralis* untersucht werden. Zeigte sich hier bei gleichbleibendem oder sogar sinkendem Druck eine Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit, so war die Erweiterung der Strombahn bewiesen.

Das Resultat zweier Versuche, die nach Brodie's onkometrischer Methode (1) ausgeführt wurden, ist aus Diagramm A und den Kurvenabschnitten 20 A bis J zu entnehmen.

Zur Erläuterung der Kurven No 20 diene folgendes :

Durch einen unmittelbar vor der Öffnung des Glaszylinders, in welchem das Bein luftdicht eingeschlossen ist, unter die Vena femoralis gelegten Faden kann der venöse Abfluss des Blutes aus dem Bein für beliebige Zeit aufgehoben werden. Da die Arterie unberührt bleibt, steigt das Volumen des Beines an, der Recorder schreibt eine ansteigende Volumkurve. Diese schneidet zwei auf der berussten Fläche der Kymographions sich markierende horizontale Linien, deren Abstand aufgrund einer kurz vor Beginn des Versuchs ausgeführten Aichung 0.5 ccm. entspricht. Der Recorder muss vor dem Versuch während mehrerer Stunden absolut sicher luftdicht geschlossen haben. Hat man ferner auf der Kurve die Zeit markiert, so ergibt die Ausmessung, in welchem Zeitraum 0,5 ccm. Blut in das Bein hineingeströmt sind. Wenn Kurve 20 A und F Bestimmungen vor der Injektion sind, so ist, wie man schon mit bloßem Auge sehen kann, dieser Zeitraum in Kurve 20 B und G größer, in C, D, H, I sicher kleiner geworden. Das Blut ist also im ersten Falle langsamer, im zweiten Falle schneller eingeströmt. Um Schädigung der Gefäße durch die Stauung zu vermeiden, dürfen die Zeiten der Messung nur ganz kurz sein, und die Vene muss sofort danach wieder frei gegeben werden. Der Schreiber sinkt dann schnell wieder zur alten Höhe ab (siehe Kurve 20 C, E, G.).



(1) BRODIE U. RUSSELL : Journ. of Physiol. XXXII, p. XLVII.

BARCROFT U. BRODIE : ibid. XXXI, p. 52.

Hund, 12 Kg. — Zeit 1/30 Sekunden. — Stromgeschwindigkeit im rechten Hinterbein)
Verauch 11 November 1905. (Stromgeschwindigkeit im rechten Hinterbein)
— Abscissen Abstand = 0,5 c.c. Vergl. Protokoll 1 im Anhang.



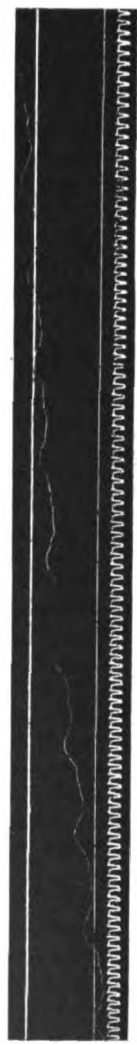
Kurve 204. — 12 h 22' vor Injektion.



Kurve 206. — 15 Sekunden nach Injektion von 2 c c Yohimbin lact. 1/10 000 (12 h. 22' 10'').



Kurve 20c. —
45 Sekunden
nach Injektion.




Kurve 20d. —
1 1/2' nach Injektion.



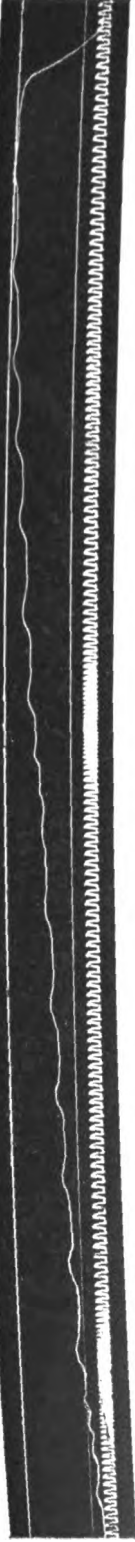
Kurve 20e.
3' nach
Injektion.




Kurve 20f. — 12 h. 24' 30'' vor dem rechten Injektion



Kurve 20f. — 12 h. 43' 30'' : vor den neuen Injektion.



Kurve 20g. — Injektion von 10 cc Yohimbin lact. 1/10 000 Kurve 15'' danach



Kurve 20h. — 1 1/2 Minuten nach der Injektion.



Kurve 20i. — 5 Minuten nach der Injektion.

Diese Versuche zeigen, dass mit Sinken des Druckes der *Blutstrom im Bein nicht immer sofort beschleunigt* wird. Die *Beschleunigung tritt oft erst mit Wiederanstieg des Druckes ein, hält aber meist länger an als die Variationen des Blutdrucks*. Wurde nun aber (s. Protokoll 3 im Anhang und Diagramm B) durch Unterbindung der Darmgefäße der ganze Darmkanal und die Milz ausgeschaltet, so trat nunmehr das gegensinnige Verhalten von Blutdruck und Stromgeschwindigkeit im Bein aufs deutlichste hervor.

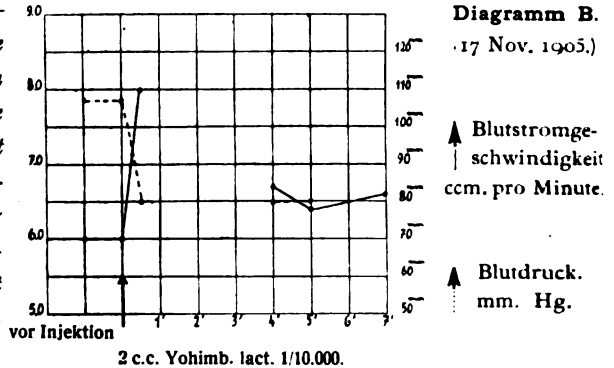
Es ergibt sich demnach, dass in der Tat die *Gefäße der Extremitäten durch minimalwirksame Yohimbindosen erweitert werden, während der Blutdruck sinkt. Der Sitz dieser Wirkung ist ein peripherer, in den Gefäßen selbst gelegener*. Wenn die Blutstromgeschwindigkeit

nicht sofort ansteigt, so

muss dies durch gleichzeitige Gefässerweiterung in anderen Gefäßgebieten bedingt sein. Die Strombahn in den Extremitäten bleibt auch noch nach Ausgleich des Druckes längere Zeit hindurch erweitert.

Den Verhältnissen in den anderen Organgebieten galten die nächsten Versuche. *Betrachten wir die Niere, so steigt ihr Volumen schon nach kleinsten Dosen, die den Druck entweder nicht beeinflussen, oder ihn etwas erhöhen, und sinkt nach einigen Minuten zur ursprünglichen Höhe*. Bei starkem Fallen des Druckes setzt die Volumzunahme gleichzeitig ein, dann sinkt die Volumkurve ein wenig, um endlich stark und für längere Zeit anzusteigen. (Kurven 21-22.)

Die Zunahme der Volumpulse ist meist deutlich ausgeprägt. Da das Nierenvolumen bisweilen schon einige Sekunden vor Beginn der Drucksenkung zu Steigen anfängt, so erweist dies mit Sicherheit, dass *die Blutdrucksenkung zum Teil jedenfalls durch die Erweiterung der Strombahn in der Niere bedingt ist*. Wenn der Anstieg nicht stetig fortschreitet, sondern durch ein vorübergehendes Absinken unterbrochen wird, so bedeutet dies, dass



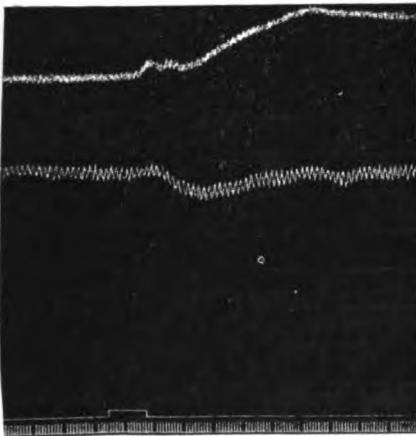
grosse Gefässgebiete sich zu erweitern beginnen. In dem zu Kurve 21-22 gehörigen Versuch können das, da der Darm mit der Milz entfernt war, und die Leber den Druckänderungen passiv folgt, nur die Haut und das Gehirn gewesen sein. Nach grösseren Yohimbindosen ist die Dilatation nach etwa 15 Minuten noch nicht ausgeglichen, sondern hält länger an.

Versuch von 4 Nov. 1905.

Hund 9000 : Morph. mur 0 007 p. kg. Urethannarkose, künstliche Atmung. Vagi durchtrennt. Abbinden des Rektum, Unterbindung der Art. mesent. inf. sup., der V. portae, Massenligatur um Cardiaende des Magens. Entfernung des Darmes, des Magens, der Milz. Linke Niere in Onkometer, Ureter durchschnitten an Blasenende, führt aus Onkometerkapsel ohne Knickung heraus.

Injektionen von 1 c.c. Yohimb. lact. 1/100.000 intravenös bewirken 2 Mal (11 h. 30' u. 11 h. 50') Volumzunahme der Niere. Blutdruck unverändert.

Injektion von 5 c.c. Yoh. lact. 1/100.000 ebenso, Volumzunahme stärker. (11 h. 55').

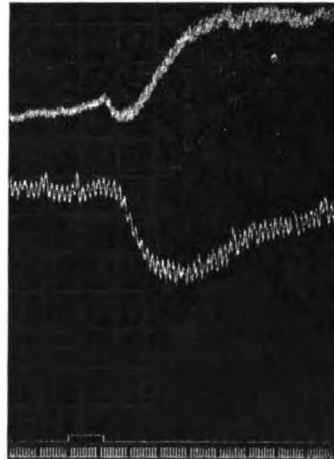


Kurve Nr 21 : 12 h. 10'.

Obere Kurve : Nierenvolumen.

Untere » Blutdruck. Zeit in Sekunden.

Intravenöse Injection von 1 c.c. Yoh. lact. 1/10.000.



Kurve Nr. 22 : 12 h 46'.

Intravenöse Injektion von 2 c.c. Yoh. lact. 1/1000.

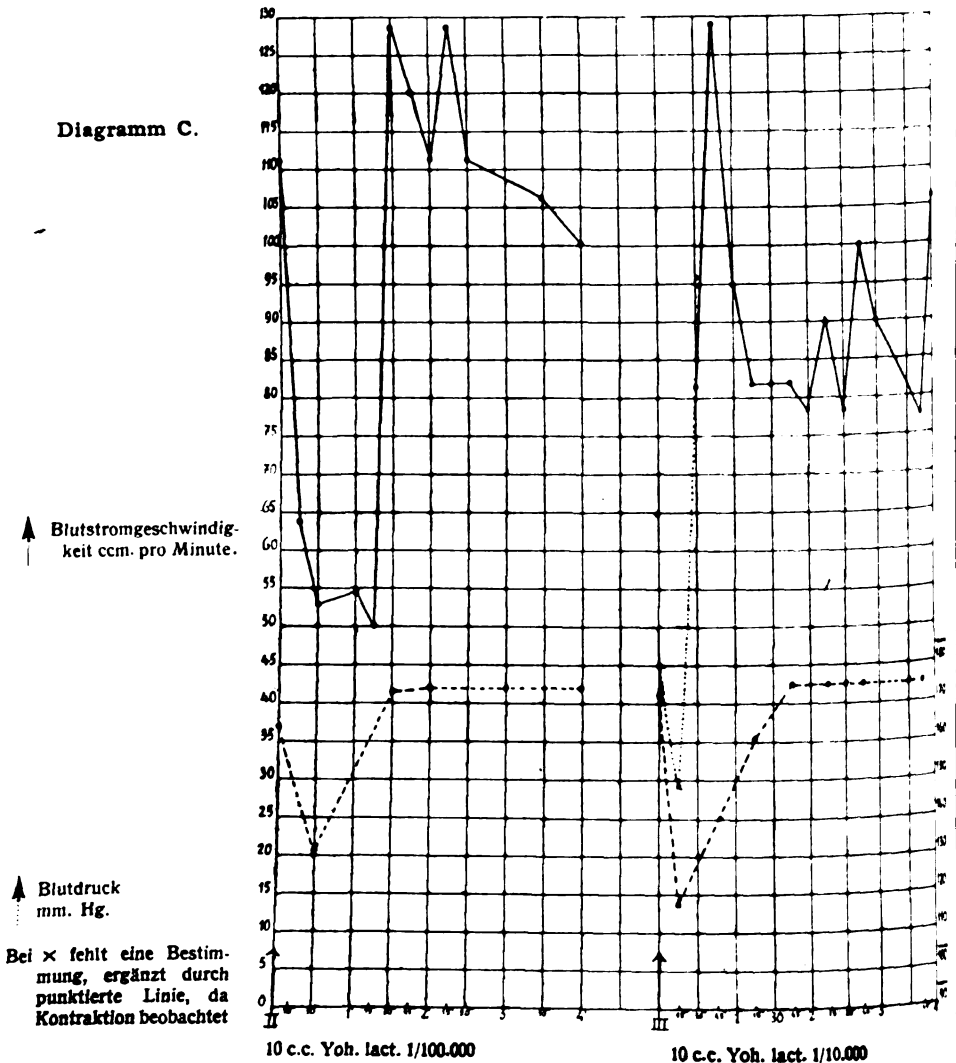
Die Messung der Strömungsgeschwindigkeit in den Nierengefässen bestätigte die onkometrischen Beobachtungen. Wie das Protokoll eines dieser Versuche (4 des Anhangs) und das Diagramm C zeigt, ist der Blutstrom in den ersten Sekunden nach der Injektion bei sinkendem Druck verlangsamt, dann wird er bedeutend schneller und zwar entweder gleichmässig ansteigend oder durch eine zweite kurze Verlangsamung unterbrochen. Während der ersten Senkung wurde mehrfach eine Abnahme, während des Anstieg eine Zunahme der Pulshöhen beobachtet.

Während der Zunahme der Geschwindigkeit stellen sich, ohne auf den Blutdruck von Einfluss oder durch ihn bedingt zu sein, wellenförmige rythmische Schwankungen der Stromgeschwindigkeit ein. Es scheinen hier periodisch wiederkehrende Aenderungen in der Weite der Strombahn der Niere vorzuliegen (die Atmung war völlig regelmässig, der Aortendruck gleich hoch), die bei den anderen untersuchten Organen nicht beobachtet wurden (cf. p. 91). Die Geschwindigkeit bleibt, nachdem der Blutdruck die anfängliche Höhe schon wieder erreicht hat, noch erhöht bei erweiterter Strombahn.

Versuch 13 Nov. 1905.

Hund : 6000 gr., Morph. mur. 0.007 p. kg., Urethan. Darm und Milz entfernt.
(Linke Niere 29.5 g.) in Onkometer. (Rechte Niere 27 g.)

Diagramm C.



Bei einer so starken und lange dauernden Einwirkung auf die Nierengefäße liegt die Befürchtung nahe, dass das Yohimbin die Niere nachhaltig schädigen kann. Wie A. Löwy aber mitteilte, hat er bei Kaninchen selbst nach wochenlang täglich ausgeführten Injektionen niemals Albuminurie beobachtet. Dasselbe giebt POLTAWZEFF an. Wenn beim Kaninchen, das schon normaler Weise so leicht Albuminurie zeigt, keine Nierenschädigung zu beobachten war, so ist wohl der Schluss gerechtfertigt, dass eine Gefahr für die weniger empfindliche Niere des Hundes und des Menschen zumal bei den therapeutisch zur Verwendung kommenden, niedrigeren Dosen nicht besteht. Damit stimmen auch die bisherigen klinischen Erfahrungen vollkommen überein.

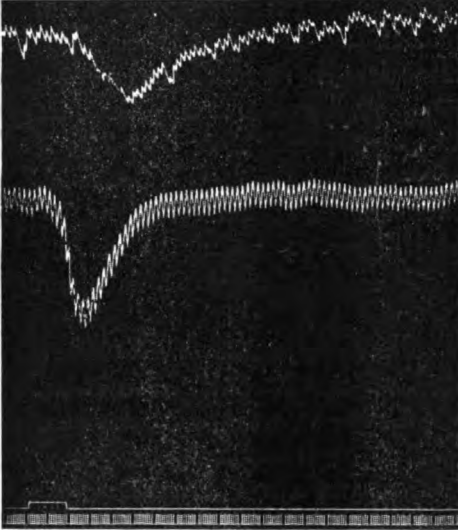
Die Wirkung auf die **Gefäße des Darmes** endlich rundet das Bild ab, das wie uns von der Beeinflussung der Blutverteilung durch Yohimbin zu bilden haben.

Die die Haut- und Nierengefäße schon beeinflussenden kleinen Dosen erzeugen, selbst wenn der Blutdruck sinkt, keine Zunahme des Darmvolumens. Das Volumen nimmt vielmehr ab, wie Kurve 23 zeigt, und zwar erst, nachdem der Blutdruck schon zu sinken begonnen hat, also passiv. Bei höheren Dosen folgt auf die Volumabnahme stets eine Volumzunahme, die aber immer erst mit oder nach Wiederanstieg des Druckes einsetzt. Sie ist oft noch nicht beendet, wenn der Druck schon seine alte Höhe wieder erreicht hat, sondern hält viel länger an. (Kurve 24-25.) Betrachtet man den Darm, so zeigt er lebhaftes Pendelbewegungen, die auch auf Kurve 26 sehr deutlich ausgeprägt sind, starke Rötung, wässerige Exsudation in das Lumen, alles *Zeichen einer entzündlichen Reizung.*

Hier war es nun vollkommen zweifelhaft, ob die beobachtete Volumzunahme einer Erweiterung der Strombahn ihre Entstehung verdankt, oder ob die Exsudation allein die Zunahme bedingte. Die Untersuchung der Strömungsgeschwindigkeit ergab, wie die Protokolle 5 und 6 im Anhang, die Kurvenabschnitte 27a bis e und das Diagramm D zeigen, *während des Abfallens des Blutdrucks eine Abnahme, während des folgenden Anstiegs und noch nach Ausgleich des Druckes eine starke Zunahme der Durchblutung des Darmes.*

Hund, 9000 g., 0,06 Morph. mur., Alk., Aether, Chloroform Narkose, dann Urethan 2,5 g. intravenös. Vagi durchschnitten. Dünndarmschlinge in Onkometer, künstliche Atmung : 26 Atemzüge pro Minute.

Obere Kurve : Darmvolumen. Untere Kurve : Blutdruck. Zeit in Sekunden.



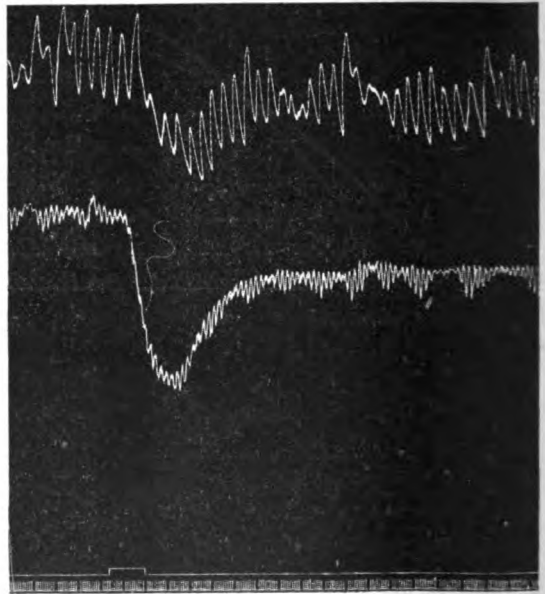
Kurve Nr. 23. 12 h. 14'.
Intravenöse 2 c.c. 1/10.000 Yoh. lact.
Druckabfall 163 bis 103 mm.



Kurve Nr. 24. 12 h. 33'.
Därmhebel tiefer gestellt, 10 c.c. Yoh. lact. 1/10.000
Druckabfall von 166 bis 110, steigt bis 156.



Kurve 25. 12 h 40'.
Darmhebel nicht verändert!
10-11 grosse Pendelbewegungen des Darmes p. Min.



Kurve Nr 26 12 h. 48'
2 c.c. 1/1000 Yoh. lact. Darmhebel nicht verändert. Druckabfall 170 bis 100. Anstieg bis etwa 150 mm. Blutdruckwellen sicher nicht durch Gerinnung bedingt.

Auch bei *Durchspülung des isolierten Darmes am toten Tier* bewirkte Yohimbin *starke Dilatation*, Zunahme des Stromes bis zu 55% (s. Kurve 28). Die Dilatation hinderte nicht den Eintritt der Gefäßverengerung durch Adrenalin (Kurve 29).



Kurve Nr. 28. — Durchblutung des isolierten Darmes (Katze).

Zeit :	4 h. 45'	4 h. 45' 30''	4 h. 46'	4 h. 48'	4 h. 49'	4 h. 51'	4 h. 57'
Tropfenzahl in der Minute :	360	Injektion von 1 ccm. Yohimb. lact. 1/100.000.	416	480	480	480	480



Kurve Nr. 29
4 h. 58'
Fortsetzung von Nr. 28.

||
Injektion von 1 c.c. Adrenalin 1/10.000.
Der Darm wird ganz weiss, blutleer.

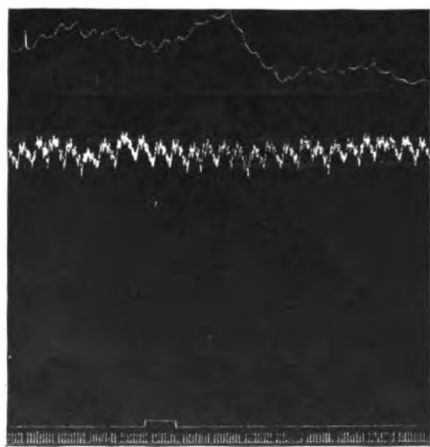
Die **Milz** verhält sich ganz anders als die bisher geschilderten Gefäßgebiete. Sie zeigt schon nach den Blutdruck nicht verändernden Dosen, stärker bei den ihn herabdrückenden, eine *deutliche Volumabnahme*. (s. Kurven 30, 31).

Kurve Nr. 30

Obere Kurve : Milzvolumen
Untere » Blutdruck.
Zeit in Sekunden.

Hund, 7600 g. : Morph. 0,05, Urethan-narkose, künstliche Atmung, Vagi durchschnitten.

Wirkung der intravenösen Injektion von 2 c.c. Yohimb. lact. 1/100.000.



Kurve 27a-e. 9. Nov. 1905. — Hund ca 8000 g. Dünndarmschlinge Morph. mur. 0,06, dann Urethan intravenös. Künstliche Atmung (s. Protokoll 5 im Anhang). Abstand der beiden Abscissen = 1 ccm. Zeit 1/30 sekunden.

12 h. 18' : Blutdruck 132 mm. Blutstromgeschwindigkeit pro Minute = 35.3 ccm.
12 h. 20' : Intravenös 10 ccm. Yohimbin. lactic. 1/100.000.

12 h. 21' = 1 Min nach der Injektion. Blutdruck 116 mm. Geschw. = 28.6 ccm.

12 h. 22' : 2 Min. nach Injektion.
Blutdruck 127 mm. Geschw. 46.1 ccm.

12 h. 23' 30'' : 3 1/2 nach Inj. Blutdruck 140 mm.
Geschw. 39.1 ccm.

12 h. 30' : 10' nach Inj. Blutdruck 127 mm.
Geschw. 100.0 ccm.

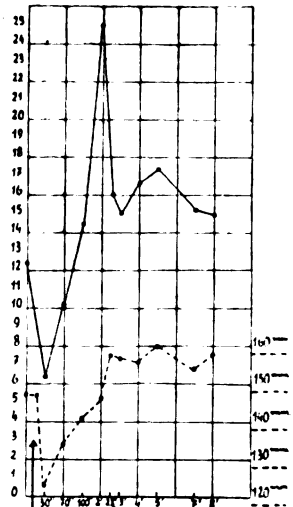
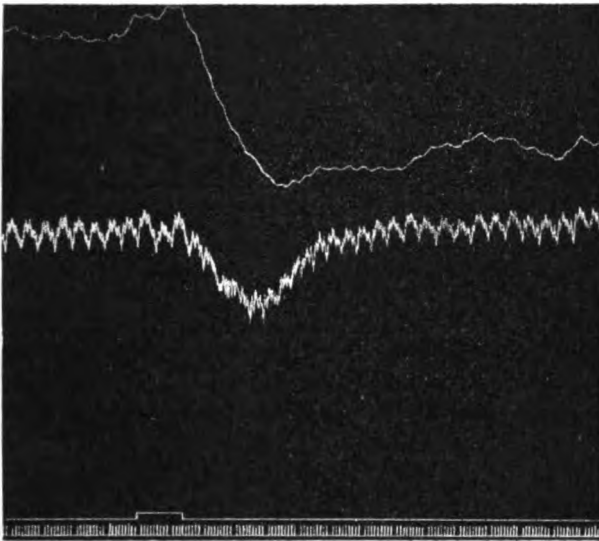


Diagramm D.

Versuch von 10. Nov. 1905.

- ▲ Kleine Dünndarmschlinge.
 - ↑ Blutstromgeschw. ccm. pro Minute.
 - ▲ Blutdruck mm. Hg.
 - ⋮ Inj. 5 ccm. Yoh. lact. 1/10000.
- (Protokoll Nr. 6 im Anhang.)



Kurve Nr. 31.

Obere Kurve :
Milzvolumen.

Untere Kurve :
Blutdruck.

Zeit in Sekunden.

Derselbe Versuch
wie Kurve 30.

10 ccm. Yohimbin
lact. 1/100.000 in-
travenös.

Durchblutungen der isolierten **Lunge** endlich ergaben, dass die *Lungengefäße erst durch maximale Dosen von Yohimbin beeinflusst werden.* Bei solchen extremen Mengen sehen wir eine *Gefässerweiterung, die auch hier wieder die Adrenalinwirkung nicht beeinflusst, und andererseits noch nach Adrenalin eintritt* (Kurve 32, 33).

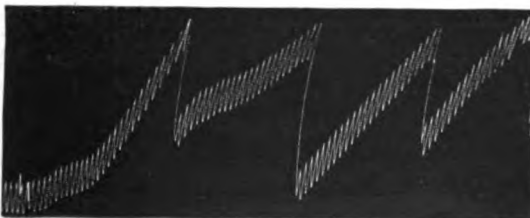


||
Bemischung von Yohimb.
lact. Verdünnung im
ganzen 1 : 12500.

| Verstellung der Schreibhebels.

+
Andere Einstellung
der Pumpe.

Kurve 32 u. 33. — Durchblutung der isolierten Lunge.



||
Adrenalinwirkung
nach Yohimbin.

| Verstellung des Schreibhebels.

Kurve Nr. 33.

Entsprechend den Beobachtungen von **BRODIE** und **DIXON** sah ich bei der Lunge nach Adrenalin niemals Verengerung der Strombahn, sondern entweder gar keine Wirkung oder Dilatation.

Da hier beide Mittel im *gleichen* Sinne, gefässerweiternd, wirken und sich gegenseitig gar nicht stören, so scheint das Yohimbin in der Gefäßwand an anderen Teilen anzugreifen als Adrenalin, wenn man nicht annehmen will, dass die erste Dilatation keine maximale war und daher ermöglicht, dass das danach angewendete, vom gleichen Angriffspunkt wirkende Mittel die Dilatation noch verstärkt. Allerdings erscheint diese Annahme für Adrenalin ziemlich unwahrscheinlich, da es am isolierten Organ, wenn überhaupt, maximale Veränderungen der Gefäßweite hervorbringt, sodass eine zweite Adrenalingabe fast stets wirkungslos ist. Besondere Versuche am überlebenden Arterienmuskel, die bezweckten, den Angriffspunkt der Yohimbin in der Gefäßwand aufzuklären, haben keine sichere Entscheidung gebracht. (1)

Die die Lungengefäße beeinflussenden Yohimbindosen sind weit höher als die beim intakten Tier zur Verwendung kommenden, wie die folgende Berechnung zeigt. Es ergibt sich daraus, dass wir die Lungengefäße bei Beurteilung der Wirkung des Yohimbins auf die Gesamtblutverteilung ganz ausser acht lassen dürfen.

Ein Hund von 9 Kg. zeigte nach intravenöser Injektion von 1 c.c. einer Yohimbinlösung von 1 : 100000 schon deutliche Aenderungen des Nierenvolumens und des Blutdrucks. Wenn das Tier etwa $1/12$ seines Körpergewichts = 750 c.c. Blut besitzt, so befindet sich das Yohimbin in den ersten Sekunden nach der Injektion in der Blutbahn in einer Verdünnung von etwa 1 : 75 Millionen. Die höchsten von mir überhaupt beim intakten Tier angewendeten Dosen (Lösungen von $1/10000$) ergeben immer noch eine Verdünnung in der Blutbahn von 1 : 750000. Dem gegenüber hatte bei der Durchblutung der Lunge eine Verdünnung von 1 : 125000 noch keine Wirkung. Erst 1 : 12500 erzeugte eine Dilatation von etwa 29 %.

Die Beeinflussung der Blutfülle des Penis.

Die Beobachtung der Wirkung des Yohimbin am nicht narkotisierten männlichen Tier hatte als besonders in die Augen fallendes Symptom eine deutliche Zunahme der Blutfülle der äusseren Genitalien gezeigt.

Sahen wir auch nicht immer so kräftige Erektionen, wie bei starker geschlechtlicher Erregung, wenn die Tiere mit läufigen Weibchen in Berührung kommen (Hervortreten der Spitze des tiefrot gefärbten und angeschwollenen Penis aus dem Praeputialsack), so ist doch bei geschlechtsreifen Hunden eine stärkere Rötung der Glans penis und Schwellung des Penisschaftes die Regel. Schon Löwy hatte während der Yohimbinwirkung die Hoden und die Vasa deferentia nach Spaltung der Haut und Freilegung des Leistenkanals beobachtet und hochgradige Erweiterung der Blutgefäße am Vas deferens und den Nebenhoden festge-

(1) Arch. (f. Anat.) u. Physiol. 1906. Suppl. p. 42 .

stellt. Er sagt : « Die Gefässe am Vas deferens des Katers können sich dabei bis zum Umfang eines Zündholzes erweitern ! » Ich beschränkte mich daher auf die Verhältnisse am Penis, suchte des Phänomen der « Erektion » in seine einzelnen Faktoren zu verlegen und eine Beeinflussung dieser objektiv festzustellen.

Seit den grundlegenden Forschungen C. ECKHARDS ist die Frage nach dem Einfluss des Nervensystems auf das Zustandekommen der Erektion relativ selten bearbeitet worden. Es herrschte dabei, wie mir scheint, eine gewisse Meinungsverschiedenheit über das, was man unter « Erektion » versteht, sodass nicht immer der gleiche Erscheinungskomplex der Betrachtung unterzogen wurde. ECKHARD (1) selbst definierte « Erektion » folgendermassen :

« Das wahre Wesen der Erektion besteht also in einer absolut vergrösserten Blutmenge, die während gewisser Zeit durch das Glied hindurchfliesst ; die Ausbildung ist die Herstellung eines hydraulischen Gleichgewichtszustandes in einem elastischen Röhrensystem für den Fall, dass durch die Hinwegräumung von Hindernissen ein grösserer Teil der Druckhöhe für eine gewisse Zeit der Bewegung zugute kommt. » Es fügt aber sofort hinzu, dass er andere die Erektion erhöhende Nebenumstände durchaus nicht leugnet. Aus seinen Arbeiten geht hervor, dass ihm « Erektion » gleichbedeutend ist mit gesteigerter Blutfülle der cavernösen Räume des Membrum. Davon trennt er die Vorgänge ab, die zum Hervortreten des Penis aus dem Praeputialschlauch führen. Wir wollen uns zunächst einmal nur mit der Beeinflussung der Blutfülle des Penis durch die Yohimbiniinjektion beschäftigen.

Den *Mechanismus*, der die gesteigerte Blutfülle des Penis herbeiführt, übersehen wir dank ECKHARDS Forschungen und neuerer anatomischer Arbeiten in recht befriedigender Weise : Bei sexueller Erregung oder Reizung der Nervi erigentes tritt Erschlaffung der glatten Muskeln in den Trabekeln der Corpora cavernosa, sowie Erweiterung der mit muskulösen Polstern in der Intima ausgestatteten Penisarterien ein (2). Ferner scheint aber auch an bestimmten Stellen Kontraktion von Gefässmuskeln zur Erweiterung des Lumen zu führen. Die Penisarterien enden nämlich in den lakunären Räumen als kolbige Anschwellungen, als von ECKHARD sogenannte « Erektionsbüschel ». Ihre feinen Oeffnungen sind in der Norm fest verschlossen. Die in der ganzen Arteria pudenda und noch in diesen Endverzweigungen besonders mächtige entwickelte Längsfaserschicht der Wand hört erst hier plötzlich auf. Contrahieren sich diese bogenförmig um die Endöffnung herumliegenden Längsfasern, so öffnet sich die Arterie. Da die Längsmuskulatur die Ringmuskulatur bedeutend übertrifft, wird bei der Reizung, vorausgesetzt, dass beide Schichten von den gleichen Nerven innerviert werden, ein Widerstand für die Blutströmung hinweggeräumt (3).

Eine Compression der im Penis ihren Ursprung nehmenden Venen ist dagegen sicher nicht der hauptsächlichste Grund der vermehrten Blutfülle. Denn schon *Haller* wusste, dass Verschluss des Stammes der Venae pudendae communes, sowie der Vena bulbosa, keine « Erektion » herbeiführt ; ECKHARD bestätigte es : Die « Erektion » bleibt auf Reiz der Beckennerven aus, wenn die Aorta oder die Aeriae pudendae comprimiert werden, bei selbst Tage lang andauerndem Priapismus kommt es nicht zur Gangrän, die Tempe-

(1) ECKHARD : *Beiträge z. Anat. u. Physiologie, Giessen*. Bd. 3, 1863, p. 123.

(2) NAGELS' *Handbuch der Physiologie*. Bd. II, 1, p. 68. (Arbeiten von Kölliker, von Ebner).

(3) ECKHARD : *Beiträge zur Anat. u. Physiol. Giessen*. Bd. 4, 1869, p. 69.

ratur des erigierten Penis ist erhöht, ohne dass etwa ein Grund zu lokaler Wärmebildung vorliegt, die Farbe des Blutes in ihm ist nie rein venös, cyanotisch. Von totaler Behinderung des Venenabflusses und hochgradiger Stauung kann also keine Rede sein.

Trotzdem spielt aber doch vielleicht eine Erschwerung des Blutabflusses infolge Venenverengung durch Kontraktion einer Reihe quergestreifter Muskeln, so des Bulbo- und Ischio-Cavernosus und des Transversus perinaei bei der Blutfüllung des Penis, besonders im ausgebildeten Zustand, eine gewisse Rolle (1).

Der Hund besitzt sogar einen besonderen Compressor *venae dorsalis penis*, den Houston'schen Muskel, der direkt hinter der Symphyse sitzt. Beim Menschen fehlt dieser. Dafür hat die Vene nach C. BENDA's Untersuchungen (2) gerade an dieser Stelle dicht unter der Intima gelegene, mächtige Wülste aus elastischen Fasern und glatten Muskelzellen, die infolge ihrer eigenartigen Anordnung bei der Kontraktion das Venenlumen verengern und die durch sie hindurchtretenden *Venae cavernosae* verschliessen können. (S. auch Atlas von C. BENDA und PAULA GÜNTHER. Tafel XL, Figur 1.) *So dürften also wohl beim Zustandekommen der Blutfüllung des Penis Erschlaffung und Kontraktion glatter und Kontraktion quergestreifter Muskeln zusammenwirken.*

Um nun die nach Yohimbiniinjektion auftretende Steigerung der Blutfülle des Penis zu messen, versuchten wir zunächst, die Strömungsgeschwindigkeit in der *Vena dorsalis penis* nach der vorher besprochenen Methode zu bestimmen, begegneten allerdings bei Freilegung derselben den gleichen Schwierigkeiten, mit denen ECKHARD lange Zeit vergeblich gekämpft hat.

Die *Vena dorsalis* übertrifft an Bedeutung für die Blutabfuhr die viel engeren *Venae profundae* und *Bulbosa* so erheblich, dass ECKHARD nach Verschluss der letzteren weder eine Stauung im penis, noch eine Steigerung des Blutstroms in der Dorsalvene fand.

Die Messung des Blutstroms in dieser allein, giebt daher einen ebenso richtigen Aufschluss über die Strömungsverhältnisse im Penis, wie wenn man die Strömungsgeschwindigkeit in der sehr viel schwerer zugänglichen *Vena pudenda communis* an der Stelle bestimmen wollte, wo sie aus allen Penisvenen entsteht.

Der Hund besitzt anders als der Mensch zwei *Venae dorsales*. Diese vereinigen sich erst ganz kurz vor dem Durchtritt durch das *Ligamentum transversum pelvis* und teilen sich sofort darauf, kurz hinter der Symphyse, wo sie noch in das straffe Sehnengewebe fest eingebettet sind. Hier inseriert der Houston'sche Muskel.

Es ist daher völlig unmöglich, diese gemeinsame Strecke aus ihrer Umgebung zu lösen, ebenso unmöglich, die Vene hier oder im Becken zu comprimieren, ohne gleichzeitig die beiden Zweige völlig zu verschliessen. So gelang es nicht, nach Abbindung der einen Vene und Einbindung einer centralwärts gerichteten Canüle in sie den Blutstrom an der Gabelung vorbei in die Canüle zu leiten. Es musste daher zur einfachsten, aber ungenauesten Methode, der Tropfenzählung, gegriffen werden, die allerdings doch noch immer besser ist als der von Eckhard oft gewählte Weg, den Penis unter Schonung der *Venae dorsales* quer durchzuschneiden und die Blutung an der Schnittfläche zu beobachten. Die

(1) A. NICOLAS: *Organes érectiles*. Thèse Paris, 1886, bestreitet dies.

(2) Verhandlung der Anat. Gesell. 1902. S. 220. Verhandlung der Physiologischen Ges. zu Berlin 1902, XII Sitzung ferner: Dissertation von Ludwig Saenger. Bern 1904: *Ueber die Vena dorsalis penis* (In Nagel's Handbuch sind diese Vorrichtungen an der *V. dorsalis* nicht erwähnt.)

eine der ganz oberflächlich verlaufenden Venen wurde unterbunden und das aus der zweiten ausfliessende Blut direkt zu messen versucht. Da die zahlreichen in Abständen von etwa 3 mm. vorhandenen Venenklappen die Rückströmung des Blutes unmöglich machen, mussten diese durch Einführen von feinen Glaskapillaren zuerst zerstört werden. Auch dann war der Blutstrom so schwach, dass die Messung immer wieder durch Gerinnung erschwert wurde. (1)

Eine fortlaufende Untersuchung wurde schliesslich nur dadurch ermöglicht, dass man Glaskapillaren in die Vene einführte, das in einer Minute in sie einströmende Blut sammelte und abwog.

Ein derartiger Versuch sei hier wiedergegeben :

Hund φ , 1 1/4 J. alt, 11500 gr., schwache Alk., Aether, Chloroformnarkose.

Zeit.	Gramm Blut in 1 Minute aus V. dorsalis penis.	Bemerkungen.
3 h. 55' — 4 h. 15'	0.20 — 0.22 (centrale Stück während der Probenahme abgeklemmt)	Mehrere gut stimmende Normalversuche
4 h. 15'	5 c.c. Yohimb. lact. 1/10.000 intravenös.	
4 h. 17'	0.37	Atmung lebhafter, Tier ruhig.
4 h. 18'	0.98	
4 h. 19'	1.36	
4 h. 20'	2.52	
4 h. 21'	2.42	
	Centrale Stück offen.	Etwas Blut verloren.
		Tier vollkommen ruhig.
		Etwas Blut verloren.

Die Erweiterung der Venen war sehr deutlich. Der Blutstrom nahm so stark zu, dass der Assistent fragte, ob das centrale Stück nicht etwa dauernd abgeklemmt sei. *Die Vene blutete in der Tat trotz Offenbleibens des centralen Stückes stärker, als vor der Injektion bei temporärer Abklemmung des centralen Stückes im Becken, während vor der Injektion ohne diese Abklemmung überhaupt kein Blut ausgeströmt war.*

Diese während des Versuchs gemachten Bemerkungen stimmen in auffallenderweise mit der Schilderung überein, die ECKHARD von dem Effekt einer Reizung der Nervi erigentes giebt; diese Beschreibung wurde mir erst viel später im Original zugänglich. ECKHARD hatte eine (mit kohlenensaurem Natron gefüllte) Kanüle in die eine Dorsalvene eingebunden und die andere verschlossen. Er sagt: « Schon der erste Augenschein lehrt, dass vor der Erektion, falls der Tubulus etwa die Weite der im mittleren Grade ausgedehnten Vene hat, das Blut aus dem

(1) S. a. LOVEN : Ber. sächs. Akad., 1866, VIII.

NIKOLSKY : Arch. (f. Anat.) n. Physiol., 1879, p. 212.

FR. FRANCK : Arch. de Physiologie. 1895, p. 122 u. 138.

Tubulus kaum mehr als tropfenweise ausfliesst, während es zur Zeit der Erektion in Form eines Strahles, wie aus einer Arterie hervorsprudelt. »

Unsere Versuche bestätigen zunächst die Auffassung, dass die Blutanhäufung im Penis in erster Linie durch Erweiterung im arteriellen System einschliesslich der Corpora cavernosa zustande kommt, nicht durch Behinderung des venösen Abflusses. Das Blut wurde ja zu einem Punkt gemessen, der weiter nach der Peripherie zu liegt, als die durch Muskelkontraktion ev. zu verengernden Stellen der Vena dorsalis. Sie zeigen ausserdem, dass *Yohimbin im Penis in der Tat Verhältnisse schafft, die der durch Reizung des Beckennerven erzeugten Blutfülle äusserst ähnlich sind.*

Zusammenfassung.

Fassen wir alles, was wir über die Wirkung des Yohimbins auf die Blutverteilung künstlich ventilierter Tiere kennen gelernt haben, zusammen, so fanden wir nach Injektion der niedrigst wirksamen Dosen entweder gar keine Aenderung oder geringes Ansteigen des Blutdrucks. Gleichzeitig erweitern sich die Haut- und Nierengefässe, während die Milz sich contrahiert. Die Volumänderungen dauern nur kurze Zeit. Bald sind die Strömungsverhältnisse wieder normal. Nach etwas grösseren Dosen sinkt der Blutdruck. Gleichzeitig erweitern sich Haut- und Nierengefässe stärker, letztere nach ganz schnell vorübergehender Kontraktion. Einige Sekunden später beginnt auch eine Gefässerweiterung im Darm. Der Zustrom von Blut zu den äusseren Genitalien ist erhöht. Die Milz contrahiert sich stark. Die Gefässerweiterung in der Peripherie geht zurück, der Blutdruck erreicht seine alte Höhe wieder. Die Lungengefässe sind unbeteiligt. Ueber die Leberveränderung fehlen direkte Messungen. Sie sind aber auch unnötig, da die Leber den Blutdruckvariationen nur *passiv* folgt. Die angestellten Versuche genügen vollkommen zur Erklärung der Blutdruckänderungen. Da das Herzvolumen sich während der Senkung nicht vergrössert, die Systolen bei Anstieg des Blutdrucks nicht zunehmen, da ferner die Gefässerweiterung in den genannten Organen auch bei Durchblutung der Organe des toten Tieres eintritt, so ist kein Zweifel, dass *Sinken und Steigen des Blutdrucks durch Aenderungen in der Peripherie bedingt sind, und zwar durch Einwirkung des Yohimbins auf die Gefässwand selbst.* Auch bei lokaler Anwendung wirkt ja Yohimbin gefässerweiternd, erzeugt Hyperämie unter gleichzeitiger lokaler Anästhesierung. (1)

Die Verhältnisse sind complicierter bei natürlicher Atmung. Da diese schon nach den niedrigsten Yohimbindosen frequenter wird, so

(1) A. LOEWY u. FRANZ MÜLLER : Münch. med. Wochenschr., 1893 Nr. 15.

muss sich die Ansaugung des Blutes zum Thorax steigern und der Abfluss des Blutes aus den venösen Gebieten des Körpers noch mehr beschleunigt werden. Bei der Cheyne-Stockesschen Atmung dagegen, die nach höheren Dosen auftritt, wird Ansaugung und Behinderung des Einströmens ins rechte Herz abwechseln.

In hohen, nicht mehr therapeutisch anzuwendenden und für den Menschen sicher toxischen Dosen erreicht der Blutdruck seine alte Höhe selbst nach etwa 1/2 Stunde nicht mehr. Die Gefäße bleiben lange Zeit erweitert, das Endothel der Darmgefäße scheint zu leiden, die Darmschleimhaut zeigt die Erscheinungen entzündlicher Reizung. Nach sicher letalen Dosen endlich wird der Herzmuskel geschädigt, aber erst, nachdem zuvor schon Atem- und Gefäßlähmung eingetreten ist.

Die Versuche haben weiter gezeigt, *wie wichtig und oft unbedingt notwendig es ist, das Ergebnis der onkometrischen Prüfung des Organvolumens durch Messung der Strömungsgeschwindigkeit in dem betr. Organ und durch Durchblutungsversuche am überlebenden Objekt zu kontrollieren und zu ergänzen.*

IV. Wirkung des Yohimbin auf die Genitalreflexe.

Nachdem wir gesehen haben, dass Yohimbin die Blutfülle des Penis steigert und beim nicht narkotisierten Tier Erektionen von individuell verschieden intensiver Ausbildung hervorruft, fragt es sich weiter, ob Yohimbin vielleicht auch andere bei der « Erektion » eintretende und reflectorisch erzeugbare Vorgänge begünstigt, die mit dem Vollziehen des Begattungsaktes in Beziehung stehen.

Wie erwähnt identifiziert ECKHARD « Erektion » mit dem vasomotorischen Phänomen der Blutfülle im Penis. NAGEL folgt ihm in der neuesten Bearbeitung dieses Gegenstandes (1), indem er unter « Erektion » die Volumzunahme und Gestaltsänderung des Penis versteht. Während daber ECKHARD sagt. « Die Erektion kann auf reflectorischem Wege nicht erzielt werden », fasst NAGEL sie als Reflexvorgang auf, bei dem allerdings der centripetale, afferente, Teil des Bogens nicht ein für alle Mal derselbe sei, indem ausser Reizen, welche in der Genitalgegend einwirken, andere teilweise sogar durch Hirnnerven vermittelte und Gehirnbahnen passierende Erregungen in Betracht kämen.

Demgegenüber erscheint es ausserordentlich vorteilhaft, anknüpfend an die klassischen Arbeiten von LANGLEY und ANDERSON (2) über das autonome Nervensystem principiell zu trennen die beim Erektionsvorgang eintretende Beeinflussung quergestreifter Muskeln, die « somatische

(1) Handbuch der Physiologie, II, 1, S. 66.

(2) Journ. of Phys. XIX u. XX. Ergebnisse der Physiologie, II Jahrgang, Abtlg. II.

Erektion », von der Beeinflussung der glatten Muskeln in der Gefäßwand der visceralen oder « *autonomen Erektion* ».

Die genannten Autoren teilen die efferenten Nervenfasern in 1/ solche, die zu quergestreiften Muskeln gehen, somatische, und 2 solche, die alle anderen, efferente Fasern enthaltende Gewebe, ausgenommen die Nervenzelle selbst versorgen, autonome, d. h. vom zentralen Nervensystem relativ unabhängige.

LANGLEY und ANDERSON sahen sich zu dieser Trennung gezwungen, da sie sowohl bei geeigneter isolierter Reizung der Spinalnerven, ohne sympathische Fasern mit zu reizen, als auch nach Durchschneidung des Lumbalteils der « *Sympathicus* » und totaler Entfernung der Vasodilatoren bei Reizung des nur Vasokonstriktoren führenden Nervus pudendus Vortreiben des Penis (« *protrusion* ») ohne Gefässerweiterung beobachteten.

Nur mit Hilfe dieser Unterscheidung lässt sich meines Erachtens das experimentelle und klinische Material verstehen und eine wissenschaftliche Durchforschung der die Genitalsphäre beeinflussenden Arzneimittel anbahnen.

Versuchen wir so in grösster Kürze die beim Tier und Menschen vorliegenden Beobachtungen über das Zustandekommen der « *Erektion* » wiederzugeben, so wissen wir, dass die « *somatische Erektion* » durch mechanischen Reiz des Penis selbst zu Stande kommt, ohne von einer deutlichen Blutfülle der Organs begleitet zu sein. Dieser Reflex ist nach Durchtrennung des Lumbalmarks leichter auslösbar, als am intakten Tier, steht also wohl unter dem Einfluss einer vom Gehirn ausgehenden Hemmung, die durch gleichzeitig ausgeführte sensible Reizung noch verstärkt werden kann (GOLTZ) (1). Er verschwindet nach Zerstörung des Sacralmarks, passiert den N. pudendus, der efferente motorische Fasern zum Bulbo- und Ischiocavernosus (N. perinaei) und afferente von der Glans, dem Präputium und den Schwellkörpern des Penis her führt (N. dorsalis penis). Autonome dilatatorische Fasern besitzt der N. pudendus nicht, es stammt aus dem 1 u. 2 (Hund und Katze) oder 2 und 3 Sacralnerven (Kaninchen).

Die « *autonome Erektion* », bestehend in Gefässfüllung am Penis, wird vom Gehirn aus, meist wohl indirekt, durch Geruchs- oder Gesichtseindrücke hervorgerufen. Ebenso bewirkt elektrische Reizung in der Gegend der Brücke, der Pedunculi cerebri stärkere Blutung aus den corpora cavernosa (ECKHARD) (2). Die Bahn vom Gehirn zur Peripherie verläuft durch das Rückenmark. Daher erzeugt auch elektrische Reizung

(1) Pflügers Arch., VIII, p. 463.

(2) *Über dem Verlauf der N. erigentes innerhalb des Rückenmarks und Gehirns.* Beitr. z. Anat. u. Physiol. Giesen, VII, 1876, p. 67.

des Halsmarks oder des oberen Lendenmarks Steifung und gerade bei Verletzungen oder Tumoren des Halsmarks wird häufig Priapismus beobachtet. Die Bahnen verlassen das Rückenmark in der Gegend des oberen Lendenmarks.

Ein Hund, dem das ganze Sacralmark und der grösste Teil des Lendenmarks exstirpiert war, bekam bei Annäherung an eine läufige Hündin Steifung des Gliedes und Ejakulation und versuchte die Cohabitation. Die Sensibilität der unteren Körperhälfte fehlte vollkommen. Die psychisch ausgelöste Steifung hörte auf nach Durchtrennung des Rückenmarks in Höhe des 12. Brustwirbels, ebenso in einem anderen Falle nach Exstirpation eines Stückes aus dem unteren Brust- und obersten Lendenmark. Doch stürzte ein solches Tier auch jetzt noch auf eine läufige Hündin los, es bestand also Libido sexualis (L. R. MÜLLER) (1). Ferner sind bei Patienten, denen, wie die Autopsie später ergab, der unterste Teil des Rückenmarks bis herauf zum Lendenmark total fehlte, und deren untere Körperhälfte völlig anästhetisch war, durch sinnliche Eindrücke ausgelöste Steifungen des Penis beobachtet worden. Ein solcher Patient hat sogar noch Kinder gezeugt. (2)

Die efferenten autonomen, die Blutfülle des Penis bewirkenden Nerven stammen aus dem 1 und 2 Sacralnerven, verlaufen in der Bahn des N. erigens (oder « Beckennerv » von LANGLEY) und passiren auf ihrer Bahn zahlreiche Ganglien, so das Ggl. mesentericum inferius und das Ggl. hypogastricum. Die soeben aufgeführten Beobachtungen an Hunden und Menschen werden nun dadurch leicht verständlich, dass die im Gebiet der autonomen Nerven verlaufenden « Reflexe » nicht das Rückenmark passiren brauchen, sondern als sog. « Axonreflexe » ausserhalb desselben verlaufen. Gelangt zum Beispiel ein Reiz vor der Genitalgegend her oder von der stark gefüllten Harnblase aus zum Ggl. hypogastricum und von da zum Ggl. mesentericum, so wird er von hier centrifugal in der Bahn des Beckennerven zu den Blutgefässen des Penis geleitet, und erzeugt, da der Beckennerv nur dilatatorische Fasern enthält, Erweiterung der Penisarterien. So ist auch erklärlich, dass die somatische Erektion bei einem der beschriebenen Hunde nach Exstirpation eines 1 1/2 cm. langen Stückes Mark in der Gegend des drittletzten Lendenwirbels nicht mehr auslösbar war, während die autonome Erektion wie gesagt weiter bestand. Ferner kann es uns nicht Wundernehmen, dass starke Füllung der Blase, der Geschlechtsdrüsen, manueller Druck auf die Blasenwand vom Rektum aus, sogar eine bestimmte Beinhaltung (beim an den Vorderbeinen schwebend gehaltenen Hunde) Erektion erzeugt, die allerdings meist geringer ist, als bei sexueller Erregung.

Während man also das Centrum der somatischen Erektion in das Sacralmark verlegen kann, dürfte er für die autonome Erektion schwer sein, ein « Reflexcentrum » anzugeben, zweifelt doch LANGLEY überhaupt daran, dass

(1) Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 21, p. 86.

(2) L. R. MÜLLER : Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 14, 19, 21.

die anscheinenden « Reflexe » von autonomen Ganglien aus « durch einen Reflexmechanismus herbeigeführt werden gleich dem, welcher einen Reflex vom centralen Nervensystem aus entstehen lässt »; da in keinem Falle eine afferente Faser beteiligt sei.

Aber dies alles scheint immer noch nicht sämtliche der Genitalsphäre zugehende Reize zu umfassen. MISLAWSKY hat nämlich kürzlich nach Durchschneidung beider nervi pudendi und pelvici bei durch Vagusreiz erzeugtem Herzstillstand Kontraktionen des Retractor penis beobachtet, die er auf Erregung der glatten Muskelfasern durch den « Blutreiz » zurückführt (1). Die Drucksenkung allein kann als Anlass zur Kontraktion nicht angesprochen werden, da der Retractor nach Drucksenkung infolge Ischiadicusreizung, bei der das Herz gut weiter schlägt, unbeweglich bleibt. MISLAWSKY vergleicht das Phaenomen mit der paradoxen Pupillendilatation, die seit LEWANDOWSKY u. ANDERSON als durch Blutreiz zustande kommend angesehen wird. Die Dyspnoe, die Anhäufung von Reizstoffen im Blut, sei es nun *Kohlensäure oder saure Produkte der Sauerstoffmangels, können danach also als Reize auf die glatte Muskulatur wirken*. Der Retractor penis zeigt weiter in seiner Kurve, einen weitgehenden Parallelismus mit den Variationen des Blutdrucks (2), sodass man wohl auf die Vermutung kommen darf, dass die Gefäßmuskulatur der Vena dorsalis und die Muskeln in den Corpora cavernosa vielleicht sogar die Muskeln aller Gefäße sich ähnlich verhalten. Für das Zustandekommen der Erektion würde das bedeuten, dass *ausser durch Nervenreiz auch automatisch durch Blutreiz in der Peripherie eine Füllung der corpora cavernosa penis herbeigeführt werden kann*.

So ist also das Problem der « Erektion » auch heute noch ein äusserst verwickeltes, und es wird weiterer ausgedehnter Versuche bedürfen, es restlos zu erklären, zumal die Beeinflussung der glatten Muskelbündel in den cavernösen Räumen und in den früher erwähnten Wülsten der Wand der Vena dorsalis penis des Menschen durch Nervenreizung noch ganz ungenügend erforscht ist.

Jedenfalls erscheint es aber geboten, die rein vasomotorischen Vorgänge d. h. die autonome Erektion von der somatischen Erektion, den « Genitalreflexen », getrennt zu behandeln. Daher habe ich, nachdem die Untersuchung der Blutströmungsverhältnisse im Penis beendet war, weiter festzustellen versucht, *ob und in wiefern die reflektorisch auslösbaren Bewegungen der Genitalmuskeln, die Genitalreflexe durch Yohimbin beeinflusst werden*.

(1) Arch. internat. de Physiologie. Vol. III, Nov 1905, p. 152.

(2) MISLAWSKI : log. cit. SERTOLI : Arch. ital. de Biol., III. 78. DE ZILWA : Journ. of Physiol., XXVII, p. 200.

Hatten doch A. Löwy's Versuche schon mit Sicherheit ausgeschlossen, dass die durch Yohimbin erzeugte Vasodilatation der Hoden und des Vas deferens etwa erst sekundär zur « Erektion » führt, da er diese nach der Castration in gleicher Weise und auf gleiche Dosen beobachten konnte, wie zuvor (1).

Meine Versuche wurden an Hunden angestellt, deren Sensibilität ohne Narkose durch eine in der Gegend der Membrana obturatoria ausgeführte Stichverletzung des obersten Halsmarks vollkommen aufgehoben war. Eine Narkose hätte die Reflexerregbarkeit in unberechenbarer Weise vermindert.

Geht man mit einem nicht zu breiten, an den Seiten stumpfen Stemmeisen an dieser Stelle ein, und zerstört nur einen kleinen Teil des Rückenmarks, so erreicht man vollkommene Aufhebung der Sensibilität, ohne Zerstörung des Gefässcentrums, also ohne starkes Sinken der Körpertemperatur, was die Reflexerregbarkeit ja auch sehr herabsetzen würde. Die Blutung aus dem Stichkanal wird durch Tamponade zum Stehen gebracht. Die Atmung steht natürlich zunächst infolge Shoks still, man muss daher sofort gut vorgewärmte Luft zuführen. Oft kehrt die spontane Atmung nach 1/2 Stunde oder länger zurück. Dann steigert Yohimbin die Atemfrequenz. Eine Beeinflussung der Libido sexualis, d. h. eine Steigerung der vom Gehirn auf die Genitalsphäre wirkenden Reize, war bei den so operierten Tieren jedenfalls ausgeschlossen und die Beantwortung der gestellten Frage dadurch vereinfacht.

Solche Tiere zeigen nun nach Schwinden des Shoks, etwa eine halbe Stunde nach der Operation, je nach ihrer Erregbarkeit mehr oder minder lebhaft, meist allerdings gesteigerte Sehnenreflexe. Es wurde auf diese und besonders auf bestimmte Genitalreflexe geachtet und deren Veränderung studiert. Ich möchte da 3 Reflexvorgänge unterscheiden, die bisher nur zum Theil bekannt geworden sind :

1. Kneift man die Haut der unteren Bauchregion in der Umgebung des Penis ganz schwach mit einer stumpfen Pinzette, so beobachtet man, gewöhnlich nach einer Latenz von 3-4 Sekunden, eine Zuckung in den Hautmuskeln des Praeputiums. Die Zone, innerhalb welcher dieser Reflex ausgelöst werden kann, schneidet meist mit der Höhe der Penis-spitze ab. Die seitliche Ausdehnung nach den Schenkelbeugen hin ist ausserordentlich verschieden, ebenso die Intensität der Wirkung. Kneift man stärker, etwa mit einer Hakenpinzette, so ist das Hautgebiet, innerhalb dessen die Zuckung auszulösen ist, ausgedehnter: Die Zuckungskurve steigt oft treppenartig an, hält sich kurze Zeit auf der Höhe und fällt wieder treppenartig ab.

2. Geht man mit einem stumpfen Finder vorsichtig an der Oeffnung des Praeputiums ein und berührt seine innere Fläche, so bekommt man nur selten Reflexäusserungen. Berührt man aber den Penis nur ganz

(1) Therapie der Gegenwart, Juli 1901.

schwach, so erzielt man je nach der Erregbarkeit des Tieres in sehr verschiedener Ausdehnung : Erektionsbewegung, Vorstossen des Penis, Zuckungen im Bulbocavernosus und Ischiocavernosus, in den Damm-muskeln (Transversus perinaei), dem Sphincter- und Levator ani unter Vorstülpung der Schleimhaut des anus. Bei hochgradiger Erregbarkeit löst schon leiseste Berührung des Penis kombinierte Zuckungen der Beine aus, bestehend aus Beuge- und Adductionsbewegungen im Oberschenkel und leichter Beugung der Kniee.

3. Leichter Druck oder Kitzeln der Fuss-Sohlen erzeugt eine Erektionsbewegung, Zuckung im Bulbo- und Ischiocavernosus.

Bewegungen des Schwanzes treten selten auf, Zwei Mal aber konnte mit Sicherheit bei Berührung der linken Seite des Glans penis eine Bewegung des Schwanzes nach rechts und bei Berührung der rechten Seite eine gleich starke nach links ausgelöst werden.

Nach Durchschneidung des Rückenmarks in der Höhe des ersten Lendenwirbels, sogar schon allein durch Eröffnung der Rückenmarkshöhle verschwindet, wie es scheint, der erste der beschriebenen Reflexe, dagegen ist der zweite und dritte erhalten. Diese gehen erst durch totale Zerstörung des Lenden- und Sacralmarks verloren. Interessant ist, dass *bei Erstickung oder Verblutung der Tiere die Patellarreflexe früher verschwinden als die durch Berührung des Penis auslösbaren Zuckungen.*

Wie die im Anhang folgenden Protokolle Nr. 7 und 8 einiger derartiger Versuche im Einzelnen zeigen, ergab sich nun in der Tat das bemerkenswerte Resultat, dass *diese Genitalreflexe durch kleine Yohimbin-dosen einerseits gesteigert werden, soweit sie schon vor der Injektion auslösbar sind, dass andererseits bestimmte Bewegungen, die vorher nicht auszulösen waren erst jetzt hervorgerufen werden können, z. B. Bein- und Schwanzbewegungen. Dagegen bleiben alle anderen Reflexe des Rückenmarks, so die Patellarreflexe, unbeeinflusst.* Durchschneidung des Lendenmarks oder totale Zerstörung des Halsmarks hinderte den Eintritt der Yohimbinwirkung nicht. Erst völlige Zerstörung des Rückenmarks im Lumbal-, Sacral- und Caudal-Abschnitt hob sie auf. Andere Reflexgebiete des Körpers, etwa die vom Halsmark innervierten, waren nicht betroffen. *Yohimbin erzeugt also in minimal wirksamen Dosen eine Steigerung der reflektorischen Erregbarkeit im Sacralmark, durch welche die somatische Erektion leichter auslösbar wird, ohne gleichzeitig die allgemeine Reflexerregbarkeit zu steigern.*

Schlussfolgerungen.

Ueberblicken wir unter gleichzeitiger Angabe der Dosierung im Zusammenhang die Gesamtwirkung des Yohimbin, wie sie sich aus den vorliegenden klinischen Beobachtungen an Menschen und Tieren, sowie aus unseren Versuchen ableiten lässt, so muss von vornherein betont

werden, dass die Reaktion der nervösen Centralorgane auf Yohimbin individuell erheblich schwankt, während die Beeinflussung der Blutverteilung regelmässiger in die Erscheinung tritt.

Als minimal wirksame Dosen fand ich für Hunde bei intravenöser Zuführung 0,005 mgr. pro Kg., bei subcutaner 0,04 mgr. Holterbach sah nach je 2-5 mgr. per os 3 mal täglich deutliche Reaktion. Beim Menschen sind subcutan oder per os Mengen von 0,2 mgr. pro Kgr. wirksam. (Man giebt drei bis vier Mal täglich eine 5 mgr. enthaltende Tablette.) Diese kleinen Dosen rufen eine complizierte Wirkung hervor, bei der sowohl centrale wie periphere Gebiete beeinflusst sind. Das Individuum wird lebhafter, infolge Reizung des Atemcentrums steigt die Atemfrequenz und -tiefe. Am interessantesten ist, dass die Erregbarkeit der Genitalsphäre gesteigert wird, ohne dass allgemeine starke Uebererregbarkeit besteht, ohne dass die Sehnenreflexe und Berührungsreflexe, anderer Körpergebiete sich gleichzeitig ändern. Die Wirkung tritt, wie Löwy fand, in gleicher Weise nach Kastration ein. Sie bleibt bestehen nach Trennung des Rückenmarks vom Gehirn, nach Durchschneidung des Lendenmarks und geht erst nach Zerstörung des Sacralmarks verloren. Unsere Versuche zeigten, dass eine isolierte Erregbarkeitssteigerung der durch das Sacralmark verlaufenden Reflexe vorliegt. Nach Analogie mit der Yohimbinbeeinflussung der höher gelegenen Nervencentra ist der Angriffspunkt, im Sacralmark selbst am wahrscheinlichsten.

Ganz offen bleibt vorerst die Frage, ob die Libido sexualis durch Yohimbin angeregt wird. Löwy bezweifelte es anfangs. Auf Grund der gleich zu erwähnenden Erfahrungen an weiblichen Tieren und Frauen möchte ich selbst eher der Ansicht zuneigen, dass die Libido gesteigert wird, muss aber zugeben, dass der sichere Beweis noch aussteht. Beim Menschen ist die Frage infolge der kaum zu beherrschenden psychischen Beeinflussung kaum, beim Tier äusserst schwer zu lösen, da man nicht leicht wird unterscheiden können, ob infolge primär gesteigerter Erregbarkeit des Sacralmarks und infolge Zunahme der Reize seitens der hyperämischen Genitalien erst secundär sexuelle Vorstellungen ausgelöst werden, oder ob Yohimbin ihre Entstehung direkt im Gehirn begünstigt. (1)

Interessant wären Versuche an Tieren, bei denen die Ganglien in der Bahn der Beckennerven, bestimmte Nervenwurzeln oder Theile des Rückenmarks exstipiert sind. Einige Vorversuche an Meerschweinschen, die ich anstellte auf Grund der eingehenden Arbeit von Akutsu (2).

(1) Ganz kürzlich angestellte Beobachtungen an Hunden ergaben die Unmöglichkeit, in den Laboratoriumsräumen zu sicheren Resultaten zu gelangen. Ich hoffe bessere Erfolge im Berliner zoologischen Garten zu erzielen.

(2) Pflügers Archiv, XCVI, p. 541.

über die Innervation der Genitalien bei diesen Tieren, führten zu keinem befriedigenden Resultat.

Gleichzeitig mit den central ausgelösten Symptomen erzeugt Yohimbin eine Erweiterung der Strombahn in gewissen Gefässgebieten des Körpers (Haut, äussere Genitalien, Niere), während andere (Milz) sich contrahieren. Der Blutdruck sinkt. Diese Wirkung auf die Circulation ist rein peripher bedingt. Ihr Angriffspunkt liegt in der Gefässwand. Die Herzthätigkeit wird durch therapeutische Yohimbindosen nicht verändert.

Nach etwas höheren Dosen treten die beschriebenen Symptome regelmässig und intensiver auf. Das Gefässgebiet des Darmes beteiligt sich jetzt an der Dilatation.

Eine Grenze anzugeben, von der ab sicher bedrohliche Störungen des Allgemeinbefindens eintreten, ist vorerst kaum möglich. Während einige Autoren nach den kleinsten der oben citierten Dosen schon übergrosse Steigerung der allgemeinen Erregbarkeit, Speichelfluss, Nausea und Erbrechen, sowie Schweissausbruch beobachteten, fehlten diese unerwünschten Nebenerscheinungen bei den Patienten anderer stets. So viel darf man aber sagen, dass beim gleichen Individuum die zur Erzeugung der Erektion notwendige Dose von der toxischen relativ weit entfernt liegt, und dass bei diesen kleinen Dosen Gefahren für Herz und Niere nicht vorliegen.

Nach toxischen Mengen (1-2 mg. p. Kg. subcutan beim Hund), die also für den Menschen gar nicht in Betracht kommen sollten, folgt auf das Stadium der Erregbarkeit ein solches der Erschöpfung mit Ataxie und Lähmung der Beine. Der Blutdruck bleibt tief, da die Gefässerweiterung anhält. Im Darm zeigen sich Zeichen entzündlicher, exsudativer Reizung. Es werden flüssige Massen entleert. Aber erst durch noch viel höhere, sicher letale Giftmengen wird der Herzmuskel selbst betroffen, nachdem schon vorher Lähmung des Atem- und Gefässcentrums eingetreten ist. (Oberwarth bestimmte die letale Dosis für das Kaninchen zu 11 mg. pro Kg. bei intravenöser, zu 53 mg. bei subcutaner Zuführung.) Man wird daher das Yohimbin nicht, wie es geschehen, ohne weiteres als Herzgift bezeichnen dürfen. Es beeinflusst in erster Linie die nervösen Centralorgane speciell das Atemcentrum und die Gefässwand, in zweiter das Gefässcentrum und schliesslich erst den Herzmuskel.

Aufgrund der vorstehenden Untersuchungen kann man nun die *Indikationen für therapeutische Anwendung* des Yohimbins mit Bestimmtheit geben: Es wird da von Vorteil sein können, wo die spinale Erregbarkeit herabgesetzt, wo Impotentia coeundi infolge mangelnder Erektionsfähigkeit eingetreten ist, so bei Neurasthenikern oder sonst Nervösen, bei Morphinisten etc. und bei Kastrirten, wohl auch bei vorzeitig einsetzender

seniler Impotenz. Weniger aussichtsreich ist die Anwendung bei Patienten mit geschwächter Libido d. h. bei psychisch Impotenten. Doch sind die hierfür in Betracht kommenden Erfahrungen zur Zeit noch zu wenig zahlreich, um einen Erfolg mit Sicherheit ausschliessen zu können. Es ist Sache der Praxis, durch richtige Dosirung und Auswahl der Fälle die Bedeutung des Yohimbins für die Behandlung der männlichen Impotenz beim Menschen sicherer festzulegen, als zur Zeit feststeht. Die vorstehenden Versuche berechtigen durchaus zu der Hoffnung, dass diese therapeutischen Versuche von Erfolg begleitet sein werden.

In der Tierzucht wird Yohimbin gewiss mit Nutzen verwendet werden. Allerdings scheint es nach Löwy's Feststellungen keinen Effekt auf die Spermatogenese zu haben und die Impotentia generandi auf Grund von Aspermie oder Azoospermie nicht beseitigen zu können. Weitere Versuche hierüber wären sehr erwünscht.

Erfahrungen über die *Wirkung des Yohimbins auf weibliche Tiere und auf Frauen* liegen bisher nur in sehr geringer Zahl vor. Da in den vorstehenden Versuchen die Gefässwirkung in gleicher Weise bei männlichen wie weiblichen Tieren erzielt wurde, so ist es durchaus wahrscheinlich, dass Yohimbin auf die weibliche Genitalsphäre in ähnlicher Weise wie beim Manne wirkt. LOEWY hat ausserdem den Eindruck gewonnen, dass bei Frauen eine Steigerung der Geschlechtslust hervorgerufen wird, (1) und HOLTERBACH erzählt folgenden interessanten Fall, der auch für eine Erregung der Libido sexualis sprechen dürfte :

« Ein Jäger und Hundezüchter bekam unerwartet Gelegenheit, seine kurzhaarige « deutsche Hühnerhündin von einem Preisrüden der gleichen Rasse belegen zu lassen. « Leider war die Hündin nicht laufig. Er kam zu mir um Rat. Bis zur Abreise des « Jagdgastes, in dessen Besitz der Rüde sich befand, hatten wir 8 Tage vor uns. Die « Hündin bekam drei mal täglich je 0,005 Yohimbin-Spiegel. Am 4. Tage trat eine « unverkennbare Libido sexualis ein und am 5. Tage wurde sie mit Erfolg belegt. Ich « erwähne den Fall hauptsächlich auch deshalb, weil mich hier das unerwartete Eintreten « der Libido sexualis frappierte, die sich durch Entweichungsversuche, Unruhe, « Rutschen auf dem Boden, Belecken der Genitalien kund gab. »

Es erscheint daher nicht aussichtslos, Yohimbin auch bei sog. « frigiden » Frauen zu erproben. Ferner wird man daran denken dürfen, es da therapeutisch zur Anwendung zu bringen, wo eine stärkere Blutfülle der weiblichen Beckenorgane geboten ist. (2)

(1) Mündliche Mitteilung.

(2) A. LOEWY ist zur gleichen Indikationsstellung gelangt. Therap. der Gegenwart 1906. Dez. Heft 12; s. dort. auch weitere Fälle von Yohimbinwirkung auf weibliche Individuen.

V. Wirkung einiger sog. « Aphrodisiaca » auf die Genitalreflexe.

Die Untersuchung des Yohimbin hat uns nun auch der pharmakologischen Prüfung solcher Mittel zugeführt, die man unter dem Namen « Aphrodisiaca » in der älteren Arzneimittellehre zusammenfasst.

Es ist schon angedeutet worden, dass die Definition eines Aphrodisiacums eigentlich vor dem heutigen Stand unserer Kenntnisse nicht mehr haltbar ist. Man verstand darunter früher und versteht in Laienkreisen heute noch « Liebestränke » (1), Substanzen, welche zur Cohabitation reizen. Von anderer Seite wird gesagt : « Es sind Mittel, welche den Geschlechtstrieb erhöhen oder überhaupt anregen » (2). Es wären also Stoffe, die vor allem auf die Libido sexualis wirken. In diesem Sinne kann man heute noch sagen, wie es GEPPERT 1894 ausgesprochen hat, dass wir keine Mittel besitzen, als deren Haupteffekt sich gesteigerter Geschlechtstrieb einstellt. Aber wir wollen ja auch ärztlich keine Liebestränke, wir wollen keine Anregung des Geschlechtstriebes, denn dieser ist bei den zu behandelnden Kranken zumeist in ausreichendem Maasse vorhanden. Wir suchen Mittel, die die infolge mangelnder Erektionsfähigkeit unmöglich gewordene Cohabitation wieder ermöglichen und insofern hat die Beschäftigung mit dem Yohimbin uns, wie mir scheint, pharmakologisch ein wenig weiter geführt (*). Wir können auf Grund der so gewonnenen Einsicht sagen : Wir wollen Mittel finden, welche 1. die Blutverteilung derartig beeinflussen, dass eine stärkere Blutzufuhr zu den Genitalien stattfindet (eventl. unter Erschwerung des Abflusses), welche also mit anderen Worten eine autonome Erektion bewirken. Diese Wirkung scheint durch rein central angreifende, vasomotorisch wirksame Stoffe nicht hervorgerufen zu werden, vielmehr eine peripherische Beeinflussung der glatten Muskulatur der Gefässwand zu verlangen. Die Mittel sollen 2. die Erregbarkeit des Sacralmarks steigern und so den Eintritt der somatischen Erektion befördern, ohne dass durch die gleiche Dosis allgemeine Uebererregbarkeit herbeigeführt wird. Wenn wir unsere Aufgabe in diesem Sinne beschränken, so können wir mit der beim Yohimbin soeben angewendeten Methodik an eine Prüfung anderer Arzneimittel

(1) GEPPERT : *Aphrodisiaca*. Eulenburs Real-Encyclopädie 1896,

(2) M. MENDELSON : *Aphrodisiaca*. Liebreichs Encyclopädie der Therapie.

(*) Interessant sind die Bemerkungen Nagels über diesen Punkt im Handbuch der Physiologie II, 1. S. 82. Er sagt : « Dass die sog. Aphrodisiaca (geschlechtstriebsteigernde « Arzneimittel) auf die Zentren der Erektion und Ejakulation wirken sollten, ist zum « mindestens zweifelhatt. Sofern sie überhaupt in dem behaupteten Sinne wirksam sind, « dürften sie teils auf die höheren Zentren, speziell die Rinde des Grosshirns wirken, « teils aber lokale Reizzustände in den Harn- und Samenwegen erzeugen, wie es z. B. die « Canthariden sicher thun. »

gehen und zunächst untersuchen, ob sie die gleiche isolierte Wirkung auf das Sacralmark besitzen.

Ich selbst habe bisher nur wenige derartige Stoffe studiert und mich vorerst auf chemisch gut definierte Substanzen, denen man eine « aphrodisiatische » Wirkung zuschreibt, beschränkt. Es wurden nur minimal wirksame Dosen angewandt, die den beim Menschen verwendeten etwa entsprechen. Das Nähere ergeben die Protokolle Nr. 9 und 10 im Anhang.

Es zeigte sich, dass *Vanillin* ohne Einfluss auf die Genitalreflexe ist, *Strychnin* bei Steigerung der allgemeinen Reflexerregbarkeit die Genitalreflexe eher herabsetzt, *Cocain* bei allgemeiner Uebererregbarkeit mit weitverbreitetem Muskelzittern Spontankontraktionen der Penis-, der Damm-Muskeln etc. herbeiführt. *Cantharidin* endlich bewirkte bisweilen eine Steigerung der künstlich ausgelösten Genitalreflexe, zugleich aber spontane Erektionen bei gleichzeitiger allgemeiner Uebererregbarkeit, ohne dass eine gesteigerte Blutfülle der äusseren Genitalien zu bemerken war. Da es möglich erschien, dass allein schon die stärkere Füllung der Penisvenen zu einer Steigerung der Penisreflexe Anlass giebt — der erigierte Penis ist besonders empfindlich gegen Berührung — untersuchte ich als gefässerweiterndes Mittel *Nitroglycerin* und sah bei starker allgemeiner Erregbarkeitsteigerung des ganzen Tieres nur ein Mal, aber nicht regelmässig, eine Steigerung der Penisreflexe, obwohl der Penis jedes Mal lebhaft gerötet war. Dabei soll nochmals betont werden, dass ich alle diese Mittel nur in solchen Dosen anwendete, wie sie beim Menschen zur Erzeugung einer aphrodisiatischen Wirkung empfohlen werden. Keins der untersuchten Mittel scheint also in therapeutischen, kleinen Dosen so wie Yohimbin gleichzeitig eine Steigerung der Blutfülle des Penis hervorzurufen und eine isolierte, spezifische Wirkung auf die Genitalsphäre zu haben, die keine Theilerscheinung gleichzeitiger allgemeiner reflektorischer Uebererregbarkeit ist.

Weitere Untersuchungen an einem grösseren Material, bei denen die beiden studierten Theilphänomene, das vasomotorische und das im Bereich quergestreifter Muskeln sich abspielende, gesondert zu studieren sind, werden dieses Resultat für die zuletzt behandelten Stoffe sichern müssen.

Wenn wir endlich zum Schluss zusammenstellen, was uns die Beschäftigung mit der Wirkung des Yohimbin in *pharmakologischer Hinsicht* Neues gebracht hat, so dürfte aus dem Vorstehenden hervorgehen, wie wichtig beim Studium vasomotorisch wirksamer Mittel die Untersuchung der Blutfülle in den verschiedenen Organsystemen ist und zwar nicht nur die rein onkometrische, sondern unter gleichzeitiger

Prüfung der Variationen, welche die Blutstromgeschwindigkeit in den Organen durch das betreffende Mittel erleidet. In dieser Hinsicht sind die meisten pharmakologischen Agenzien noch völlig unzureichend studiert. Sodann haben wir zum ersten Mal die Möglichkeit gewonnen, die Wirkung von Arzneimitteln auf die Genital-Sphäre einer experimentellen Analyse zu unterwerfen, indem wir eine Beeinflussung der Geschlechtslust von der Wirkung auf den Erektionsvorgang, und weiter die Steigerung der Blutfülle der äusseren Genitalien von einer Erregbarkeitssteigerung des Sacralmarks trennten. Unseres Erachtens dürfte es am besten sein den Begriff « Aphrodisiaca » ganz fallen zu lassen oder allein auf die die Libido steigernden Arzneimittel anzuwenden, von denen bisher noch kein einiges mit Sicherheit bekannt ist. Das Hauptaugenmerk sollte auf die Erektion begünstigende Stoffe sog. « Erektiva » gerichtet werden.

ANHANG.

Protokoll 1. Versuch vom 11 Nov. 1905. Zu Kurven 20a-i, p. 98, 99.

Hund, 12 kg., Morph. 008. Urethän, Vagi durchschnitten Künstliche Atmung. Rechtes Hinterbein in Onkometer.

2 c.c. und 10 c.c. 1/100.000 Yohimb. lact. ohne sichere Wirkung.

Zeit.	Minuten nach Injektion.	Blutdruck m.m. Hg.	Blutstromgeschwindigkeit ccm. pro Minute.
12 h. 22'	Vor Injektion.	116	9.9
12 h. 22'10"	Injektion intravenös 2 c.c. Yohimbin. lact. 1/10 000	93	7.2
	15"	120	14.5
	3/4	112	16.1
	1 1/2	112	11.4
	2 1/2	112	9.5
	3	116	12.7
	3 1/2	116	12.0
	4	116	11.5
	4 1/2	117	11.6
	8	121	10.0
	11 1/2	121	10.0
12 h. 43'30"	Vor Injektion.	121	10.0
12 h. 44'	Injektion von 10 c.c. Yohimb. lact. 1/10.000.	88	4.8
	15"	118	19.1
	1	118	16.4
	1 1/2	126	13.4
	1 3/4	134	12.9
	2	134	11.4
	2 3/4	130	15.8
	3 3/4	126	13.8
	4 1/4	—	15.0
	5	—	15.0
	6	133	16.1

Protokoll 2. Versuch vom 15 Nov. 1905 (s. p. 97).

Hund : 7000 gr. ca. 1 Jahr alt.

Morph. mur. 0.04, Urethan 4,5 g., Vagi durchschnitten. Künstliche Atmung.

Rechtes Hinterbein in Onkometer.

4 h. 55'	Vor Injektion	140	3 0
4 h 57'	»	143	2 7
4 h. 59	Injektion intravenös von 2 ccm. Yohimb. lact 1/100	000	000
	15''	143	2 3
	1	150	2 6
	1 1/2	150	3 8
	2	—	3.0
	3	135	3.3

Folgt Diagramm A.

Protokoll 3 Versuch vom 17 Nov. 1905.

Katze, 3000 g., Tiefe Urethannarkose, künstliche Atmung.

Unterbindung nacheinander der :

Artt Mesenterica inf., sup.; Venaportae, A. hypogastrica, Massenligatur von Cardia.

Isolierung der Vena femoralis links, Unterbindung aller in der Nähe der Einmündung in die Iliaca gelegenen Seitenvenen. Dasselbe an der V. iliaca

Linke V. femoralis peripher abgebunden, central durch Klemme geschlossen. Kanüle herzwärts eingebunden. Unter Stamm der Iliaca Ligatur bereitgelegt.

Die Kanüle führt in ein etwa 1 Meter langes horizontales Glasrohr. das am Ende eine T teilung hat. Der eine Schenkel offen, der andere durch langen Schlauch mit Bellowrekorder in Verbindung.

Zur Messung wird die Venenklemme geöffnet, dann auf ein Zeichen gleichzeitig die T teilung mit Finger geschlossen und die Ligatur um Iliaca angezogen.

Nach beendetem Versuch Lösung der Ligatur Blut aus Rohr durch Heben desselben in Iliaca zurückgeschickt Reinigung der Rohrleitung.

Beim Versuch sind frei die Gefäße von Gehirn, Niere, Leber, Extremitäten, Haut.

* * * geschlossen : Darm, Milz.

Gewicht des rechten Beines : 278 g.

Zeit nach Injektion.	Blutdruck m.m. Hg.	Blutstromgeschwindigkeit im rechten Bein ccm. pro Minute.
Vor Injektion.	120	8.4
Injektion in V. jugularis von 6 c.c. Yohimb. lact. 1/100.000.		
1'	120	11.8
2'	102	8.0
3 3/4'	116	9 5
5'	107	6.0
Injektion von 2 c.c. Yohimb. lact. 1/10.000.		
Vor Injektion.	170	6.0
1/2'	80	8.5
—	—	—
4'	80	6.7
5'	80	6.4
7'	—	6.6

Protokoll 4 Versuch vom 13 Nov. 1905.

Hund 6000 gr. Linke Niere in Onkometer (s. Diagramm C.).

Zeit.	Minuten nach Injektion.	Blutdruck Mm. Hg.	Blutstromgeschwin- digkeit pro Minute, c.cm.
12 h 16'	Vorher.	154	120.5
I. Intravenös 2 c.c. Yohimbins lact. 1/100.000.			
	1'	159	69.2
	2'	—	75.0
	2 1/4	161	78.3
	2 3/4	161	100.0
	3 1/2		64.3
	4		52.9
	4 1/2		100.0
	5	166	100.0
	5 1/2		90.0
12 h. 27'	Vor Injektion II		112.5
12 h. 27' II. Intravenös 10 c.c. Yohimbin lact. 1/100.000.			
	10''		64.3
Volumpulse kleiner.	1/2	131	52.9
	1		54.5
	1 1/4		50.0
	1 1/2	173	128.6
	1 3/4		120.0
	2	174	112.5
Volumpulse höher.	2 1/4	174	128.6
	2 1/2	174	112.5
	3 1/2		105.9
	4		100.0
	4 1/2		90.0
	5		60.0
	5 1/2		81.8
	5 3/4		100.0
	6		100.0
	6 1/2		45.0
	7	172	52.9
12 h. 41'	Vor Injektion III.	172	45.0
12 h. 41' III. Intravenös 10 c.c. Yohimn. lact. 1/10.000.			
Gefäßkontraktion in Niere.	15''	117	—
	30''	—	81.8
	45''	—	128.6
	1	—	94.7
	1 1/4	161	81.8
	1 1/2	—	81.8
	1 3/4	175	81.8
	2	—	78.3
	2 1/4	175	90.0
	2 1/2	175	81.8
	2 3/4	175	100.0
	3	—	90.0
	3 3/4	175	75.0
	4	—	105.9
	4 1/2	175	90.0
	5	175	90.0
	5 1/2	—	90.0
	6	174	81.8

Protokoll 5 Versuch vom 9 Nov. 1905.

Hund : Grössere Dünndarmschlinge in Onkometer.

Morph. mur. 0.007 p. kg. Vagi durchschnitten. Urethan in 25 %, Lösung intravenös. Künstliche Atmung.

Zeit.	Minuten nach Injektion	Blutdruck mm. Hg.	Blutstromgeschwindigkeit ccm pro Minute.
11 h 55'	Vor Injektion.	132	31.0
11 h. 56'		132	28.1
	I : 11 h. 57' 2 ccm. Yohimb. lact. 1/100.000 intravenös.		
11 h. 58'	1	132	34.0
	2	132	33.3
	5 1/2	132	43.9
	ça 7	132	33.3
	9	132	34.0
	11	132	36.7
	14	132	43.9
	16 1/2	132	45.0
12 h. 18'	21	132	35.3
12 h. 20'	II : 10 ccm. Yohimb. lact. 1/100.000 intravenös.		
	1	116	28.6
	2	127	46.1
	3 1/2	140	39.1
	5	136	48.0
	7	—	78.3
	10	127	100.0
	15	132	90.0
	18	130	52.9
	23	133	48.0
	33	132	46.1
12 h 59'	39	134	38.3

Protokoll 6 Versuch vom 10 Nov. 1905

Sehr fetter Hund : Kleine Dünndarmschlinge in Onkometer.

Morph mur. 0.007 pro Kg. Vagi durchschnitten. Künstliche Atmung Sehr ruhiges Tier.

12 h. 05'	Vor Injektion.	145	9.5
12 h. 20'		141	7.8
12 h. 20'10"	10 ccm. Yohimb lact. 1/100.000 intravenös		
12 h. 20'40"	1/2	—	15.3
	40"	134	13.9
	1 1/2	—	12.2
	2 1/2	141	11.2
	8 1/2	141	16.4
	11 1/2	—	15.5
	14	—	17.3
	16	141	20.5
	21	145	12.2
12 h. 41'10"	5 ccm. Yohimb. lact. 1/10.000 intravenös (s. Diagramm D.).		
12 h. 41'30"	1/2	123	6.4
12 h. 42'	1'10"	134	10.2
	1'40"	141	14.5
	2	146	25.0
	2 1/2	158	16.1
	3	157	15.0
	4	156	16.6
	5	160	17.3
	7	154	15.2
	8	158	15.0

Protokoll 7. Versuch II. — 4 November 1905.

Foxterrier, 5000 : sehr erregbares Tier.

10 Uhr 45', Rückenmarksstich, künstliche Atmung, Nase, Maul, Lippen vollkommen unempfindlich. Am rechten Auge ist Lichtreflex vorhanden, Hornhautreflex fehlt. Am linken Auge fehlt Lichtreflex, Hornhautreflex vorhanden. Beiderseits Nystagmus. Anfallsweise Rollbewegungen. Der Rücken ist seitlich gekrümmt, der Kopf nach links gehoben, das linke Vorder- und Hinterbein sind gekrümmt und zittern, die rechten Extremitäten sind gestreckt. Patellarreflexe beiderseitig deutlich. Die Haut um Nase und Maul stark gerötet.

11 Uhr 12', spontane Atmung. Beim Kratzen der Rückenhaut Beugebewegung der Unterschenkel. Auf leichtes Kneifen der Haut beiderseits in der Umgebung der Genitalien Zuckungen im Praeputium. Bei Berührung der Glans penis Contraction der Genital- und Damm-Muskeln, des Kremaster. Schwanz dauernd gestreckt, zeigt keine Reflexe.

11 Uhr 25', Atmung 36, Herzschlag 80 pro Minute, etwas unregelmässig. Die Berührungsreflexe sind überall sehr deutlich.

11 Uhr 26', 2 c.c. *Yohimbin lact.* 1 : 10000 *subcutan.*

11 Uhr 32', Atmung 40. Kneifen der Haut bewirkt schon bei leichterem Druck als vorher deutlichere Zuckungen des Praeputium.

11 Uhr 37', Herzschlag 80. Sehnenreflexe wie zuvor. Schon bei leichter Berührung des Orificium urethrae starke Contraction der Damm-Muskeln, energische Erektion, die sogar schon bei leiser Berührung der Haut des Penischaftes auszulösen ist

11 Uhr 47, 40 c.c. 1 : 10000 *Yohimb. lact.* Herz 88 bis 96, Atmung 42. Hoher gespannter Puls.

11 Uhr 50. Kneifen der Haut in der Umgebung des Penis und an den Schenkelbeugen : Bis auf die Bauchmuskeln ausgedehnte Zuckungen. Atmung während der Reizung 52, sonst 48.

11 Uhr 58. Gefässe des Ohres, der Haut, des Penis stärker erweitert, Arterien härter, höherer Puls.

12 Uhr 17, Atmung 64. Deutliche Erektion bei leiser Berührung. Schwellung des Bulbus penis.

12 Uhr 35, Reflexe sind weniger lebhaft.

Zerstörung der Medulla und des Gehirns, dabei schwillt der Penis enorm an, der Bulbus ist blaurot venös gefärbt, stärkst mögliche Erektion, keine Ejaculation.

Protokoll 8. Versuch V. — 29 Januar 1906.

Dogge. 18700 g., ca 2 Jahre alt:

12 Uhr 50', Rückenmarksstich.

11 Uhr 5' bis 35'. Spontane Bewegungen des Kopfes und spontane Atmung, allerdings stark verlangsamt, 12 pro Minute, Berührung der Haut des Kopfes nicht ohne Effekt.

11 Uhr 40', Neuer Stich, starke Zerstörung des Rückenmarks. Künstliche Atmung, wenig ausgiebig. Vorderbeine sind schlaff, Hinterbeine stark gestreckt.

11 Uhr 43', Hinterbeine erschlafft, alle Augenreflexe vorhanden. Zeitweise Nystagmus. Patellarreflex sehr lebhaft. Kneifen der Haut in der Umgebung des Praeputiums bis zur Höhe desselben bewirkt Muskelzuckungen am Praeputium. Berührung der Glans penis erzeugt Zuckungen im Bulbo-, Ischio Cavernosus, den Damm-Muskeln, den Beinen. Anus und Schwanz ruhig. Kitzeln der linken Hinterpfote oder Druck auf dieselbe erzeugt Bewegung der Schwanzspitze.

11 Uhr 55'. Bei Berührung der Glans penis gleichmässig an allen Seiten : Drehen des Schwanzes, Heben nach links wie « Einziehen ». Berührung der Spitze der Glans penis und des Orificium ohne Wirkung.

12 Uhr 30', tiefere künstliche Atmung. Reflexe bei Berührung der Glans schwach, nur bei stärkerem Druck und Kratzen auslösbar. Zuckungen im Praeputium nur bei stärkerem Kneifen der Bauchhaut links, rechts nirgends.

12 Uhr 31', 10 c.c. *Yohimbin lact.* 1 : 10000 *intravenös.*

12 Uhr 35'. Schon bei ganz leiser Berührung der Spitze der Glans penis Erektion, Contraction der Damm-Muskeln. Durch Kneifen der Haut links wie rechts vom Penis an vielen Stellen, von denen aus vorher keine Wirkung, Zuckungen auslösbar. Patellarreflexe unverändert.

12 Uhr 45' wie zuvor. Auf Kneifen links schwache, rechts gar keine Wirkung. Erektion durch Berühren der Glans nicht auslösbar, erst durch stärkeren Druck.

12 Uhr 52, *Injektion von 10 c.c. Yohimbin lact.* 1 : 10000.

12 Uhr 53, Erektion durch Berühren der Spitze der Glans penis auszulösen, Wirkung auf Kneifen der Haut links deutlicher, rechts nichts.

12 Uhr 55'. Bei Berühren der Glans penis : deutliche Erektion, Contraction bis zum anus. ausgedehnt, Patellarreflexe wie zuvor.

1 Uhr 10'. *Durchtrennung des Rückenmarks in der Höhe des letzten Rückenwirlbels.* Kurz darauf fehlen alle Reflexe am Unterkörper, auch alle Reflexe bei Berührung des penis.

1 Uhr 15' (wohl während Abnahme des Rückenmarkshoks) : *Injektion von 15 c.c. 1 : 10000 Yohimbin lact.*

1 Uhr 17', Patellarreflexe lebhaft. Berührung des Penis löst Contractionen bis zum Anus aus, auch Beinbewegungen. Durch Kneifen der Haut nirgends in der Umgebung der Genitalien Zuckungen hervorzurufen.

1 Uhr 30'. Patellarreflexe lebhaft, Berührung des penis hat geringeren Effekt als 10 Minuten früher.

10 Uhr 31'. *Injektion von 10 c.c. derselben Lösung.*

1 Uhr 35'. Jede leise Berührung des Penis, auch an der Spitze erzeugt Erektion Contraction des Bulbo-cavernosus etc. Durch Kneifen der Haut in der Umgebung der Genitalien keine Zuckungen auszulösen, Beinreflexe lebhaft wie zuvor.

1 Uhr 37'. Totalzerstörung des Rückenmarks. Alle Reflexe erloschen.

Protokoll 9. Versuch VI. — 19 Februar 1906

Hund 1 1/2 bis 2 Jahr. lebhaft, 6200

11 Uhr 20'. Rückenmarksstich. Künstliche Atmung. Hoher Blutdruck, Puls sehr schnell.

11 Uhr 40' bis 12 Uhr. Augenreflexe fehlen. Nystagmus. Alle Extremitäten schlaff. Sensibilität der Beine fehlt vollkommen. Patellarreflexe sehr lebhaft. Kneifen der Bauchhaut in der Umgebung des Praeputium mit stumpfer Pinzette bis zur Höhe der Glans penis rechts und links, und zwar links lebhafter als rechts, erzeugt Zuckung am Praeputium, oberhalb nichts. Kneifen mit Hakenpincette ausgedehnteres Zuckungsgebiet. Die Zuckungen steigen treppenartig in der Art von superponierten Zuckungen an und nehmen treppenartig wieder ab. Berührung der inneren Auskleidung des Praeputium allein immer ohne Effekt. Berührung der Glans penis erzeugt besonders leicht an der Raphe und an der Uebergangsstelle Erektion, Zuckungen des Bulbo und Ischio-Cavernosus, des Kremaster, der Damm- und Anusmuskeln. Bein und Schwanz ruhig. Schwache

Beinzuckungen erst bei starkem Druck oder Kratzen. Das Orificium urethrae und die Schleimhaut der Harnrohre an der Spitze unerregbar.

12 Uhr 10', *Intravenöse Injection von 1 c.c. = 0,005 Vanillinum purum in physiologischer Kochsalzlösung.*

Bis 12 Uhr 25', keine Aenderung der Reflexe.

12 Uhr 26', Injektion von 5 c.c. = 0,025 Vanillin.

Bis 12 Uhr 45', ist Resultat vollkommen negativ.

12 Uhr 46', intravenöse Injektion von 1 c.c. *Cantharidin lösung* = 0,00002. Bis 1 Uhr keine Wirkung.

1 Uhr 5 c.c. : 0,0001 *Cantharidin.*

1 Uhr 4' bis 1 Uhr 10', Kneifen mit stumpfer Pincette : Zuckungen am Praeputium ausgelöst, sicher grösseres Gebiet und rechts lebhafter als zuvor. Die Zuckung hält länger an und nimmt langsamer ab. Berührung der Haut in den Hüftfalten neben der peniswurzel erzeugt Erection. Leichte Berührung der Glans penis bewirkt Adductionsbewegung der Beine. Kratzen der inneren Praeputialfläche links und rechts Erection, ebenso bei Berühren der Haut am Orificium.

1 Uhr 20', seit 15 Minuten hin und wieder spontane tonische Streckung der Vorderbeine.

1 Uhr 25', Reflexe am penis wie 1 Uhr 10', nur fehlt jetzt bei Berührung die Beinbewegung. Erst auf starken Druck geringes Zucken der Beine.

1 Uhr 27', Spontan ohne ersichtliche Reizung Erection, Zucken der Hinterbeine, am Cremaster, fibrilläre Zuckungen in den Adductorenmuskeln der Oberschenkel.

1 Uhr 37', wiederum spontane Erection. Ebenso 1 Uhr 42' auch Beinzuckungen.

Resultat : Durch die letzte Cantharidininjektion sind die Penisreflexe gesteigert, zugleich ist aber deutliche Übererregbarkeit aller Reflexäusserungen des Lendenmarks hervorgerufen.

1 Uhr 43', 10 c.c. : 0,0002 *Cantharidin.*

Bis 2 Uhr 6', keine Erhöhung der Berührungsreflexe seitens des penis, dagegen häufiger spontane Erectionen, Steigerung der Zuckungen nach Kneifen der Haut ohne Vergrösserung des erregbaren Bezirks. Nach den Cantharidininjektionen ist keine Gefässerweiterung am penis bemerkbar.

2 Uhr 15', 1 c.c. *Nitroglycerin lösung* = 0 0001.

2 Uhr 20', dasselbe.

2 Uhr 25', 5 c.c., im ganzen 0,0007 *Nitroglycerin.*

2 Uhr 26', Vaso-filatation an Conjunctiva der Augen, der Mundschleimhaut, der Zunge, der Haut des ganzen Körpers, den Venen der Haut in der Umgebung des penis, am penis selbst. Allgemeine Erregbarkeitssteigerung des ganzen Tieres bei Kneifen oder Berührung. Patellarreflexe sehr lebhaft, bei Berührung des penis lebhaft Bewegungen der Beine, anhaltende Streckung. Bewegungen des ganzen Rumpfes.

2 Uhr 30', spontane Beinbewegungen, Zuckungen in der Bauchhaut, Zuckungen am penis. Erection, Zuckungen der Vorderbeine, tonische Streckung des linken Beines.

2 Uhr 40', Verblutung. Kurz darauf nach Erschlaffung des Sphincter ani : Erlöschen der Patellarreflexe. Dagegen sind noch etwa 5 Minuten lang Zuckungen am Bulbo-, Ischio-Cavernosus, am Damm und an den Beinen durch Berührung des Penis auszulösen.

Versuch VII. — 27 Februar 1906.

Hund. sehr erregbares Tier, 8900, 2 bis 2 1/2 Jahre alt. Nach dreimaligem Rückenmarksstich und künstlicher Atmung :

11 Uhr 10', bei ganz leiser Berührung der Glans penis : Zuckungen bis zum Damm, keine Schwanz- oder Beinbewegungen. Hin und wieder Spontanerection, kurz andauernd.

Haut warm, ausgedehnte Gefässerweiterung. Puls 120, gut regelmässig, Patellarreflexe sehr lebhaft, Augenreflexe fehlen vollkommen.

11 Uhr 35', dasselbe Bild. Hautkneifen in der Umgebung des penis, Kratzen der inneren Auskleidung des Präputiums ohne Effekt.

11 Uhr 42', leichtes Kitzeln oder Streichen gegen die Haare an den Hinterpfoten erzeugt deutliche Erection nach etwa 1 bis 2 Minuten Latenz, besonders lebhaft links; dasselbe sehr deutlich nach Druck auf die Pfoten.

11 Uhr 55', Bei Kneifen der Haut in der Penisumgebung mit Hakenpincette: nach 3 bis 4 Sekunden Latenz Zuckungen im Praeputium. Es können also keine direkte, durch das Kneifen ausgelöste Muskelkontraktionen sein, sondern sie sind reflektorisch erzeugt.

11 Uhr 58' und 12 Uhr 9' je 2 c.c. im ganzen 0,0002 Nitroglycerin intravenös. Allgemeine Erregbarkeitssteigerung, Berührung des Beins erzeugt Streckung. Bei Kneifen der Haut mit stumpfer Pincette schwache Zuckung am Praeputium, bei Kitzeln der rechten Pfote lebhafter Reflex.

Von 12 Uhr 15' bis 45', vollkommen in Ruhe gelassen.

12 Uhr 50', Kitzeln der Pfoten geringere Wirkung als früher, rechts erst auf Druck. Kneifen der Haut nur an vereinzelt Stellen erfolgreich, Berühren der Glans penis lebhafte Erection.

12 Uhr 53', 3 c.c. = 0,0003 Nitroglycerin.

12 Uhr 54', spontane Erection, Zucken der Bauchmuskeln. Patellarreflexe sehr lebhaft.

12 Uhr 56', deutliche Dilatation des Gefässe des penis, keine Steigerung der Berührungsreflexe. Bei Kneifen mit stumpfer Pincette Zucken in der Bauchhaut, nicht am Praeputium. Allgemeine leichte Erregbarkeitssteigerung.

1 Uhr 10', 2 c.c. : 0,0008 Cocain. mur.

1 Uhr 15', Reflex auf Berührung der Glans penis ausgedehnt bis zum anus, Zuckungen der Vorder- und Hinterbeine selbst bei ganz leiser Berührung. Erection nach Kitzeln der Pfoten links lebhafter als früher. Alle 3 bis 4 Sekunden blitzartige spontane Muskelzuckungen. Gesteigerte Sehnenreflexe am ganzen Tier. Allgemeine Steigerung der Reflexerregbarkeit.

1 Uhr 24', 4 c.c. : 0,0016 Cocain.

Bis 1 Uhr 34', starke Steigerung der Reflexerregbarkeit, dabei Glans penis bei Berührung weniger empfindlich als zuvor. Diese Reflexe eher schwächer als früher. Oft spontane Streckbewegung der Extremitäten, fast ununterbrochen blitzartige Zuckungen der Muskeln des ganzen Tieres. Auch spontane Erectionen.

1 Uhr 56', 1 c.c. : 0,0003 Strychnin. nitricum.

1 Uhr 59' bis 2 Uhr 5', allgemeine Steigerung der reflektorischen Erregbarkeit, Streckkrämpfe, Berührung der Glans penis von geringerem Effekt als früher, nicht weiter ausgedehnt.

2 Uhr 10', Abstellung der künstlichen Atmung.

Krämpfe, spontane Erectionen. Dann Erlöschen der Patellarreflexe und erst etwa 1/2 Minute später der somatischen Erection nach Berühren oder Drücken der Glans penis oder auf Druck der Pfoten, dabei aber keine allgemeine Reaction mehr wie früher.

3La

43. La Vaccination antituberculeuse chez les bovidés (1)

PAR

J. F. HEYMANS

(en collaboration avec G. MULLIE)

Dans la séance du 31 décembre 1904 (2), nous avons exposé le principe et les premières applications de la vaccination antituberculeuse par sac de roseau chez les cobayes, les lapins et dix bovidés; depuis lors, grâce au concours bienveillant de M. le Baron VAN DER BRUGGEN, Ministre de l'Agriculture, et de celui de son département (3), nous avons pu mettre cette méthode à l'épreuve de l'expérimentation et de l'observation sur un nombre considérable de bêtes bovines, soit sur 650 sujets à titre expérimental dans notre laboratoire et dans trois grandes exploitations, sur 6643 sujets, répartis dans 329 étables, à titre d'essais pratiques, et contrôler déjà les résultats obtenus par plus de 120 autopsies. Quoique l'observation de ces nombreux sujets vaccinés ne soit encore terminée

(1) Lecture faite à l'Académie royale de Médecine de Belgique, séance du 23 février 1907.

(2) Cf. Bull. de l'Ac. de Méd., 1904, p. 780 et Arch. intern. de Pharmacod. et Thér., 1905, vol. XIV, p. 171.

(3) Nous devons à tous ceux qui nous ont prêté ce concours, comme nous devons à nous-même, d'examiner les résultats de ces expériences de vaccination avec la plus extrême réserve et la critique la plus objective. — Parmi les nombreux médecins vétérinaires, dont l'aide et le conseil nous ont été particulièrement précieux, nous nous faisons un devoir de citer, outre l'inspecteur M. MULLIE, qui a été pour nous depuis 2 ans un véritable collaborateur, M. VAN DE WALLE, directeur de l'abattoir de Gand, M. le Dr STUBBE, inspecteur principal, MM. les inspecteurs provinciaux, LIMBOURG, DECAESTECKER, DERYCKE, RENEY, DEROO, CHAUVEAUX, PUTZEYS, MOENS, etc., les vétérinaires agréés, MM. VANDEWIELE, VANTHEMSCHE, VANDERMENSBRUGGE, MAEYENS, VERGAUWE, etc. — Enfin nous devons une mention toute spéciale à M. BECO, actuellement Gouverneur du Brabant, qui jadis, en sa qualité de Secrétaire général du Ministère de l'agriculture, encouragea le début de nos expériences sur les bovidés.

ou suffisamment prolongée que pour une très minime partie, que divers problèmes nouveaux soient venus se poser au cours de ces recherches, nous croyons cependant que les faits recueillis durant ces deux années sont déjà suffisamment précis, pour que nous cherchions à en dégager quelques conclusions, et surtout à nous prononcer sur la voie dans laquelle la lutte générale contre la tuberculose bovine peut dorénavant s'engager.

Dès que la vaccination par bacilles renfermés dans des sacs de roseau nous eut semblé donner des indices d'immunité, nous nous sommes efforcé de rendre son application de plus en plus pratique : la préparation et la conservation des vaccins a été simplifiée en les amenant à l'état sec : leur maniement est devenu facile et sans danger aucun en les entourant d'une capsule ; leur placement chez la bête bovine à l'aide d'un trocart approprié se fait actuellement d'une manière rapide, soit en moins d'une minute. La technique de la vaccination antituberculeuse bovine est ainsi mise à la portée de tout médecin vétérinaire ; en allant de ferme en ferme et de village en village, il opère facilement par jour 200-300 sujets ; en deux jours, deux opérateurs ont récemment vacciné ensemble 784 sujets, répartis dans 43 exploitations situées dans sept communes.

L'opération de la vaccination est en elle-même absolument inoffensive pour la bête bovine : les 70 sujets que nous avons vaccinés et observés spécialement dans l'étable de notre laboratoire, n'ont présenté aucune modification ; dans la pratique privée, il a été déclaré à chaque propriétaire que tout préjudice résultant de la vaccination serait indemnisé. Or, sur plus de 9.000 vaccinations et revaccinations chez des sujets de toutes conditions (veaux d'un jour, vaches sur le point ou venant de vêler), deux réclamations seulement ont été introduites, et encore les deux accidents signalés étaient-ils imputables à une cause étrangère. Il est vraiment étonnant qu'il ne se soit pas produit un nombre plus considérable de coïncidences. Nous pouvons donc conclure, que du chef de l'opération il n'y a certes aucun obstacle à généraliser la méthode de vaccination contre la tuberculose bovine et, ajoutons, porcine, puisqu'une cinquantaine de vaccinations pratiquées sur le porc n'ont également entraîné aucun inconvénient.

Examinons maintenant l'action du vaccin sur une bête bovine, jeune ou adulte, non atteinte de tuberculose, c'est-à-dire ne réagissant pas à la tuberculine. Localement le sac de roseau renfermant les bacilles tuberculeux s'encapsule d'après les processus morphologiques décrits dans notre communication du 28 avril 1906 (1) et ce d'une manière aseptique dans 90 % au moins des cas ; quelquefois, probablement par suite d'une conta-

(1) Cf. Bull. de l'Acad. r. de Méd., 1906, p. 198 et Arch. int. de Pharmacod. et Thér., 1906, vol. XVI, p. 245.

mination lors de l'opération, il se produit autour du sac une légère suppuration, sans répercussion aucune sur l'état général.

Pendant qu'évolue ce phénomène d'encapsulation, il doit s'opérer une imprégnation générale de l'organisme par certains produits spécifiques diffusibles des bacilles : de fait, quinze à quarante jours après la vaccination, — intervalle qui semble varier en raison inverse de la dose et de la virulence du vaccin mis dans le sac, — l'animal sain, n'ayant pas antérieurement réagi à la tuberculine, présente cette fois, s'il est tuberculiné, la réaction caractéristique; cette hypersensibilité à la tuberculine de l'animal vacciné peut persister jusqu'au 4^e-6^e mois après la vaccination, puis elle disparaît. Donc, pendant 2—4 mois environ, l'animal vacciné peut réagir à la tuberculine comme s'il était tuberculeux; est-il vraiment? Nous pouvons affirmer que non, car quelle que soit l'époque de l'abatage de l'animal sain vacciné, pourvu qu'il ait été conservé suffisamment à l'abri d'une infection, ni le ganglion lymphatique où aboutissent les voies lymphatiques de l'endroit de vaccination, ni aucun ganglion viscéral ne présente à l'autopsie la moindre lésion tuberculeuse et l'émulsion de ces ganglions n'infecte pas le cobaye. En d'autres mots, il n'y a pas d'infection tuberculeuse chez l'animal vacciné, mais une sorte d'intoxination ou d'intuberculation qui lui confère temporairement vis-à-vis de petites doses de tuberculine ce pouvoir réactionnel qui est caractéristique pour les organismes vraiment tuberculeux; et c'est cette imprégnation tuberculeuse générale qui doit être la cause des propriétés nouvelles qu'acquiert l'organisme vacciné.

Endéans une observation allant jusqu'à 20 mois, à part l'hypersensibilité temporaire du début à la tuberculine et la minuscule tumeur locale du volume d'un tuyau de pipe, l'animal vacciné présente une évolution absolument physiologique (croissance, engraissement, gestation, lactation, etc.). La question capitale qui se pose maintenant au point de vue de la vaccination est celle-ci : cet animal dit vacciné est-il vraiment immunisé contre l'infection tuberculeuse, expérimentale ou naturelle?

Comme la réponse à cette question a une portée considérable au point de vue de ses conséquences pratiques, nous tenons, pour prévenir tout malentendu, à faire une déclaration préalable, analogue à celle que nous formulions déjà comme conclusion de nos premiers essais de vaccination, à savoir : le degré de l'immunité ainsi obtenue est limité, c'est-à-dire qu'une dose suffisante de bacilles virulents infecte encore l'animal vacciné; mais nous pouvons affirmer aussitôt, en nous appuyant sur des faits, qu'un animal vacciné résiste mieux à l'infection.

Qu'il résiste mieux à l'infection expérimentale, nous le prouvons par les trois séries d'expériences suivantes.

1^{re} série. — Six bovidés vaccinés préventivement depuis huit mois, en même temps que six témoins non tuberculeux et non vaccinés, sont

injectés sous la peau du cou le même jour avec les mêmes doses correspondantes du même virus tuberculeux bovin (2 ctgr. ou 2 mlgr.). A partir du 7^e-11^e jour, les six témoins présentent tous pendant plusieurs jours une fièvre de 40-41°, alors que tous les vaccinés n'ont présenté que tardivement quelques élévations passagères de température; les tumeurs locale et préscapulaire, atteignant jusqu'à deux poings, sont notablement plus marquées chez les témoins que chez les vaccinés; tandis que ces derniers continuent à présenter une augmentation normale en poids, les témoins augmentent moins, voire diminuent en poids pendant plusieurs semaines. Enfin, point capital, deux de ces témoins meurent par tuberculose miliaire absolument généralisée, l'un après trente jours, le second après quarante trois jours, alors qu'aucun des six vaccinés ne succombe. L'autopsie des quatre témoins restants et de deux vaccinés fut pratiquée six mois, et celle des quatre vaccinés restants neuf mois après l'infection hypodermique; elle révéla chez les témoins une infection tuberculeuse sensiblement plus marquée et plus étendue que chez les ~~témoins~~ *vaccinés*.

En résumé, à la suite de l'infection hypodermique, voie d'infection qui ne se réalise point dans la pratique, deux témoins sur six meurent endéans 1 1/2 mois par tuberculose miliaire généralisée, et les quatre témoins survivants ont été infectés en moyenne à un plus haut degré que les six vaccinés.

Dans la seconde et la troisième série d'expériences nous avons pratiqué l'infection *per os*, celle-ci jouant certainement un rôle important dans la propagation de la tuberculose parmi le bétail.

2^e série. — Six vaccinés, dont trois depuis 14 1/2 mois (dont un à titre comparatif par la méthode de BEHRING) et les trois autres depuis sept mois, en même temps que quatre témoins, dont trois sains et un tuberculeux, reçurent journellement à boire, pendant 21 jours, 0,1 gramme de bacilles dilué dans du lait. 41 jours après le début de l'infection, soit 20 jours après l'ingestion de la dernière dose, les 10 sujets, dont un seul avait réagi avant l'expérience, furent de nouveau éprouvés à la tuberculine: les quatre témoins et un seul vacciné présentent la réaction hyperthermique caractéristique, tandis que les cinq vaccinés restants ne montrèrent aucune ascension thermique.

C'est là une nouvelle différence certaine entre les vaccinés et les témoins, au point de vue de la rapidité avec laquelle une même infection répétée *per os* provoque l'hypersensibilité vis-à-vis de la tuberculine, et conséquemment la tuberculisation de l'organisme. Car, disons-le dès maintenant, les nombreuses expériences et autopsies faites déjà par nous permettent d'affirmer catégoriquement que les bêtes saines vaccinées, si elles s'infectent, réagissent parfaitement à la tuberculine, quoique souvent d'une manière temporaire pour la raison indiquée plus loin; inversement, sauf de très rares exceptions, les bêtes vaccinées préventive-

ment, qui n'ont jamais réagi, sont trouvées à l'autopsie indemnes de lésions tuberculeuses.

Un témoin et trois des cinq vaccinés n'ayant pas réagi furent abattus dix jours plus tard, soit 51 jours après le début de l'infection : chez le témoin seul, on notait nettement à l'œil nu dans les ganglions mésentériques et dans les poumons des tubercules miliaires, dont nous n'avons pu découvrir la présence chez aucun des trois vaccinés.

Les trois témoins restants (dont un avait réagi avant l'ingestion des bacilles) ainsi que les trois vaccinés restants (dont un avait réagi à la première tuberculination après l'infection) furent abattus ensemble trois mois et dix jours après le début de l'infection. L'autopsie nous a mis, pour le témoin ayant réagi et pour un des vaccinés, devant un état tuberculeux que nous ne pouvons interpréter; si nous faisons abstraction de ces deux animaux, il reste deux témoins et deux vaccinés : ces deux derniers présentaient des lésions crétacées dans deux ganglions mésentériques seulement, tandis que chez l'un des témoins l'infection de la chaîne ganglionnaire mésentérique s'était étendue aux ganglions médiastinaux et bronchiques, aux ganglion et parenchyme hépatiques, et que l'autre témoin était atteint d'une tuberculose absolument généralisée et progressive (tous les ganglions cervicaux, mésentériques, thoraciques, les poumons, la plèvre, etc.).

3^{me} série. — Celle-ci comprend trois témoins sains et six vaccinés, dont trois depuis 16 1/2 mois (également un vacciné par la méthode de BEHRING) et les trois autres depuis 7 1/2-8 mois. Ces neuf sujets reçurent tous à la même heure en une fois par la bouteille 2 gr. des mêmes bacilles bovins (dont 2 milligr. en injection hypodermique sont capables de tuer un animal par tuberculose miliaire généralisée), suspendus dans un 1/2 litre de lait. A la suite de cette infection massive, deux témoins devinrent fébriles dès le 8^e jour par infection aiguë, comme l'autopsie le confirmera, tandis que tous les vaccinés restent afebriles.

Le 22^e jour après l'infection, nous pratiquons la tuberculination : les trois témoins et aussi trois vaccinés réagissent, tandis que trois vaccinés ne présentent aucune réaction. Malgré l'ingestion d'une dose si massive, trois vaccinés n'étaient donc pas encore tuberculisés à ce moment, et cette différence des vaccinés et des témoins est encore plus évidente à l'autopsie.

Deux témoins et trois vaccinés (dont un à réaction positive) furent abattus quatre jours plus tard, soit 26 jours après l'ingestion unique des 2 gr. de bacilles. Les deux témoins présentent dans les ganglions mésentériques et les poumons, de nombreux tubercules miliaires macroscopiques que de nouveau nous n'avons pu découvrir chez les trois vaccinés, même chez celui qui avait réagi.

Le témoin et les trois vaccinés restants furent abattus 2 mois et 18 jours après l'infection : l'autopsie, confirmant ici, comme dans la série précédente, les résultats des retuberculinations subséquentes à l'infection, démontra chez le témoin une tuberculose progressive absolument généralisée de la paroi intestinale, des ganglions mésentériques et rétropharyngiens, des ganglions médiastinaux et bronchiques, des poumons, des ganglions hépatiques. Chez les trois vaccinés, l'infection était de moindre étendue et de plus en plus réduite : les ganglions rétropharyngiens comme aussi les poumons n'étaient atteints chez aucun ; un ganglion médiastinal renfermait de petits tubercules chez un vacciné et des traces de tubercule ou plutôt de calcaire chez les deux autres. La tuberculose de l'intestin et de la chaîne ganglionnaire mésentérique existait chez deux vaccinés, mais à un degré moindre que chez le témoin. Enfin chez un des vaccinés, trois ganglions mésentériques seulement renfermaient de petits tubercules calcaires.

Ne sommes-nous pas autorisé à conclure des résultats de ces trois séries d'expériences, portant sur un total de trente et un sujets, dont 13 témoins et 18 vaccinés, que les bovidés vaccinés résistent mieux que les non vaccinés à l'infection tuberculeuse expérimentale, hypodermique ou *per os*? En d'autres mots, n'est-il pas évident que la vaccination, inoffensive en elle-même, confère un certain degré d'immunité?

Il nous semble que cette résistance plus grande, ou cette immunité, est indéniable ; et dès lors reste à résoudre cette question capitale : jusqu'à quel point elle est pratique, c'est-à-dire, jusqu'à quel point le bétail vacciné résiste mieux à la contamination naturelle.

Pour élucider cette question, au lieu d'exposer à l'infection par contamination des animaux vaccinés depuis un temps suffisamment long et tenus jusqu'alors à l'abri de toute infection, nous avons transposé du coup la vaccination dans la pratique réelle, et cela sur une très vaste échelle, comme il est dit plus haut, puisque au 31 décembre 1906, 329 étables, comprenant un total de 6643 têtes de bétail (tuberculeuses et non tuberculeuses) étaient déjà vaccinées, et qu'à ce total il faut encore ajouter les trois exploitations à expérimentation, où nous avons disposé à cette même date de 578 têtes de bétail.

A la date d'hier, 22 février, nous avons réuni les résultats de la retuberculination pour 48 étables comprenant un total de 1270 sujets. D'après la tuberculination pratiquée au moment de la vaccination, ces 1270 bovidés se répartissent en 511 bêtes n'ayant pas réagi, 79 bêtes à réaction douteuse et 680 bêtes à réaction positive, soit une moyenne de 54 % de réactions positives ou de bêtes tuberculeuses. La vaccination a débuté ainsi, ce qui est assez naturel, dans les foyers les plus infectés du pays, et cela en laissant tout dans le *statu quo*.

Dès lors, comme la vaccination ne donne pas l'immunité du jour au lendemain, il va de soi que des sujets sains au moment de la vaccination peuvent s'être infectés, avant que celle-ci ait produit son effet. En outre, il n'est pas exclu que, dans les foyers très infectieux, certains vaccinés deviennent encore tuberculeux, malgré l'immunité acquise. C'est ce que la retuberculation, pratiquée 4, 6 à 8 mois après la vaccination, est venue confirmer. Dans quelques rares foyers très infectieux, où les veaux nés et les sujets introduits depuis la vaccination sont devenus tuberculeux, les réactions nouvelles chez les vaccinées saines ont été nombreuses; dans d'autres foyers nous notons seulement quelques rares réactions nouvelles⁽¹⁾; enfin dans nombre de foyers nous n'enregistrons aucune réaction nouvelle, c'est-à-dire qu'aucune bête saine ne s'est infectée depuis la vaccination. Que ce résultat est dû à l'immunité préventive conférée par la vaccination, c'est ce que prouvent les observations suivantes, qui sont de véritables expériences instituées dans la pratique.

En mai 1905, nous avons fait la première vaccination pratique dans une étable d'élevage (n° 2 du tableau, p. 143) comprenant une moyenne de 120-130 têtes de bétail, qui étaient à cette époque toutes tuberculeuses, à part 3-5 sujets d'âge et 7 veaux nouveau-nés; 4 de ceux-ci furent vaccinés par sac (les 3 autres par la méthode de Behring). Pendant plus de 14 mois, ces 4 veaux séjournèrent sans aucune précaution dans cette étable, au milieu de bêtes tuberculeuses, où entretemps nous avons vu devenir tuberculeux de nombreux sujets; retuberculés après 14 1/2 mois, en septembre 1906, tous les 4 présentèrent une réaction négative. Transportés à notre laboratoire et infectés *per os* (2^e et 3^e série d'expériences), ils se sont montrés réfractaires plus que les témoins, et plus aussi que les vaccinés de date plus récente; en outre l'autopsie, à part peut-être le vacciné cité plus haut de la deuxième série, est venue confirmer qu'ils avaient résisté parfaitement à l'infection par cohabitation.

Dans une deuxième exploitation avec une moyenne d'une centaine de têtes de bétail, où l'on fait exclusivement l'engraissement de bêtes adultes et où la tuberculose règne de tout temps à l'état endémique, au point que 90 à 95 % des bêtes sont atteintes au moment de la sortie, nous avons choisi 10 vaches adultes faisant ensemble leur entrée et ne réagissant pas à la tuberculine, nous avons vacciné 5 d'entre elles, laissant les 5 autres comme témoins, puis versé directement ces 10 vaches parmi le troupeau tuberculeux, qui mangeait à une crèche commune.

(1) Les données de plusieurs autopsies nous permettent presque d'affirmer que les bêtes saines vaccinées qui s'infectent ensuite font une tuberculose beaucoup plus bénigne que les bêtes non vaccinées, et que dès lors elles cessent encore plus souvent et plus vite de réagir que les bêtes déjà tuberculeuses au moment de la vaccination. Cfr. plus loin l'action curative de la vaccination.

Six mois plus tard, ces 10 vaches furent abattues ensemble et l'autopsie, confirmant le résultat de la tuberculination préalable, démontra que parmi les 5 témoins, 4 étaient devenus tuberculeux, tandis que parmi les 5 vaccinés, 4 étaient encore indemnes.

Plusieurs séries semblables (moitié vaccinés, moitié témoins), portant sur une soixantaine de sujets sains, sont encore en observation dans divers foyers, dans quelques uns depuis plus d'un an; le résultat de la tuberculination et celui de plusieurs autopsies démontrent déjà que les sujets vaccinés, exposés au même titre que les témoins dans le même milieu tuberculeux, donnent beaucoup moins de réactions positives et sont beaucoup plus rarement tuberculeux que les sujets témoins.

Pour des raisons faciles à comprendre, nous n'avons pu laisser des témoins dans la plupart des fermes et nous avons dû vacciner tout le bétail; pour juger là de l'effet de la vaccination, après 4, 6 à 8 mois nous avons retuberculiné et d'ordinaire revacciné en même temps. Nous donnons plus loin les résultats obtenus dans les 48 étables déjà retuberculinées; analysons seulement ici une de ces étables, à titre d'exemple.

Dans l'exploitation n° 13, la tuberculination pratiquée en septembre 1905, révéla 39 réactions positives et 15 réactions négatives: ces 15 dernières bêtes sont retuberculinées en avril 1906, soit après 7 mois; 5 d'entre elles réagissent et se sont donc infectées entre temps. Nous vaccinons alors tout le troupeau, puis nous le retuberculinions en janvier 1907, soit après 8 mois; sur les 10 bêtes à réaction négative avant la vaccination, nous enregistrons une seule réaction positive et encore n'est-elle pas nette, alors qu'avant la vaccination, 5 bêtes sur 15 s'étaient infectées en 7 mois.

Ce qui précède suffit, nous semble-t-il, pour prouver déjà l'efficacité de la vaccination antituberculeuse préventive: dans 6 mois à 1 an, nous pourrions être plus explicite et établir une moyenne. Dès maintenant, nous disons: le nombre des bêtes vaccinées préventivement qui résisteront à l'infection naturelle sera plus ou moins considérable, la durée de cette résistance sera plus ou moins longue, mais les données expérimentales et celles de l'observation pratique démontrent que cette résistance n'est pas nulle, comme aussi elles prouvent péremptoirement que cette vaccination ne présente jusqu'ici aucun inconvénient. Dès lors nous concluons que la vaccination générale du cheptel national constitue une arme qui doit être essayée contre la tuberculose bovine, surtout à titre préventif, et accessoirement à titre curatif.

Nous arrivons ainsi à l'exposé des résultats obtenus par la vaccination chez les bêtes déjà tuberculeuses, question d'importance presque égale à celle de la vaccination préventive, spécialement en vue de la médecine humaine.

Dans nombre d'étables, la tuberculination enregistre des réactions

négatives chez des bêtes d'âge exposées depuis des années à la contamination, comme aussi lors de la retuberculation on observe des bêtes en excellent état qui cessent de réagir. Nous croyons ne pas nous tromper en admettant avec plusieurs auteurs que ces bêtes bien portantes à réaction négative sont pour la plupart des bêtes tuberculeuses guéries, ou en voie de guérison.

Tout animal que nous infectons expérimentalement par les bacilles ne meurt pas nécessairement par la tuberculose et les données d'autopsie chez l'homme n'ont-elles pas presque trop abondamment démontré la curabilité de la tuberculose ? Celle-ci guérit donc spontanément et pour la guérir par notre intervention, il suffira de pouvoir reproduire et renforcer artificiellement le *facit* de la guérison spontanée.

Nous avons vacciné jusqu'au 31 décembre au delà de trois mille bêtes ayant réagi à la tuberculine : d'abord pour ces sujets tuberculeux, comme pour les sujets sains, nous pouvons affirmer que la vaccination est tout au moins absolument inoffensive ; nous avons observé de très près plusieurs centaines de bêtes tuberculeuses que nous avons vaccinées, revaccinées par un ou plusieurs vaccins, en un ou plusieurs endroits ; jamais nous n'avons vu survenir ni élévation de température, ni inappétence, ni aggravation de l'état général. L'innocuité de la vaccination par sac chez la bête tuberculeuse est donc établie pour nous d'une façon absolument incontestable. Mais cette vaccination est-elle utile ? Contribue-t-elle à ralentir, à arrêter, à faire rétrograder la marche de la tuberculose existante ?

Dans les 2 exploitations d'élevage n° 2 et 3, dont l'une déjà citée plus haut, nous observons de très près 140 bêtes tuberculeuses vaccinées, soit 12 depuis mai 1905, 17 depuis septembre 1905, 21 depuis novembre 1905, 47 depuis décembre 1905, et 43 depuis janvier 1906 ; ces bêtes ont été retuberculines, éventuellement revaccinées à des intervalles variables ; en outre nous avons déjà eu l'occasion de pratiquer l'autopsie d'une soixantaine d'entre elles, et nous pourrions également autopsier les sujets restants. D'autre part nous possédons déjà le résultat de la retuberculation de plus de 600 bêtes tuberculeuses vaccinées dans près de cinquante différents foyers du pays. Ces observations déjà nombreuses et prolongées nous permettent également de tirer des conclusions générales.

D'abord nous tenons à déclarer que la vaccination même répétée n'empêche pas certaines bêtes tuberculeuses de décliner de plus en plus, puis de mourir, à moins qu'on ne les abatte à temps, et comment en serait-il autrement ? Mais, d'autre part, nous avons l'impression que certaines bêtes cliniquement atteintes, et qui déclinaient, ont vu leur état général s'améliorer et ont atteint un état d'embonpoint assez notable,

à la suite de la vaccination. En outre, chez les bêtes tuberculeuses vaccinées, et surtout chez les revaccinées, on constate, lors de la tuberculination pratiquée 6 à 12 mois après la première vaccination, la cessation de la réaction chez un nombre considérable, soit 30, 50 jusqu'à 80 %, et c'est ce qui a fait dire sans doute, par une erreur d'interprétation, que les bêtes vaccinées tuberculeuses ne réagissent pas à la tuberculine. Si l'influence des retuberculinations sur la réaction des bêtes tuberculeuses était mieux établie, nous pourrions être plus catégorique dans la conclusion à tirer de ces cessations de réaction. En tout cas, le nombre des cessations de réaction est incontestablement et notablement plus élevé que celui qu'on a signalé jusqu'ici après retuberculination simple. Ensuite, les nombreuses autopsies de bêtes tuberculeuses que nous avons vaccinées, revaccinées et tuberculines nous-même, permettent d'affirmer que les bêtes n'ayant jamais cessé de réagir étaient d'ordinaire les plus tuberculeuses, et qu'en général celles ayant cessé de réagir présentaient des lésions tuberculeuses plus minimes, voire même en régression : les données d'autopsies ont confirmé jusqu'ici les données de la tuberculination, et, à part quelques exceptions, le processus tuberculeux semble endigué, au moins temporairement, chez les bêtes tuberculeuses qui cessent de réagir.

Pour expliquer cette action du vaccin en sac de roseau, nous admettons que chez les bêtes tuberculeuses, comme chez les bêtes saines, les bacilles enfermés à l'intérieur de la membrane dialysable déversent continuellement jour et nuit, et pendant des semaines, leurs produits de sécrétion (toxines ou tuberculines) à des doses toujours insuffisantes pour provoquer la moindre réaction thermique, mais à des doses suffisantes pour déterminer peu à peu, par action diachronique (1), l'immunité active. Comparée à l'injection espacée et répétée de la tuberculine, telle qu'elle se pratique en médecine humaine, la vaccination curative des tuberculeux doit être plus inoffensive et plus sûre, parce qu'elle reproduit plus parfaitement le mécanisme naturel de la guérison spontanée, la membrane de roseau faisant l'office de la capsule conjonctivo-vasculaire du tubercule anatomique, mais empêchant en même temps le contact des leucocytes avec les bacilles, par conséquent la phagocytose, la nécrose ou suppuration, la viciation des humeurs, la formation de nouveaux tubercules par métastase bacillaire, etc.

A mesure que l'organisme s'immunise activement, ses substances antitoxiques et bactéricides spécifiques diffusent sans doute à leur tour à l'intérieur du sac de roseau ; de fait, le contenu du sac se crétifie tout comme le contenu d'un tubercule véritable en régression et les bacilles y enfermés présentent alors les phénomènes d'involution et de destruction.

(1) Cfr. Arch. int. Pharmac. et Thér. 1900, vol. VII, p. 297.

Si la vaccination exerce réellement une action préventive et curative, elle doit diminuer d'une manière manifeste l'infectiosité et la virulence des foyers existants. Pour prouver qu'il en est ainsi, citons d'abord un exemple. En janvier 1906, nous tuberculisons les 37 bêtes de l'étable n° 3 : 5 bêtes adultes seules ne réagissent pas, les 32 sujets restants, y compris tout le jeune bétail, sont atteints. Nous appliquons la vaccination, d'abord à tout le troupeau (à l'exception des 5 sujets n'ayant pas réagi), puis, au fur et à mesure, aux veaux qui naissent et aux bêtes nouvelles introduites. En janvier 1907, nous retuberculisons tout le troupeau, comprenant : a/ 4 des 5 bêtes n'ayant pas réagi, et ne réagissant pas encore (bêtes immunisées par atteinte spontanée); b/ 22 bêtes ayant réagi, dont maintenant 9 à réaction nulle, 4 à réaction douteuse et 9 seulement à réaction positive; c/ 16 veaux ou sujets introduits depuis, dont un seul réagit.

Nous ne pouvons pas analyser ici au même degré chaque étable, du reste ce serait prématuré pour nombre d'entre elles; contentons-nous, à titre documentaire provisoire, de résumer dans le tableau ci-dessous, le résultat global de la tuberculination au moment de la vaccination et celui de la retuberculination pratiquée plusieurs mois plus tard.

N. B. — Les normes adoptées généralement par nous pour classer les réactions sont les suivantes : pour une température initiale normale, réaction positive si la température réactionnelle maximale atteint 40°, réaction douteuse si elle est de 39°5 à 39°9, réaction négative si elle reste inférieure à 39°5. Chez les jeunes bêtes et celles à température anormalement basse ou élevée, la réaction est appréciée d'après tous les éléments de diagnostic, et en cas d'incertitude, elle est cotée comme douteuse. La dose de la tuberculine très forte, préparée et contrôlée par nous, était par bête adulte au minimum de 3,0 c.c., assez souvent de 5,0 c.c., parfois même plus. Les températures ont été prises, souvent dès la 10^e heure, toujours à la 12, 15 et 18^e heure, souvent aussi à la 21^e et 24^e heure.

No matricule des étables.	Date de T ¹ .	Nombre total.	Réaction			Date de T ² .	Nombre total.	Réaction		
			R —	R ?	R +			R —	R ?	R +
2	Déc. 1905	125	14		111	11-1-07	129	63	14	52
3	19-1-06	37	5		32	12-1-07	42	26	5	11
5	10-3-06	72	16		56	28-9-06	72	38	6	28
6	1-2-06	29	4	1	24	3-10-06	28	9	1	18
7	6-2-06	9			9	16-10-06	5	3		2
8	1-2-06	31	5		26	31-10-06	41	13		28
9	7-3-06	22	8	2	12	27-9-06	22	16	1	5
10	29-3-06	4	4			28-12-06	4	3		1

N° matricule des étales.	Date de T ¹ .	Nombre total.	Réaction			Date de T ² .	Nombre total.	Réaction		
			R -	R ?	R +			R -	R ?	R +
11	29-3-06	19	8	2	9	23-1-07	34	26	2	6
12	29-3-06	28	16	3	9	20-12-06	50	34	2	14
13	12-4-06	40	10	2	28	24-1-07	42	17	7	18
14	20-4-06	16	12		4	8-12-06	16	13	1	2
16	12-5-06	55	36	1	18	13-10-06	58	45	3	10
17	12-5-06	20	6	3	11	15-10-06	21	8	4	9
18	16-5-06	33	22	5	6	13-10-06	18	14	2	2
19	23-5-06	22	15	1	6	24-10-06	20	8	3	9
21	5-6-06	42	18	7	17	18-10-06	44	8	10	26
22	8-6-06	18			18	19-11-06	19	5	1	13
23	7-6-06	21	7		14	6-1-07	27	6		21
24	4-6-06	19	6		13	7-1-07	24	15	1	8
25	25-5-06	20	10	1	9	17-1-07	18	12	1	5
26	11-6-06	45	29	3	13	31-1-07	36	27	1	8
27	11-6-06	21	14		7	21-1-07	24	16	2	6
33	16-6-06	37	18		19	26-11-06	35	11	4	20
37	19-6-06	17	9	2	6	7-12-06	15	11	1	3
51	26-6-06	26	11	4	11	4-1-07	24	10	8	6
53	28-6-06	28	20		8	1-2-07	25	20	1	4
54	28-6-06	13	2		11	1-2-07	13	5	1	7
55	28-6-06	56	24		32	21-12-06	56	31	6	19
60	6-7-06	23	17	1	5	24-11-06	25	19	1	5
61	7-7-06	27	9	6	12	10-11-06	25	17	3	5
106	3-8-06	15	2	4	9	31-1-07	16	3	3	10
112	25-7-06	42	18	6	18	9-2-07	36	16	2	18
116	3-8-06	19	1	11	7	2-2-07	21	10	2	9
122	31-7-06	26	9	5	12	7-2-07	23	13	2	8
123	1-8-06	9	6		3	29-1-07	11	7		4
124	28-7-06	21	16		5	31-1-07	16	11	1	4
132	31-7-06	13	3		10	22-1-07	12	5	4	3

N° matricule des étables.	Date de T ¹ .	Nombre total.	Réaction			Date de T ² .	Nombre total.	Réaction			
			R -	R ?	R +			R -	R ?	R +	
133	1-8-06	21	9		12	7-2-07	22	5	3	14	
134	31-7-06	24	21		3	25-1-07	28	24	1	3	
136	1-8-06	15	4	1	10	22-1-07	15	9		6	
137	28-7-06	13	12		1	29-1-07	15	14		1	
139	1-8-06	15	5	2	8	29-1-07	16	10	1	5	
176	31-8-06	19	10		9	19-12-06	22	17	1	4	
194	16-10-06	15	4	3	8	1-2-07	13	11		2	
200	11-10-06	13	8	3	2	18-1-07	11	7	3	1	
201	20-10-06	10	6		4	17-1-07	10	9		1	
214	23-10-06	5	2		3	22-1-27	5	2		3	
Total des étables :	48	Total du bétail :	1270	511	79	680	Total du bétail :	1304	722	115	467
				40 %		54 %			55 %		36 %

Donc, dans ces 48 étables avec un total de 1270 bêtes, il y avait, lors de la vaccination, 511 réactions négatives, soit 40 % et 680 réactions positives, soit 54 % (nous laissons de côté les réactions douteuses qui comprennent des bêtes tantôt tuberculeuses, tantôt saines). Au moment de la retuberculination, par suite de mutations et de naissances, le cheptel de ces 48 étables s'était élevé à 1304, dont 722 réactions négatives, soit 55 % et seulement 467 réactions positives, soit 36 %, ce qui fait, en moyenne après 6-8 mois, une diminution d'un tiers des réactions positives et une augmentation presque correspondante des réactions absolument négatives.

A moins d'admettre que la tuberculine, ce réactif par excellence pour déceler la tuberculose, n'a plus aucune valeur chez les bêtes vaccinées, — ce que nos expériences et autopsies contredisent absolument —, les chiffres ci-dessus sont démonstratifs par eux-mêmes; pour être péremptoirs, il leur manque encore la consécration du temps, à l'effet de fixer le degré et la durée de l'immunité antituberculeuse. Dès aujourd'hui, nous pouvons néanmoins conclure que la vaccination préventive et curative diminue indubitablement l'état tuberculeux des étables infectées.

Pour confirmer cette conclusion, si l'homme, même le campagnard, n'était pas un être si éminemment suggestionnable ou aimable, nous pour-

rions peut-être ajouter que presque tous les propriétaires de bétail nous disent à la seconde visite que, depuis la vaccination, leur bétail va mieux, tousse moins, a meilleur aspect, donne plus de lait, etc. Quant à nous, nous ne ferons certes jamais une amabilité à la tuberculose; elle est trop traîtresse dans toutes ses allures, trop troublante dans ses offensives éloignées; cependant, en fin de compte, nous ne la croyons pas encore capable de nous avoir, à nous aussi, suggestionné ou simulé les résultats favorables que nous venons de vous exposer. Dès lors, comme la tuberculose bovine est une ruine pour l'agriculture, qu'elle est, d'après la commission anglaise, la source très fréquente de l'infection tuberculeuse chez l'homme, nous devons conclure que ne pas faire un essai loyal de la vaccination serait un crime.

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

Étude physiologique de quelques composés formiques

(Acide formique, Formiates, Aldéhyde formique)

PAR

M. C. FLEIG.

I. — Introduction.

Il n'est plus besoin dans l'état actuel des sciences biologiques, de discuter longuement sur les raisons multiples qui font de la série des composés formiques des corps d'un intérêt tout particulier au point de vue de leur intervention dans les phénomènes vitaux. Leur rôle dans l'élaboration des tissus végétaux sous l'influence de la fonction chlorophyllienne n'est plus à démontrer : si l'existence de l'aldéhyde formique dans les feuilles n'est pas absolument prouvée, ne sait-on pas déceler dans de nombreuses plantes l'alcool méthylique et l'acide formique, substances qui dérivent de l'aldéhyde respectivement par oxydation et par réduction? Et cette même aldéhyde n'explique-t-elle pas aisément l'origine du glucose ou de ses anhydrides condensés, la cellulose et l'amidon, par la réduction simultanée de l'anhydride carbonique et de l'eau dans les feuilles, étant donnée la propriété qu'elle possède de se polymériser avec la plus grande facilité pour donner naissance à un très grand nombre de composés?

Aussi n'est-il pas étonnant que l'aldéhyde formique ait exercé longuement la patience et la sagacité des biologistes et l'on comprend que son étude physiologique ait doté la science d'un grand nombre de travaux importants et que l'humanité ait bénéficié largement de ses diverses applications pratiques, tellement étendues aujourd'hui qu'il serait superflu de les rappeler à nouveau. Son produit de réduction directement inférieur, l'alcool méthylique a fait, lui aussi, l'objet de nombreuses recherches.

L'acide formique et ses sels sont au contraire restés un peu dans l'ombre et les diverses études sur leurs propriétés physiologiques et thérapeutiques sont relativement peu nombreuses et surtout quelque peu superficielles.

Aussi le présent travail a-t-il pour but, à la lumière de la critique et de l'expérimentation, d'étudier ces derniers composés au point de vue pharmacodynamique et d'envisager corrélativement quelques parties nouvelles ou peu connues de la physiologie de l'aldéhyde formique.

J'insisterai particulièrement sur l'examen et la discussion de l'action toni-musculaire attribuée ces derniers temps à l'acide formique et aux formiates, vu le cachet d'actualité de cette question et l'importance des conséquences pratiques qui découleraient de sa solution dans le sens positif.

II. — Aperçu historique.

Les lignes d'histoire qui vont suivre seront uniquement consacrées à l'acide formique et aux formiates, pareille étude pour l'aldéhyde ne présentant plus actuellement d'originalité.

L'acide formique dans la nature. — Sans vouloir suivre dès maintenant l'ordre chronologique, quelques mots tout d'abord sur la présence de l'acide formique dans la nature. On sait que c'est chez les fourmis, en particulier chez les fourmis rouges, que l'acide formique a été tout d'abord découvert; FRORIEPS l'a trouvé ensuite chez d'autres insectes et chez les chenilles processionnaires. Divers liquides, humeurs ou tissus de l'organisme en contiennent aussi; CAMPBELL l'a mis en évidence dans le sang et dans l'urine, SCHEERER dans le foie et le suc musculaire, SCHOTIN dans la sueur de l'homme, LUCIUS dans le guano.

Dans le monde végétal, l'acide formique est plus répandu encore que dans le monde animal : ASCHOFF et PAULO l'ont rencontré dans les feuilles fraîches du pin et du sapin, REDTENBACHER dans le pin maritime, WIGGERS et WEPPE, puis LAURENT dans la térébenthine du pin (il y est probablement le résultat de l'oxydation de matières organiques et surtout de principes résineux). DÖBEREINER avec la joubarbe, GORUP-BEZANEZ dans le fruit de la saponaire, dans le tamarin, dans les orties, BÉCHAMP dans les fruits du ginkgo biloba ont pu de même caractériser des quantités non négligeables du même acide.

Enfin ce dernier existerait à l'état de sels ou à l'état libre dans les eaux minérales de Pringhofen (près de Straubing), de Brückenau, de Weisbach, de Marienbad, de Carlsbad.

L'acide formique à travers les âges. — Si l'on fouille les vieux livres de la médecine, FERNEL paraît être le premier auteur qui fasse mention (vers 1550) de l'application médicale des propriétés de la fourmi utilisée sous forme d'huile.

JEAN LIÉBAULT en 1573 dans son ouvrage sur les *Secrets de la médecine et de la philosophie chimique*, indique les emplois d'une préparation analogue. Les secrets de cette dernière auraient d'ailleurs été empruntés à LÉONEL, qui vivait quelques cents ans auparavant et à LOUIS DE GONHAN qui en aurait parlé vers 1415.

C'est surtout AMBROISE PARÉ qui attire l'attention sur la valeur thérapeutique de certains extraits à base de fourmis qu'il donne comme capables de procurer à l'homme la force nécessaire pour procréer sa race.

Mais ce n'est qu'au XVII^m siècle que l'acide formique, bien avant encore d'être connu comme entité chimique, semble être vraiment entré dans l'arsenal des thérapeutes : on fabriquait avec les fourmis rouges une

sorte d'élixir qui était réputé comme cordial, stomachique et diurétique. C'est HOFFMANN qui passe pour être l'inventeur de ce produit qui sous le nom d'*élixir de magnanimité* (electuarium magnanimitatis) paraissait jouir d'une assez grande vogue. Cependant la formule de cette Eau de magnanimité avait déjà été donnée en détail par HARTMANN JEAN (d'Amberg, Haut Palatinat).

SYLVIUS, en 1626, émet sur les fourmis une opinion analogue à celle d'AMBROISE PARÉ.

MOUFFETUS, en 1634, est absolument enthousiaste : « Au point de vue médical, dit-il, il est peu de maladies que ne guérissent pas les fourmis, qui semblent être comme les mains des dieux. »

En 1637, JEAN DE RENOU écrivait dans ses œuvres pharmaceutiques publiées à Lyon qu'une certaine huile de fourmis était fort efficace « pour éveiller la vertu assoupie des parties génératrices et pour eschauffer ceux qui ne sont pas gaillards envers les dames ».

Mais BEAUMÉ, vers 1777, devenait plus sceptique, et pour lui, les propriétés de l'huile de fourmis n'étaient qu'illusoires : les idées de ses prédécesseurs, ainsi que celles exposées en 1717 par CHARAS dans sa *Pharmacopée royale galénique et chymique* et par LEMARY dans sa *Pharmacopée universelle* commençaient donc à être fortement battues en brèche.

Cependant quelques voix s'élèvent encore pour parler en termes favorables des préparations de fourmis : mais après VALMONT DE BOMARE et VITET (1778) c'est un silence à peu près complet sur l'eau de magnanimité, qui à partir du XIX^{me} siècle tombe dans l'oubli chez nous du moins.

Néanmoins dans les pays d'Outre-Rhin, l'enseignement de HARTMANN, de HOFFMANN laissent un souvenir plus profond et l'acide formique, sous le nom de *spiritus formicarum* est resté à l'ordre du jour ; mais il est surtout employé à l'extérieur, comme liniment (rhumatismes, paralysies).

En 1885 HUGO SCHULZ reconnaît à l'acide formique d'importantes propriétés antiseptiques.

La même année, KOWACS annonce que cet acide et ses sels augmentent l'excitabilité des nerfs moteurs et des appareils réflexes, insiste sur leurs propriétés diurétiques déjà signalées par d'autres auteurs et indique certaines particularités de leur action sur les vaso-moteurs.

En France, RABUTEAU cite l'acide formique surtout au point de vue de ses propriétés acides et pousse le dilettantisme jusqu'à soumettre à son goût de la salade à l'acide formique. Il affirme l'innocuité de ses préparations, innocuité toute naturelle si l'on admet avec lui que les sels de l'acide formique sont oxydés dans l'organisme pour passer à l'état de bicarbonates. (GRÉHANT et QUINQUAUD, comme nous le verrons, pensent au contraire que les formiates s'éliminent en nature par l'urine et la sueur.)

SOULIER, dans son *Traité de thérapeutique et de pharmacologie*, mentionne entre autres travaux les idées d'ARLOING sur les transformations du chloroforme en formiates alcalins dans l'organisme : ces nouveaux composés auraient une action vaso-dilatatrice et permettraient ainsi une imprégnation plus intime des centres nerveux par l'anesthésique en atténuant l'action vaso-constrictive du chloroforme sur les vaisseaux de l'encéphale.

Au point de vue thérapeutique, l'acide formique est resté depuis l'heure de sa décadence jusqu'à ces dernières années à peu près lettre morte. Ce n'est que vers 1902 que cette vieille médication plongée dans l'ombre est revenue à la lumière : avec M. GARRIGUE l'idole autrefois brûlée se voit subitement adorée, et le nouveau fétiche est glorifié dans un enthousiasme plus que frénétique, bien que pour arriver à ses fins l'auteur doive faire fi des principes scientifiques les plus élémentaires.

M. CLÉMENT vient encore pour vanter à son tour les merveilleuses propriétés toni-musculaires de l'acide formique et de ses dérivés : c'est une vraie résurrection. Mais les détails relatifs à cette dernière partie de l'historique sont trop importants et trop utiles à la discussion des faits pour être exposés ici : ils trouveront une place mieux indiquée dans la partie de ce travail réservée à l'examen de l'action toni-musculaire.

III. — Action toxique.

Il serait peu intéressant d'étudier la toxicité de l'acide formique lui-même, car une fois ingéré ou injecté sous la peau ou dans le sang il se transforme par neutralisation en formiate alcalin. On conçoit d'ailleurs facilement que les seules lésions susceptibles d'être produites par la dose toxique de l'*acide en nature* soient dues uniquement à l'acidité et donc tout à fait comparables à celles que produisent les autres acides ou leurs solutions plus ou moins concentrées : il s'agit par exemple de lésions ou de troubles dûs à l'action irritante, caustique ou astringente de l'acidité sur les muqueuses ou sur les tissus intéressés, action banale, non spécifique, analogue (à des variations d'intensité près) à celle que peuvent produire d'autres acides.

Toxicité des formiates alcalins. — Quant à l'action toxique des formiates alcalins, elle ne se manifeste qu'avec l'emploi de très hautes doses de substance. GRÉHANT, en injectant dans les veines d'un chien de 11 kilogrammes une dose de 11 grammes de formiate de soude pur, n'a pas remarqué chez l'animal d'autre phénomène que des vomissements de mucosités au bout d'un quart d'heure; le lendemain et les jours suivants, le chien était dans un parfait état de santé.

En introduisant dans l'estomac d'un lapin de 2,500 kgr. 10 grammes de formiate de soude, il n'a remarqué aucun phénomène anormal.

D'après les déterminations que j'ai faites sur le chien et sur le lapin, la dose toxique de formiate de soude serait pour le chien environ de 3 grammes par kilogramme d'animal en injection intra-veineuse et environ de 4 grammes par la voie digestive.

Chez le lapin, ces chiffres seraient en général un peu plus élevés, la toxicité donc un peu moindre.

Ces indications se rapportent à la *toxicité éloignée*; les doses relatives à la toxicité immédiate seraient naturellement beaucoup plus élevées.

Symptômes de l'intoxication. — Les phénomènes ordinairement observés chez les animaux ayant reçu une dose mortelle sont le plus souvent des vomissements répétés, des convulsions cloniques, assez rarement toniques, une dyspnée progressivement marquée se terminant par un arrêt de la respiration. Cet ensemble de faits tendrait à indiquer une action du formiate sur le système nerveux, localisée plus particulièrement au niveau du bulbe.

L'autopsie révèle une congestion marquée des principaux organes, le cœur est arrêté en diastole; le sang est d'aspect asphyxique, présente même les caractères du sang méthémoglobinisé, et au spectroscope on peut y mettre en effet en évidence la présence de méthémoglobine.

Le formiate de potasse est plus toxique que le formiate de soude; cette augmentation de toxicité n'a rien d'étonnant si l'on songe à la susceptibilité du cœur aux sels de potasse. Les autres formiates sont aussi plus toxiques en général que le sel de soude, mais les expériences que j'ai faites à ce sujet jusqu'à aujourd'hui ne sont pas assez nombreuses pour permettre de donner des chiffres représentant une moyenne.

La faible toxicité du formiate de soude permet de prévoir qu'on pourra sans crainte l'essayer largement chez l'homme. Il n'est naturellement pas question d'établir la dose utilisable chez ce dernier d'après celle qui l'est chez les animaux; mais l'étude expérimentale chez le chien et le lapin laisse deviner que des doses de plusieurs grammes pourront être administrées sans inconvénient chez l'homme : j'ai vu plusieurs individus prendre de 6 à 10 grammes du sel par jour sans la moindre manifestation morbide. Or les doses préconisées en thérapeutique sont encore bien au-dessous de cette proportion.

Aldéhyde formique. — Beaucoup plus toxique est l'aldéhyde formique. Je ne ferai que rappeler brièvement ce qui a trait à cette question, déjà étudiée à fond par différents auteurs.

DE BUCK et VANDERLINDEN ont fixé à 0,0008 gr. la toxicité de la formaldéhyde en injection sous-cutanée pour une grenouille de poids moyen, soit 2 milligrammes de formaline (la solution de formaline contenant environ 40 % de formaldéhyde pure).

Chez les animaux à sang chaud, la toxicité est moins élevée. Mosso et PAOLETTI ont déterminé chez le chien la toxicité par injection hypodermique : à 0,88 c.c. de formaline par kilogramme, mort en 24 heures; à 0,55, mort au bout de quelques jours. Chez le lapin, on obtient des chiffres assez voisins

En injection intra-veineuse, la formaldéhyde est de trois à cinq fois plus toxique encore : les manifestations toxiques sont des vomissements, de la salivation, des convulsions, l'abolition de la sensibilité et des réflexes et une dépression profonde, le ralentissement du cœur et l'arrêt de la respiration.

A l'autopsie le cœur est en systole, on trouve dans la cavité abdominale un amas séro-sanguinolent, les organes abdominaux fortement hyperhémisés; le sang est extrêmement coagulable et le sérum rouge.

IV. — Transformation dans l'organisme et élimination.

Que deviennent l'acide formique et les formiates introduits dans l'organisme ?

Opinion de Rabuteau. — RABUTEAU écrit en 1875, dans ses *Éléments de thérapeutique et de pharmacologie* (p. 274) :

« Les acétates se transformant en carbonates alcalins dans l'organisme, il était rationnel de penser que les formiates devaient se comporter de la même manière. Je n'ai étudié que le formiate de soude à ce point de vue. (1) Or j'ai constaté sur moi-même la transformation de ce sel en bicarbonate de soude, puisque mes urines sont devenues alcalines lorsque le formiate avait été ingéré en quantité suffisante, par exemple à la dose de 5 ou 6 grammes. Il est évident que le formiate de potasse se comporterait comme le formiate de soude. » Et après diverses considérations il conclut catégoriquement : « En résumé le formiate de soude, et sans doute tous les autres formiates, se transforment en bicarbonates dans l'organisme. L'acide formique est brûlé dans l'économie.... » (p. 275).

Opinion de Schotten. — POUR SCHOTTEN (2) au contraire, l'acide formique passe en grande partie dans l'urine sans subir d'oxydation, bien qu'il soit facilement oxydable par les moyens chimiques ordinaires; selon cet auteur, les acides gras volatils des premiers termes de la série sont brûlés moins facilement dans les tissus que les acides dont le nombre d'atomes de carbone est plus élevé, et sont donc pour la majeure part éliminés en nature dans l'urine, en particulier les acides formique et acétique.

Recherches de Gréhant et Quinquaud. — En 1887, GRÉHANT et QUINQUAUD (3) arrivent à une conclusion analogue. Pour rechercher les formiates dans l'urine, ils distillent dans le vide et au bain-marie 50 c.c. de ce liquide auquel ils ajoutent 40 c.c. d'acide sulfurique : la distillation, obtenue par la pompe à mercure, est continuée jusqu'à ce que l'acide seul reste dans le ballon à long col; on neutralise ensuite le liquide distillé contenant l'acide formique et on réduit son volume par évaporation à 5 ou 10 c.c. On décompose le formiate par l'acide sulfurique dans un appareil formé par un ballon de verre dont le col

(1) *Gazette hebdomadaire de méd. et de chirurgie*, 1871, p. 767.

(2) SCHOTTEN : *Ueber die flüchtigen Säuren des Pferdeharns und das Verhalten der flüchtigen Fettsäuren im Organismus*. Zeitschr. f. physiol. Chemie, 1883, VII, 375-383.

(3) GRÉHANT et QUINQUAUD : *Que deviennent les formiates introduits dans l'organisme ?* C. R. Académie Sciences, 1887, CIV, 437-439. — *Archives de physiologie*, 1887.

est fermé par un bouchon de caoutchouc à trois trous : l'un traversé par un tube de sûreté à acide sulfurique, l'autre par un tube abducteur plongeant dans une cuve à eau, le troisième par une burette graduée et à robinet contenant de l'acide sulfurique. On introduit dans le ballon les 5 ou 10 c.c. du liquide évaporé (qui est une solution de formiate); on chasse l'air de l'appareil par un courant de CO_2 , puis on place au-dessus du tube abducteur un flacon plein d'eau pour recueillir les gaz; on fait écouler dans le ballon 10 à 20 c.c. d'acide sulfurique et on le chauffe jusqu'à cessation de dégagement gazeux. Le gaz recueilli est agité avec une solution de KOH qui absorbe CO_2 ; on fait passer le gaz restant dans une éprouvette graduée et on absorbe CO résultant de la décomposition du formiate (1) à l'aide d'une solution de CuCl dans HCl. — En opérant ainsi avec 1 gr. de formiate de soude dissous dans 50 c.c. d'eau, on trouve 204 c.c. de CO, nombre inférieur au chiffre théorique, mais servant de base aux recherches comparatives. — D'autre part, si l'on distille 50 c.c. d'urine normale de chien avec 6 à 8 c.c. d'acide sulfurique, on obtient par ce procédé 2 c.c. de CO, tandis que 50 c.c. d'urine normale, additionnés de 1 gr. de formiate et soumis au même traitement, donnent le même volume de gaz qu'une solution faite dans l'eau pure.

GRÉHANT et QUINQUAUD ont ainsi trouvé chez le chien qu'à la suite de l'ingestion stomacale de 5 grammes de formiate de soude dissous dans 100 grammes d'eau distillée on retrouve au bout de 3 jours 3,37 gr. de formiate éliminés par les urines.

Après l'injection dans la jugulaire de 4 gr. du même sel dans 20 c.c. d'eau distillée, il y a dans les urines :

Au bout de 48 heures.	2,22 gr. de formiate;
Deux jours après.	0,27 gr.;
Donc en tout.	2,49 gr.

Ils ajoutent que les urines obtenues dans ces diverses conditions ne contiennent pas de carbonates en excès.

Recherches de MM Huchard et Rivière. — Dans le même ordre d'idées M. HUCHARD relate les résultats de recherches entreprises à son instigation par son interne M. RIVIÈRE (2), qui confirmeraient l'opinion de GRÉHANT et QUINQUAUD. « Ces expériences, ajoute M. HUCHARD, ont encore démontré que l'acide formique apparaît dans les urines quinze minutes environ après l'injection d'un formiate. Les premières mictions sont toujours troubles et alcalines. Elles contiennent une proportion

(1) $2\text{H. COO Na} + \text{SO}^4 \text{H}^2 = \text{SO}^4 \text{Na}^2 + \text{CO}^2 + \text{H}^2\text{O} + \text{CO}$.

(2) H. HUCHARD : *Action toni-musculaire et diurétique de l'acide formique et des formiates*. Bull. Acad. Méd., LIII, 1905, p. 261.

« de formiate plus grande que les suivantes : la première 0,13 gr. pour 100; la seconde 0,07 gr.; la troisième 0,06 gr.; la quatrième 0,04 gr. A partir de la troisième ou quatrième miction, l'urine redevient acide et claire.

« L'élimination dure quatre à six jours. A la suite de l'ingestion de 3 grammes de formiate en vingt-quatre heures, on trouve par exemple 1,60 gr. de formiate éliminé après quarante-huit heures, 0,28 gr. deux jours après; puis les deux jours suivants quelques centigrammes et le septième jour on ne peut plus le déceler. A des doses plus élevées (4 à 5 grammes de formiates par jour), l'élimination urinaire du médicament persiste un peu plus longtemps jusqu'au huitième jour.

» Le rapport entre l'absorption et l'élimination est assez constant, si l'on en juge par les résultats de trois expériences : 62 p. 100, 59 p. 100, 66 p. 100, ce qui donne une moyenne de 62 p. 100. »

RECHERCHES PERSONNELLES. — En somme, il ressort nettement des travaux des auteurs postérieurs à RABUTEAU que les formiates introduits dans l'organisme passeraient en majeure partie dans les urines sans éprouver la moindre décomposition. Les diverses recherches que j'ai effectuées à ce sujet me permettent cependant d'établir que c'est là une conclusion trop schématique et que l'observation rigoureuse et détaillée des faits conduit en réalité à une conception plus complexe. L'opinion de RABUTEAU d'une part et celle de SCHOTTEN, de GRÉHANT et QUINQUAUD d'autre part doivent se compléter l'une l'autre et une théorie éclectique me paraît être nécessitée par plusieurs raisons.

A. — Preuves de la transformation partielle des formiates dans l'organisme.

1° Augmentation de carbonates de l'urine.

Et d'abord l'alcalinité des urines consécutive à l'administration de formiates laisse deviner la transformation de ces sels en carbonates dans l'organisme : effectivement j'ai pu me convaincre à la suite de plusieurs dosages de carbonates faits chez un même individu ou animal comparativement avant et après l'ingestion de plusieurs grammes de formiate que le taux des carbonates s'élevait assez souvent sous l'influence du traitement (40 fois sur 100 environ). Cette élévation est plus constante et plus intense si l'on introduit les formiates dans l'organisme de façon lente et progressive que si on les injecte massivement dans le torrent circulatoire; l'ingestion par voie stomacale donne à ce point de vue des résultats plus nets que l'injection dans le sang; de même une série d'injections intraveineuses répétées permet une oxydation plus facile des formiates qu'une même dose totale introduite en une seule fois.

2° Coefficient d'élimination urinaire et d'élimination totale.

Une autre preuve qui démontre la transformation d'une part non négligeable des formiates dans l'organisme nous est fournie par l'examen du rapport de la quantité de formiate éliminée dans l'urine à la quantité ingérée ou injectée. Si l'on calcule ce coefficient d'élimination urinaire d'après les données numériques de GRÉHANT et QUINQUAUD on le voit osciller entre 60 et 67 %; RIVIÈRE donne comme moyenne de trois expériences le chiffre de 62 %; d'après les résultats de 9 expériences j'ai trouvé un coefficient de 64 % dans le cas d'injection intra-veineuse et de 56 % dans le cas d'ingestion par l'estomac. Néanmoins ces divers chiffres ne permettent pas de déduire exactement le pourcentage de formiates oxydés dans l'organisme : il faudrait tenir compte de la quantité éliminée par la sueur et peut-être aussi d'une élimination par le tube digestif. Mais les doses contenues dans la sueur sont assez minimes pour être négligées; quant à la proportion qui peut passer dans les divers sucs digestifs, je me suis assuré qu'elle ne pouvait intervenir que dans des limites trop restreintes pour éloigner notablement la valeur du coefficient d'élimination totale de celle du coefficient d'élimination urinaire : la moyenne du taux des carbonates et du pouvoir réducteur (formiates) dans ces divers sucs digestifs s'est montrée à peu près la même chez des animaux ayant reçu des injections de formiates que chez les animaux normaux. Les chiffres de 64 % et de 56 %, doivent donc être assez voisins des nombres représentant la valeur réelle du coefficient d'élimination totale. On est ainsi en droit de conclure que la quantité *totale* de formiates éliminée en nature s'élève un peu au-dessus de 64 % dans le cas d'injection intra-veineuse et un peu au-dessus de 56 % dans le cas d'injection par la voie stomacale; en d'autres termes, que l'organisme oxyde dans les premières conditions un peu moins de 36 % de ces sels et dans les dernières un peu moins de 44 %.

On peut alors trouver étonnant que le taux des carbonates éliminés dans l'urine ne s'élève pas de *façon absolument constante* à la suite du traitement formiaté.

Pendant cette discordance de résultats s'explique tout naturellement si l'on songe à la participation possible de l'élimination de l'acide carbonique par la voie pulmonaire. On trouverait sans doute une confirmation de cette manière de voir par un examen minutieux des échanges respiratoires.

B. — Mécanisme de la transformation des formiates dans l'organisme.

1° Rôle du foie.

Que devient donc la part de formiates qui n'est pas éliminée en nature? Dans quels organes ou tissus est-elle détruite et quels sont les produits de cette transformation ?

Le rôle du foie mérite à ce point de vue d'attirer particulièrement notre attention. KASTLE et LOEVENHART (1) les premiers ont cherché à oxyder l'acide formique par la *catalase* extraite du foie en présence d'eau oxygénée, mais ils ont obtenu un résultat négatif.

Après eux, BATTELLI (2) a examiné l'action de certains extraits de tissus animaux sur la décomposition de l'acide formique; c'est avec l'extrait de foie et de muscle qu'il a opéré : « Les tissus pris de suite après la mort de l'animal sont finement hâchés; on ajoute à la bouillie ainsi obtenue deux volumes d'un mélange composé de trois parties d'alcool et d'une partie d'éther. On brasse pendant quatre à cinq minutes, puis, pour chasser le liquide, on introduit le tout dans un sac de toile et on le soumet à une forte pression.

Le résidu est rapidement lavé avec deux volumes d'éther, et celui-ci éloigné en soumettant de nouveau le mélange à une forte pression dans un sac de toile. Le résidu est complètement séché dans le vide. On obtient ainsi un extrait plus ou moins brunâtre. »

Cet extrait, *en présence d'eau oxygénée*, oxyde l'acide formique avec dégagement de gaz carbonique : à 100 c.c. d'une solution de formiate de soude ou de chaux à 2 %, on ajoute de 5 à 20 grammes d'extrait et on fait passer un rapide courant d'air débarrassé de CO² pour enlever les traces de CO² qui se trouvent dans l'extrait; on y laisse tomber ensuite, de minute en minute, 1 c.c. d'une solution d'eau oxygénée à 1 % et on continue l'aération pendant toute la durée de l'expérience, à la température de 38°. L'air, après avoir barboté dans la solution passe à travers des flacons de baryte : dans ces conditions on voit l'eau de baryte présenter, une dizaine de minutes après l'addition d'eau oxygénée, un trouble qui augmente ensuite de plus en plus, alors que sans H² O² on n'obtient pas trace de CO².

Ces extraits perdent complètement leur propriété s'ils ont été préalablement plongés dans l'eau bouillante. Leur action semble donc de nature diastasique, mais n'est pas due à la catalase, car cette enzyme, mise en présence de peroxyde d'hydrogène, n'oxyde pas l'acide formique.

J'ai répété les mêmes expériences après m'être assuré qu'une solution de formiate additionnée d'eau oxygénée et traversée par un courant d'air ne donne, à la température de 38°, aucun dégagement de gaz carbonique. Mes résultats confirment ceux qu'avait obtenus BATTELLI.

(1) Amer. Chem. Journal, vol. XXIX, p. 563.

(2) F. BATTELLI : *Oxydation de l'acide formique par les extraits des tissus animaux en présence de peroxyde d'hydrogène*. C. R. Acad. Sc^{es}, 7 mars 1904.

2° *Rôle d'autres organes.*

En opérant de façon analogue avec des extraits de muqueuse intestinale, de rate, de rein, de poumon, j'ai constaté encore la décomposition d'une certaine quantité de formiate, mais de même que pour le foie et les muscles la présence d'eau oxygénée était nécessaire pour obtenir un résultat positif.

De même encore avec des extraits de sang.

3° *Action combinée des organes et du sang in vivo.*

Mais il y a lieu de se demander si cette décomposition est due uniquement à l'ensemble des diverses conditions réalisées artificiellement *in vitro* dans les expériences précédentes (présence d'H²O² etc.) ou si elle a lieu aussi *in vivo* à l'état physiologique. J'ai à cet effet tout d'abord étudié l'action sur des solutions de formiates du sang défibriné, du sang total rendu incoagulable, de macérations fraîches de foie, d'intestin, de rein, puis l'action de mélanges de sang et de macérations fraîches de ces mêmes organes, toutes ces expériences étant faites à la température du corps, avec aération du milieu par un courant d'air ou d'oxygène, mais *sans addition d'eau oxygénée*. Or avec les macérations d'organes seules, ou avec le sang employés séparément, je n'ai jamais pu observer de décomposition appréciable des formiates; au contraire, les mélanges de sang et de macérations d'organes ont donné lieu en général à une oxydation non douteuse; le fait est surtout net avec le mélange dans le cas du foie.

Pour ce dernier organe j'ai obtenu de plus le même résultat positif en y pratiquant une circulation artificielle de sang défibriné additionné de 1 % de formiate de soude : la proportion du sel dans le liquide, qui à sa sortie du foie était oxygéné à nouveau pour revenir ensuite dans la veine porte, était notablement inférieure à la proportion primitivement ajoutée au sang.

4° *Méthodes de dosage de l'acide formique dans les divers milieux organiques.*

A/ *Par dosage du CO² dégagé.* — Le dosage des formiates dans ces divers milieux organiques a été effectué de deux façons différentes. Dans une première méthode, on comparait la *quantité de CO² dégagée* d'une part par le liquide organique témoin, c'est-à-dire non additionné de formiate, et d'autre part par le même liquide additionné de 1 % de formiate : une même quantité d'air débarrassé de son CO² par des laveurs à potasse était envoyée dans les deux liquides contenus chacun dans un flacon placé au bain-marie à 38° et le gaz carbonique dégagé de part et d'autre était absorbé dans deux séries de flacons contenant respectivement un même volume d'une solution titrée de baryte; le dosage des quantités de baryte dans chaque série avant et après le passage de l'air permettaient de cal-

culer par double différence la proportion du CO^2 due à la décomposition du formiate.

B/ *Par dosage du pouvoir réducteur.* — La seconde méthode est basée sur les différences de pouvoir réducteur vis-à-vis du permanganate du liquide organique témoin et du même liquide formiaté, avant et après le passage d'un courant d'air ou d'oxygène d'une durée de 12 à 15 heures. Comme pour le dosage du sucre dans le sang, chaque échantillon de liquide organique (sang, macération etc.) est additionné au moment de l'opération de son poids de sulfate de soude et porté à l'ébullition; la capsule une fois refroidie, on la ramène à son poids primitif par addition d'eau distillée, on mélange intimement le tout et on filtre. Le filtratum ainsi obtenu est parfaitement incolore et l'on peut facilement doser son pouvoir réducteur par le permanganate de potasse : on met dans un verre de Bohême 5 c.c. de ce filtratum qu'on dilue avec 10 à 15 c.c. d'eau distillée; après alcalinisation de la liqueur avec une solution de potasse, on ajoute un excès de permanganate, 25 c.c. par exemple d'une solution décimale (à 3 gr. 16 ‰) et on chauffe cinq minutes, jusqu'à 70° à 75° (1). Après refroidissement, on acidifie la liqueur avec de l'acide sulfurique au 1/5 (10 c.c. environ) et on ajoute 25 c.c. d'une solution d'acide oxalique correspondant volume à volume à la solution de permanganate, on chauffe légèrement jusqu'à décoloration complète du liquide; il suffit alors de laisser tomber dans ce dernier la solution de permanganate jusqu'à réapparition de la teinte rosée : le nombre de centimètres cubes nécessaire correspond au pouvoir réducteur cherché.

On dose donc de cette façon le *pouvoir réducteur du liquide organique témoin et celui du même liquide formiaté* au début de l'expérience : soit r pour le premier et R pour le second; on refait les mêmes dosages après l'aération des liquides pendant un temps suffisant et l'on trouve alors r' pour le témoin et R' pour l'autre.

$r - r'$ représente la diminution de pouvoir réducteur due à l'autolyse spontanée; $R - R'$ représente la diminution de pouvoir réducteur due d'une part à la même autolyse, d'autre part à l'oxydation d'une certaine quantité de formiate. Soit x la diminution due à cette oxydation; nous avons donc :

$$R - R' = (r - r') + x,$$

d'où :

$$x = R - R' - (r - r').$$

Dans le cas où l'on a $R - R' > r - r'$, x a une valeur positive, c'est-à-dire qu'il s'est détruit une certaine quantité de formiate; au con-

(1) $3\text{HCOOK} + 2\text{MnO}_4\text{K} = 2\text{MnO}_2 + 2\text{CO}_3\text{K}_2 + \text{CO}_3\text{KH} + \text{H}_2\text{O}.$

traire, si $R - R' = r - r'$, $x = 0$, c'est-à-dire que le formiate n'a subi aucune transformation.

Les résultats fournis par ces deux méthodes montrent que l'acide formique peut être partiellement oxydé dans certains organes, sans doute sous l'influence d'actions diastatiques.

5° *Absence de transformation de l'acide formique dans l'organisme en milieu anaérobie.*

Il y a lieu, à côté de ces conclusions, de citer quelques expériences de BATELLI (1) sur le sort de l'acide formique dans l'organisme dans le cas de circulation *anaérobie*. Par des compressions rythmiques du cœur (massage du cœur), il pratiquait chez le chien une circulation de sang privé d'oxygène dans tout le corps pendant deux heures, la trachée étant complètement obturée. Dans ces conditions, à la suite d'injections intra-veineuses de diverses quantités de formiate de soude, (de 0 gr. 20 à 1 gr. par K.), il n'a pu constater dans les gaz restés dans le poumon, ni dans les gaz du sang, aucune trace d'hydrogène ou de méthane; le plasma était de plus devenu acide.

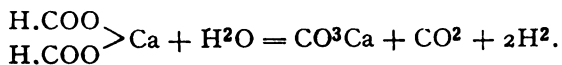
L'organisme, *en l'absence d'oxygène*, ne possède donc pas la propriété de *dédoubler* l'acide formique avec dégagement de méthane ou d'hydrogène; il est de même incapable de le *décomposer*, car le sang ne deviendrait pas acide si le formiate injecté était décomposé avec formation de carbonate de soude.

6° *Dédoublement de l'acide formique dans le tube digestif sous l'influence des microbes.*

Si à l'état physiologique l'acide formique est oxydé dans divers organes, les phénomènes sont un peu plus complexes s'il est introduit par la voie stomacale que s'il est injecté dans le sang. Lorsque sa voie d'absorption est le tube digestif, en outre de son oxydation dans les viscères, d'autres processus interviennent encore qui en détruisent une quantité notable avant même sa pénétration dans le milieu intérieur.

POPOFF (2) avait trouvé que la flore microbienne de la boue d'égoût décompose l'acide formique avec dégagement d'hydrogène.

HOPPE-SEYLER (3) a étudié en détail ce dédoublement et a montré qu'il se fait d'après l'équation suivante :

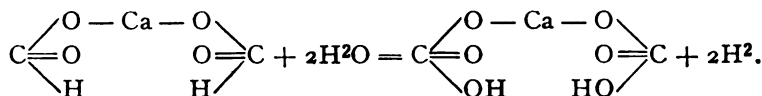


(1) F. BATELLI : *Contribution à l'étude du métabolisme en cas de circulation artificielle*. Archives internat. de Physiol., I, 1904, 47-71.

(2) LEO POPOFF : *Ueber die Sumpfgährung*. Arch. f. d. ges. Physiol., 1875, X, 113-146.

(3) HOPPE-SEYLER : *Ueber die Prozesse der Gährungen und ihre Beziehung zum Leben der Organismen*. Arch. f. d. ges. Physiol., 1876, XII, 1-17.

Il se forme dans un premier temps du bicarbonate de chaux qui donne ensuite du carbonate neutre et du CO^2 :



Il est intéressant de remarquer que la décomposition de l'homologue supérieur de l'acide formique, l'acide acétique, se produit aussi sous la même influence, mais plus lentement. La mise en liberté du groupe CH^3 de l'acide acétique ($\text{CH}^3.\text{COOH}$) est sans doute plus difficile que celle de H de l'acide formique ($\text{H}.\text{COOH}$), ce qu'expliquent bien les recherches calorimétriques de BERTHELOT : la décomposition de l'acide acétique en CO^2 et CH^4 ne se produit en effet ni avec dégagement, ni avec absorption de chaleur, tandis que celle de l'acide formique en CO^2 et H^2 fournit un assez grand dégagement de chaleur.

Cette action des microbes des eaux d'égoût étant connue, il était naturel de se demander si la flore bactérienne du contenu intestinal ne jouissait pas de la même propriété. Des solutions de formiates mises à l'étuve en contact avec une certaine quantité de matières du contenu intestinal m'ont permis de constater une diminution de leur titre d'autant plus marquée que l'expérience était prolongée plus longtemps. La méthode qui m'a servi pour cette étude est basée sur la comparaison des pouvoirs réducteurs d'une solution de formiate à 1 % additionnée d'une proportion déterminée de contenu intestinal et d'une solution témoin où le formiate est remplacé par une même quantité de chlorure de sodium, comparaison faite avant et après séjour à l'étuve ou au bain-marie à 38° environ. Les divers détails de technique sont ici les mêmes que dans la méthode précédemment exposée à propos du dosage du pouvoir réducteur dans les échantillons de sang ou de macérations d'organes, à ceci près qu'au lieu de traiter le liquide par poids égal de sulfate de soude à l'ébullition, on se contente de le décolorer par le noir animal ajouté dans la proportion de 7 pour 50 environ et laissé au contact du liquide pendant 1/4 d'heure. Par filtration on a alors une solution absolument limpide sur laquelle on continue la série des opérations indiquée plus haut.

7° Oxydation possible par action microbienne.

La proportion de formiate décomposée est ordinairement un peu plus élevée si l'on fait barboter de l'air dans le liquide que si celui-ci n'est pas aéré; il semble donc qu'à côté des réactions de dédoublement interviennent aussi certains processus d'oxydation, ces derniers étant cependant d'importance secondaire.

80 *Protocole d'expérience.*

Je cite ici un protocole d'expérience pour donner une idée de la marche des transformations de l'acide formique sous l'influence des microbes intestinaux.

On met au bain-marie à 38° deux flacons contenant, l'un 200 c.c. d'une solution de formiate de soude à 1 % additionnée de 50 c.c. d'un extrait aqueux de contenu jéjunal de chien, l'autre (témoin) 200 c.c. d'une solution de chlorure de sodium à 1 % additionnée de la même quantité d'extrait et on fait barboter dans chacun une même quantité d'air.

On a préalablement dosé le pouvoir réducteur de chacun des mélanges : deux échantillons de 25 c.c. additionnés respectivement de 3,5 gr. de noir animal ont été filtrés une fois décolorés et on a déterminé leur pouvoir réducteur en opérant sur 5 c.c. de chaque filtrat, au moyen de la double méthode indirecte au permanganate déjà décrite. Les chiffres trouvés alors ont été (exprimés en centimètres cubes de solution de MnO_4K décimormale) :

Pour le liquide formiaté.	8,90 c.c.
Pour le liquide témoin	0,70 c.c.
La différence est	8,20 c.c.

Après 12 heures d'aération on refait les mêmes dosages et on trouve :

Pour le liquide formiaté.	8,20 c.c.
Pour le liquide témoin	0,65 c.c.
La différence est	7,55 c.c.

Il s'est donc détruit, dans les 12 premières heures, une proportion de formiate correspondant à 8,2 c.c. — 7,55 c.c., c'est-à-dire à 0,65 c.c. de liqueur de permanganate. Le rapport entre le nombre de centimètres cubes de permanganate correspondant à la quantité initiale de formiate et le nombre de centimètres correspondant à la quantité de formiate qui a disparu, est alors $\frac{8,2 \text{ c.c.}}{0,65 \text{ c.c.}} = 12$: en 12 heures il s'est donc détruit $\frac{1}{12}$ du formiate total.

12 heures plus tard les dosages de même genre donnent :

Pour le liquide formiaté.	7,80 c.c.
Pour le liquide témoin	0,60 c.c.
La différence est	7,20 c.c.

Il s'est donc détruit, depuis le début de l'expérience, c'est-à-dire en 24 heures, une proportion de formiate correspondant à 8,2 c.c. — 7,2 c.c., c'est-à-dire à 1 c.c. de permanganate, ou encore à peu près le $\frac{1}{8}$ du formiate total.

24 heures plus tard, on trouve :

Pour le liquide formiaté	6,9 c.c.
Pour le liquide témoin	0,6 c.c.
La différence est	6,3 c.c.

Il s'est donc détruit, depuis le début de l'expérience, c'est-à-dire en 48 heures, une proportion de formiate correspondant à 8,2 c.c. — 6,3 c.c., c'est-à-dire à 1,9 c.c. de permanganate, ou encore environ le $\frac{1}{4}$ du formiate total.

Ainsi donc les microbes du contenu intestinal peuvent transformer une quantité notable d'acide formique.

Cette transformation est, toutes choses égales d'ailleurs, d'autant plus active que l'on s'adresse à des matières intestinales prises plus bas dans le tube digestif, ce qui est sans doute en relation avec le nombre croissant des microbes.

En introduisant le mélange de solution formiatée et de matières intestinales en milieu anaérobie dans une éprouvette à mercure on peut recueillir les gaz qui se dégagent pendant la fermentation de l'acide formique; par l'analyse à l'eudiomètre j'ai pu alors constater que le volume d'hydrogène produit était le double du volume de gaz carbonique; le dédoublement produit dans le tube digestif doit donc pouvoir se représenter par l'équation établie par HOPPE-SEYLER à propos de l'action des microbes de la boue d'égoût.

La fermentation des formiates est-elle due à l'action directe des microbes eux-mêmes ou à une sécrétion diastasique d'origine bactérienne? C'est là une question que je n'ai pu encore étudier et qu'il sera intéressant d'élucider.

Cette intervention des microbes intestinaux nous permet d'expliquer un fait que j'ai signalé plus haut, la différence de taux du coefficient de l'élimination formiatée suivant qu'il s'agit d'injection intra-veineuse ou d'ingestion par la voie stomacale. Dans le premier cas ce coefficient est en moyenne de 64 % et dans le second seulement de 56 % : cette discordance me semble en rapport direct avec le fait de la participation microbienne.

En somme il ressort nettement de l'ensemble des recherches qui viennent d'être exposées que les formiates introduits dans l'organisme sont en partie transformés : cette transformation se fait dans les divers organes et en particulier dans le foie, elle consiste alors en une oxydation; de plus, si les formiates sont ingérés au lieu d'être injectés dans le sang, ils se dédoublent partiellement dans le tube digestif sous l'influence de l'activité microbienne et les produits de dédoublement sont le gaz carbonique et l'hydrogène.

C. — Aldéhyde formique.

L'aldéhyde formique est de même en partie oxydée dans l'organisme. POHL (1) a obtenu sa transformation en acide formique avec des extraits de foie. D'autre part une portion est éliminée en nature soit par le poumon, soit par l'urine : ce liquide devient en effet imputrescible chez les animaux ayant reçu une dose suffisante d'aldéhyde.

(1) Archiv. für experim. Pathol. u. Pharmakol., XXXVIII, p. 65.

V. — Action antiseptique.

Les propriétés antiseptiques de l'acide formique paraissent être mises à profit par certains insectes pour la conservation de leurs approvisionnements.

HUGO SCHULZ (1) en 1885 les avait déjà vantées. Plus tard DUCLAUX (2) observe par exposition au soleil de cultures d'*aspergillus niger* sur du liquide de Raulin que l'acide tartrique du milieu de culture donne naissance à de l'acide formique et voit s'arrêter de ce fait le développement de l'*aspergillus*. De même pour le *penicillium glaucum* et diverses levures. L'action antiseptique se manifeste aussi vis-à-vis des microbes tels que les *bacilles charbonneux et pyocyanique*, le microbe du *choléra des poules* et le *streptocoque pyogène*. 60 milligrammes d'acide formique par litre de bouillon empêchent le développement du bacille pyocyanique et de la bactérie charbonneuse. Le microbe du choléra des poules ne supporte pas la présence de moindres traces d'acide formique. Le streptocoque est détruit par une dose de 120 milligrammes par litre.

« Cet acide formique, termine DUCLAUX, nous apparaît en résumé, « comme un antiseptique très puissant, avec ce côté curieux dans son « histoire, c'est qu'il peut être produit par l'espèce qui peut souffrir de sa « présence, de même qu'il peut être détruit par cette même espèce, « lorsqu'elle l'a produit ou rencontré tout fait dans son liquide nutritif. »

Les formiates ne présentent pas cette action antiseptique puissante. J'ai trouvé que pour aseptiser une eau contenant 20.000 bactéries par centimètre cube il fallait de 5 à 6 % de formiate de soude ou de chaux.

L'action antiseptique de la formaldéhyde est bien supérieure encore à celle de l'acide formique. Elle est trop connue et a donné lieu à trop d'applications pratiques pour qu'il soit utile de faire autre chose ici que la rappeler.

VI. — Action sur les diastases.

Des doses minimes d'acide formique suspendent l'activité de la plupart des diastases; la pepsine au contraire, comme il était à prévoir, fait exception à cette règle.

Des doses plus fortes (5 % et au-dessus) non seulement paralysent les diastases, mais les détruisent.

(1) Loc. cit.

(2) E. DUCLAUX : *Sur l'action antiseptique de l'acide formique*. Annales de l'Institut Pasteur, VI, 1892, 593-599.

Les formiates sont beaucoup moins actifs à ce point de vue. Les solutions de ferments solubles ne sont pas modifiées ou sont quelquefois légèrement renforcées dans leur action par l'addition de petites quantités de formiates alcalins; si leur concentration en formiates s'élève au-dessus de 10 à 20 %, elles perdent leur activité, mais généralement la diastase n'est pas détruite et peut récupérer ses propriétés si l'on vient à la soustraire à l'action de ces sels.

L'aldéhyde formique réagit au contraire d'une façon beaucoup plus intense sur les ferments solubles. POTTEVIN a montré qu'ajoutée au lait en petite quantité elle en retarde la coagulation par la présure. De même elle ralentit le dédoublement du saccharose.

Enfin l'action inhibitrice qu'elle exerce sur les ferments digestifs est des plus nettes, étudiée au moyen de digestions artificielles.

VII. — Action sur les phénomènes digestifs.

L'étude des modifications produites dans le tube digestif par l'administration d'acide formique prêterait à de longs développements si elle devait être complète, mais il me paraît inutile d'en relater ici tous les détails car elle conduit à des résultats à peu près calqués sur ceux que fournit l'étude des autres acides et notamment de l'acide chlorhydrique. En d'autres termes ce n'est pas tant l'acide formique qui agit que l'acidité.

A. — Action de l'acide formique sur le chimisme gastrique, les sécrétions digestives. — En solution diluée, correspondant comme titre à peu près à la teneur en acide chlorhydrique du suc gastrique, l'acide formique produit donc par excitation des nerfs sensoriels et sensibles de la bouche, une augmentation de sécrétion salivaire des plus manifestes et favorise, par voie réflexe aussi, la sécrétion du suc gastrique.

On connaît l'importance toute spéciale de la présence dans la bouche d'un liquide à réaction acide au point de vue de la digestion (BIERNACKI); les aliments imbibés d'un liquide de cette nature subissent plus facilement les modifications chimiques dues au suc gastrique, tandis que la peptonisation d'un bol alimentaire alcalin est toujours ralentie. De plus, dans l'estomac, l'acide dilué favorisera le processus de peptonisation en se combinant aux produits intermédiaires et finalement à la peptone (BLUM).

L'action particulièrement antiseptique de l'acide formique a ici sa valeur : on vante souvent les propriétés antiseptiques de l'acide chlorhydrique pour les utiliser dans certains états pathologiques de l'estomac et de l'intestin; n'y a-t-il pas lieu de croire dès lors que l'acide formique dont la valeur antiseptique est beaucoup plus élevée trouverait des indica-

tions toutes spéciales dans les cas de ce genre ? Une forte preuve en faveur de cette opinion est la diminution très nette des phényl- et crésyl-sulfates, des indoxyl- et scatoxyl-sulfates de l'urine que j'ai observée à la suite d'administration d'acide formique dans des cas de constipation opiniâtre : on sait que la quantité de ces corps donne une idée précise de l'intensité de la putréfaction intestinale des albumines.

Est-il besoin encore de mentionner l'action puissante que peut avoir l'acide formique sur les sécrétions du pancréas, du foie et de l'intestin ? La question de l'action des acides sur ces diverses sécrétions est, depuis ces dernières années, trop à l'ordre du jour pour qu'on ne puisse se dispenser de la développer en détail à propos de l'acide formique. Il en est de même pour ce qui concerne le mécanisme de ces sécrétions produites par l'action de l'acide formique sur la muqueuse duodéno-jéjunale (double processus réflexe et humoral (1)).

B. — Action de l'acide formique sur le péristaltisme. — Ce n'est pas seulement sur le chimisme et les sécrétions digestives qu'agit l'acide formique, mais il a encore comme les autres acides d'ailleurs, une action non moins avantageuse sur le péristaltisme gastro-intestinal, à la condition naturellement d'être donné à dose modérée. Cette assertion est basée à la fois sur des preuves cliniques et sur des preuves expérimentales. Pour l'acide chlorhydrique, TALMA et SCHÜLE ont prouvé expérimentalement que cet acide dilué exagère notablement les mouvements péristaltiques de l'estomac, diminue le volume de ce dernier et a souvent pour effet de favoriser l'ouverture du pylore.

C. — Leucocytose par excitation des follicules clos par l'acide formique. — Enfin l'acide formique provoque, comme POHL l'avait démontré pour l'acide chlorhydrique, une augmentation des leucocytes dans le sang en circulation. J'ai constaté que cette leucocytose ne se produit que si l'on introduit l'acide formique dans le tube digestif et qu'elle n'a pas lieu si on l'injecte dans le sang. Si je la mentionne ici au lieu d'en parler dans le chapitre qui aura trait à l'action de l'acide formique sur le milieu intérieur, c'est qu'elle me paraît en rapport étroit avec les phénomènes digestifs. Elle n'est pas à confondre cependant avec la leucocytose générale qui se produit normalement pendant la digestion, car on ne peut la constater à la suite de la simple introduction d'acide formique dans le tube digestif non suivie de l'ingestion d'aliments. Elle est due sans doute à une excitation des follicules clos de l'intestin ; elle est éminemment passagère tandis que la leucocytose de la digestion est beaucoup plus prolongée.

(1) C. FLEIG : *Du mode d'action des excitants chimiques des glandes digestives*. Arch. internat. de physiol., 1904, I.

Son importance thérapeutique n'en paraît pas moins notable, aujourd'hui où l'on a le droit de considérer les leucocytes comme des éléments chargés de véhiculer dans les tissus l'albumine captée dans la paroi intestinale, tout comme les globules rouges charrient l'oxygène.

D. — Formiates. — Bien différente est l'action des formiates. Introduits dans le tube digestif à petites doses, ils ne modifient en aucune façon les diverses sécrétions digestives ni la marche des phénomènes chimiques de la digestion. L'excitabilité des fibres lisses du tractus gastro-intestinal n'est pas non plus influencée.

A fortes doses ils produisent une augmentation des sécrétions intestinales avec spasmes de l'intestin suivis le plus souvent d'une atonie marquée. Ces phénomènes sont sans doute dûs à la forte concentration saline plutôt qu'à une action propre des formiates eux-mêmes.

E. — Action de l'aldéhyde formique sur les sécrétions digestives
— L'aldéhyde formique exerce sur les diverses sécrétions digestives une action marquée. J'ai constaté notamment que l'action sur les sécrétions pancréatique et biliaire est particulièrement intense. Si l'on injecte dans le duodénum ou le jéjunum quelques centimètres cubes d'une solution de formaline à 5 % ou au dessous chez un animal auquel on a fait une fistule pancréatique et une fistule biliaire, on voit, après un temps perdu de une à quatre minutes, le pancréas donner une sécrétion très abondante et le flux de bile augmenter notablement. Les quantités de suc pancréatique et de bile obtenues dans ces conditions sont même plus élevées que dans le cas de l'injection classique d'acide chlorhydrique. L'effet sécrétoire se prolonge pendant une demi-heure environ.

Des expériences actuellement en cours me permettent déjà de penser que le mécanisme de ces sécrétions est à la fois réflexe et humoral.

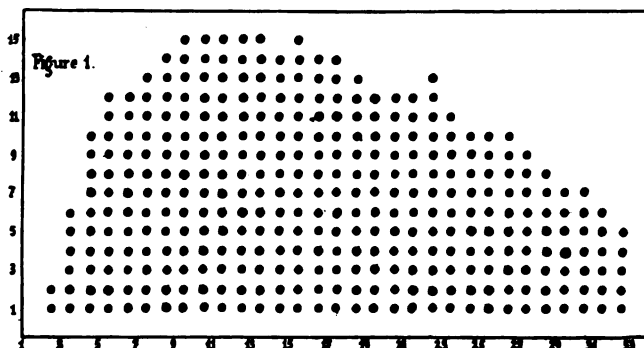
Les mêmes sécrétions se produisent si l'injection de formaldéhyde est faite dans une anse duodénale ou jéjunale qui a été fortement lavée et chez un animal dont le pylore a été lié, donc sans intervention aucune de l'acidité du suc gastrique.

Pour donner une idée de la sécrétion pancréatique produite, je donne ci-dessous (fig. 1) un graphique obtenu par l'injection de 6 c.c. d'une solution de formaline à 5 % dans le duodénum. La ligne des abscisses correspond au temps en minutes, la ligne des ordonnées au nombre de gouttes de suc pancréatique fourni par minute.

Les sécrétions intestinales sont aussi fortement augmentées et l'injection d'aldéhyde dans une anse provoque la sécrétion non seulement dans cette anse, mais aussi dans d'autres plus ou moins éloignées de la première.

Il y aura lieu de voir si les diverses aldéhydes ou acétones ne jouis-

sent pas des mêmes propriétés excito-sécrétoires vis-à-vis des glandes



digestives. Je n'ai cependant pas obtenu de sécrétion pancréatique à la suite d'injection intra-duodénale d'acétone ordinaire (*propanone*).

F. — Action retardante de l'aldéhyde formique sur le chimisme digestif. — Cependant ces puissants effets sécrétoires me paraissent moins intéressants que ceux des acides parce que je les crois peu susceptibles d'être l'objet de quelque application pratique; les résultats heureux qu'on pourrait en obtenir deviendraient sans doute négligeables devant l'action inhibitrice exercée par l'aldéhyde sur le chimisme de la digestion.

On connaît en effet l'action de cette substance sur les albuminoïdes et nous avons vu plus haut son action ralentissante et destructive sur les diastases. Les albumines se combinent avec la formaldéhyde pour donner naissance à des produits insolubles. Au point de vue qui nous préoccupe en ce moment, il est extrêmement intéressant de citer les conclusions de LEPIERRE qui, en recherchant l'action de l'aldéhyde formique sur les produits de la digestion des albuminoïdes, a dû admettre que son action sur les albumoses est un phénomène de condensation et de déshydratation simultanées avec fixation de groupes CH^2 . L'action sur ces produits de la digestion est la suivante :

1° Les proto-albumoses sont insolubilisées par la formaldéhyde à chaud.

2° La formaldéhyde exerce sur les deutéro-albumoses une action variable suivant leur nature; les premiers termes de poids moléculaire plus élevé sont insolubilisés; les derniers, les plus voisins des peptones, sont tout d'abord transformés en proto-albumoses, et les produits ainsi obtenus sont à leur tour insolubilisés.

3° Les peptones vraies sont tout d'abord transformées en deutéro-, puis en proto-albumoses.

Les produits ainsi insolubilisés ou transformés conservent les caractères des matières protéiques; ils sont insolubles dans l'eau froide ou

chaude. mais il se dissolvent en s'hydratant, quand on les a soumis pendant une heure ou deux à l'action de la chaleur sous pression à l'autoclave. Ils tendent dans ce cas à régénérer l'albuminoïde primitif.

Il y a donc là une sorte de régression progressive des peptones et des albumoses vers les albuminoïdes vrais. La formaldéhyde agit donc comme antagoniste vis-à-vis des actes normaux du chimisme digestif, puisqu'elle *ramène des substances dédoublées et simplifiées par le travail des sucs digestifs à leur état de complexité primitive.*

La combinaison de la formaldéhyde avec les albuminoïdes s'effectuant d'après TRILLAF par fixation d'un groupement CH^2 avec élimination d'eau, une très petite quantité d'aldéhyde suffit à immobiliser et à insolubiliser une très grande quantité d'albumine, car le poids moléculaire de l'albumine est énorme par rapport à celui de l'aldéhyde (6,500 à 30).

Ces diverses raisons font comprendre combien peut être nuisible l'emploi du formol pour la conservation de certaines substances alimentaires. ASSETS a vu que chez de jeunes chats le lait formolé à 1/50.000 était déjà très toxique.

Chez l'homme le trioxyméthylène (1) administré sous la forme pilulaire provoque souvent des vomissements, des troubles de l'appétit et est ordinairement mal supporté.

L'aldéhyde formique ne semble donc pas être appelée à rendre des services comme agent thérapeutique dans les maladies du tube digestif.

VIII. — Absorption et action sur l'absorption des aliments.

A. — Absorption de l'acide formique. — L'absorption de l'acide formique et des formiates est rapide dans le tube digestif, ainsi que l'on peut s'en rendre compte en injectant leurs solutions dans des anses d'intestin lavées et isolées entre deux ligatures. Si on compare la vitesse d'absorption dans les parties supérieures de l'intestin grêle et vers le segment inférieur de l'iléon, on trouve que les formiates disparaissent plus rapidement dans l'iléon. Mais la différence de ce résultat est-elle due à une différence réelle d'absorption ou bien est-elle liée à une différence d'activité de la transformation microbienne de l'acide formique? Il est vraisemblable que l'action bactérienne doit suffire à l'interprétation de ce fait.

B. — Action de l'acide formique sur l'absorption des aliments. — Les formiates ne paraissent pas exercer d'influence sur la facilité d'ab-

(1) Polymère de l'aldéhyde formique. Il répondrait à la formule $(\text{CH}^2\text{O})^3$ ou mieux d'après LOSECKANN à la formule $(\text{CH}^2\text{O})^4$.

sorption des aliments dans l'intestin. Mais de petites doses répétées d'acide formique injectées dans une anse d'intestin grêle isolée augmentent la rapidité d'absorption d'une solution de peptone contenue dans cette anse; on peut mettre ce fait en évidence en prenant comme terme de comparaison une anse analogue contenant la même solution de peptone et dans laquelle on injecte, au lieu de doses répétées d'acide formique, des volumes identiques d'eau salée. Le phénomène n'a rien de spécifique et paraît dû à l'acidité du milieu plutôt qu'à l'acide formique lui-même; il est probablement en relation avec une action mécanique, les acides en général jouant le rôle d'excitant vis-à-vis de la contractilité intestinale.

C. — Formaldéhyde. — Des doses minimales de formaldéhyde ont aussi le même effet sur l'absorption des peptones.

Quant à l'absorption de la formaldéhyde elle-même, elle peut avoir lieu, à part les voies d'introduction ordinaires, par les voies respiratoires. Mais les vapeurs de formaline, absorbées par le poumon, sont très toxiques. Mosso et PAOLETTI ont vu des rats, exposés à l'action de ces vapeurs, mourir au bout de deux heures avec des signes d'inflammation pulmonaire et une extravasation de sérum dans la cavité pleurale. BERLIOZ et TRILLAT ont constaté aussi chez le cobaye des phénomènes toxiques rapides à la suite de l'absorption par le poumon. Aussi quand chez l'homme on fait respirer parfois des inhalations d'air ayant barboté dans une solution de formol pour diminuer la purulence des crachats de phtisiques ou de trachéo-bronchites aiguës, doit-on être particulièrement prudent en raison de la facilité de production de troubles graves à la suite de cette absorption pulmonaire.

IX. — Action sur le milieu intérieur.

A. — Action de l'acide formique sur l'hématopoïèse. — L'acide formique et les formiates injectés régulièrement à des individus normaux ne modifient généralement pas de façon notable le nombre des leucocytes et des globules rouges; ce n'est que rarement que j'ai vu augmenter le nombre des globules pendant le traitement formiaté.

Au contraire nous venons de voir que l'introduction d'acide formique en nature dans le tube digestif provoque une leucocytose intéressante.

Chez les anémiques les injections de formiates donnent plus facilement lieu à une néoformation globulaire que chez les individus normaux.

B. — Modification de la réaction du sang. — L'alcalinité du sang diminue sous l'influence des injections d'acide formique en nature, comme dans le cas de tout autre acide. Cette diminution d'alcalinité a pour

conséquence d'accélérer les mouvements respiratoires, nous verrons plus bas par quel mécanisme.

Les formiates au contraire augmentent plutôt l'alcalinité du sang, ce qui est en rapport avec leur oxydation dans l'organisme qui a pour résultat la formation des carbonates.

C. — Action sur la coagulation du sang. — Sur la coagulation du sang, l'acide formique exerce la même action que les acides en général : *in vivo* il finit à la longue par la retarder, par suite de la diminution du taux des sels de chaux dans le sang, diminution due à l'action décalcifiante de l'acidité. *In vitro*, il la retarde aussi et l'empêche si la concentration est suffisante, par suite d'une altération produite sur le fibrinogène et sur le fibrin-ferment.

Les formiates en solution suffisamment concentrée empêchent aussi *in vitro* la coagulation du sang; il n'y a rien là qui leur soit propre, les sels neutres sont doués de la même propriété.

Ce qui vient d'être dit de l'effet des formiates sur la coagulation du sang ne s'applique pas au formiate de *calcium* : celui-ci se comporte à ce point de vue non comme un formiate, mais comme un sel de chaux, c'est-à-dire qu'à faible concentration il favorise la coagulation, tandis qu'à concentration plus forte (2 % par ex.) il la retarde ou l'empêche.

D. — Action méthémoglobinisante des formiates. — Enfin les formiates peuvent avoir sur le sang une action méthémoglobinisante, ainsi que l'a indiqué A. VON VORKAMPPFF-LAUE, contrairement à l'opinion de DITTRICH; DERRIEN d'ailleurs, dans une thèse remarquable, explique bien ces divergences de résultats, « la vitesse d'apparition de la bande de la méthémoglobine dépendant d'une foule de conditions variables, pouvant agir simultanément et indépendantes les unes des autres dans leurs variations. Les résultats diffèrent, selon la température du moment, suivant que l'on opère avec des solutions d'oxyhémoglobine ou des dilutions sanguines, suivant même la façon dont aurait été distillée l'eau qui sert aux dilutions... »

E. — Aldéhyde formique. — L'aldéhyde formique fait subir au sang *in vivo* des modifications importantes. Elle augmente sa coagulabilité dans de fortes proportions; si elle a été injectée à dose toxique, le sang coagule même sous la canule. Mosso et PAOLETTI ont montré que le sang artériel recueilli en présence de petites quantités de cette substance se coagule immédiatement. Le caillot présente de plus des particularités intéressantes : il est fortement adhérent aux parois de l'éprouvette, ne se détache pas et il n'est absolument pas rétractile, il ne donne donc pas de sérum.

De fortes doses de formaldéhyde ajoutées au sang *in vitro* sont

au contraire capables de le rendre complètement incoagulable; les albumines du sang se modifient dans ces conditions profondément, en particulier l'hémoglobine,

Lorsque la quantité d'aldéhyde ajoutée au sang est trop faible pour donner un caillot non rétractile, on constate que le sérum qui s'en sépare est coloré par de l'hémoglobine. Ce pouvoir hémolysant de l'aldéhyde se manifeste aussi bien *in vivo* que *in vitro* : le sang d'un animal ayant reçu une injection de formaline est nettement laqué et la proportion de globules détruits est d'autant plus élevée que la quantité injectée a été plus grande; les exsudats qui se font alors dans les séreuses présentent aussi une teinte rose ou rouge. Si l'aldéhyde a été injectée en grande quantité, le sang contient en outre de la méthémoglobine.

Le sérum sanguin traité par quelques gouttes de formaline ne coagule plus par la chaleur. C'est là une des conséquences de la combinaison déjà étudiée de la formaldéhyde avec les matières albuminoïdes.

La quantité de lymphé qui s'écoule par une fistule du canal thoracique ne subit que des modifications très passagères et peu marquées à la suite de l'injection intra-veineuse de petites quantités de formaline.

X. — Action sur la circulation.

Cette question a été jusqu'à aujourd'hui assez peu étudiée.

KOWACS émettait la conception curieuse à priori que l'acide formique serait un vaso-constricteur et le formiate de soude un vaso-dilatateur.

ARLOING attribue aux formiates une action vaso-dilatatrice, qui trouverait une application heureuse dans l'anesthésie par le chloroforme, ce dernier donnant naissance dans l'organisme à des formiates alcalins dont le pouvoir vaso-dilatateur atténuerait l'action vaso-constrictive du chloroforme lui-même sur le cerveau.

GARRIGUE allègue sous forme d'assertion gratuite que les formiates augmentent la tension artérielle.

Enfin CLÉMENT proclame, sans d'ailleurs donner aucune preuve sérieuse à l'appui, que sous l'influence du traitement par l'acide formique « le cœur et les vaisseaux fonctionnent bien mieux, la circulation est améliorée.... » Pour lui les formiates agissent sur la pression artérielle de façon variable : ils sont hypertenseurs dans les cas où il y a une pression faible par suite d'un fléchissement du cœur, ils deviennent au contraire hypotenseurs dans les cas d'hypertension liée à un trouble de la circulation périphérique.

L'étude que j'ai faite de l'action de l'acide formique et des formiates

sur la circulation comprend l'examen des effets de ces composés sur le cœur, la pression artérielle et les phénomènes vaso-moteurs.

A. — Action des formiates sur le cœur. — Les formiates n'exercent pas d'action intéressante sur la contraction cardiaque. A faibles doses ils ne la modifient en aucune façon; on peut même injecter à un individu ou à un animal de fortes doses de formiate sans qu'il soit possible de constater du côté du cœur le moindre changement. Si l'on étudie l'action des formiates en circulation artificielle sur le cœur isolé du corps, on arrive alors facilement à troubler son fonctionnement en se servant de doses progressivement croissantes, mais on ne peut mettre en évidence aucun effet tonique. Des observations cliniques multiples donnent d'ailleurs un résultat du même genre. Je reviendrai sur cette question à propos de l'examen de l'action toni-musculaire générale attribuée à l'acide formique.

B. — Action sur la pression artérielle. — *1° Interprétation des résultats de Kowacs.* — En ce qui concerne la pression artérielle, l'idée de Kowacs, que l'acide formique serait un vaso-constricteur et le formiate de soude un vaso-dilatateur, semble au premier abord fort peu logique puisque la première modification de l'acide formique, amené au contact des humeurs de l'organisme, est de se transformer en formiate alcalin. Cette production de formiate a cependant pour effet immédiat de diminuer l'alcalinité du sang et l'on comprend que cette diminution d'alcalinité puisse jouer le rôle d'excitant vis-à-vis des centres vaso-constricteurs. En réalité si l'on obtient parfois un effet vaso-constricteur s'accompagnant d'une élévation de pression, je ne crois pas qu'il faille rapporter cet effet à la modification humorale, mais plutôt à l'excitation par l'acide des filets nerveux vaso-sensibles : ne sait-on pas en effet que l'excitation de la tunique interne des vaisseaux par certaines substances irritantes peut être le point de départ de réflexes cardiaques ou vasculaires ? Une preuve en faveur de l'existence de ce mécanisme nerveux et de la non-intervention de l'action humorale est la courte durée de la vaso-constriction en question.

2° Recherches cliniques. — Les déterminations cliniques de la tension artérielle au moyen du sphygmomanomètre de POTAIN ne permettent pas de conclure à une action de l'acide formique ou des formiates dans un sens ou dans l'autre : en examinant à cet égard divers sujets soit normaux, soit hypo- ou hypertendus, j'ai pu me convaincre que le traitement formique ne modifiait pas la moyenne des valeurs de la tension établie avant l'institution du traitement. Celui-ci était administré soit par la voie gastrique, soit par la voie sous-cutanée. Les différences minimes des chiffres de la tension artérielle constatées par CLÉMENT d'un jour à l'autre et interprétées par lui comme effet de la médication formiatée,

sont sans doute des variations purement spontanées ou dues à l'imprécision des mesures au sphygmomanomètre.

3^e *Recherches expérimentales.* — On pouvait espérer en enregistrant la pression artérielle chez les animaux résoudre la question d'une façon précise.

Sur des chiens et des lapins j'ai pris des tracés de pression carotidienne pour observer les effets des injections de formiate de soude en faisant varier de différentes façons les conditions d'expérience. Les injections étaient faites soit dans les veines, soit sous la peau, soit dans l'estomac ou l'intestin, chez des animaux tantôt curarisés, tantôt chloralosés, tantôt non anesthésiés. Chez certains, la pression était enregistrée non seulement pendant les premières heures qui suivaient l'injection, de façon intermittente, mais aussi jusqu'à la dixième heure afin qu'on pût saisir, à côté des modifications immédiates, les modifications plus ou moins tardives. Or, en employant des doses de formiate comprises dans des limites proportionnelles de celles qui sont utilisées chez l'homme, je n'ai pu constater de changement appréciable dans les courbes de cette pression. Avec des doses dépassant de beaucoup celles qui sont utilisées en clinique, il s'est produit une diminution de pression, mais non durable.

Les résultats ont été les mêmes sur des animaux chez lesquels la pression avait été artificiellement abaissée par une saignée ou par injection de substances hypotensives, ou augmentée par des moyens inverses.

On est donc loin de se voir obligé d'admettre les opinions complaisantes de M. GARRIGUE ou de M. CLÉMENT.

C. — Action sur les phénomènes vaso-moteurs. — Outre l'action sur la pression sanguine j'ai étudié les modifications produites par les injections de formiate de soude sur certains phénomènes vaso-moteurs. Sur des animaux curarisés ou chloralosés chez lesquels on prend des tracés de volumes d'organes, le formiate donne lieu à certains effets vaso-moteurs intéressants. Si l'on enregistre sur un même animal le volume du rein, le volume du cerveau et la pression carotidienne, on observe de façon constante, à la suite de l'injection intra-veineuse de 0,04 gr. de formiate de soude par kilogramme en solution à 1 "/> une vaso-dilatation rénale persistante et une vaso-dilatation du cerveau, sans modification notable de la pression sanguine. Si l'on prend en même temps le volume du foie et celui d'une patte, on voit le premier augmenter et le second diminuer.

Donc sous l'influence de l'injection de formiate de soude il se produit une vaso-dilatation du rein, du foie et du cerveau, et si la pression n'est pas modifiée de façon appréciable c'est grâce à l'équilibre établi par la vaso-constriction des membres.

La vaso-dilatation du rein est particulièrement à remarquer; elle sera

à rapprocher tout à l'heure de l'action diurétique des formiates avec laquelle elle est sans doute en rapport.

D. — Action de la formaldéhyde sur le cœur et la pression sanguine. — Si les formiates ont peu d'action sur le cœur, la formaldéhyde au contraire exerce sur cet organe une action des plus nocives.

Mosso et PAOLETTI ont vu la formaline diminuer la fréquence du cœur chez la grenouille. De même chez les animaux à sang chaud, lorsqu'on injecte quelques centigrammes de formaline par kilogramme. Ce ralentissement marqué du cœur me paraît dû à une action de la formaldéhyde sur l'organe lui-même et non à une action sur le système nerveux central par l'intermédiaire des pneumogastriques, car il est aussi net si ces derniers ont été sectionnés.

Si au lieu d'injecter quelques centigrammes de formaline par kilogramme, on n'envoie dans le sang que des quantités minimales d'aldéhyde, on peut observer au contraire une accélération cardiaque, toujours due à une action directe sur le myocarde.

Des phénomènes analogues s'observent à propos des effets de la formaldéhyde sur la pression sanguine. Sous l'influence de traces d'aldéhyde, la pression artérielle s'élève pour tomber au contraire d'autant plus bas qu'on est plus près de la dose toxique.

E. — Action de la formaldéhyde sur les vaso-moteurs des organes et en particulier du rein. — Quant aux modifications subies par le volume des organes consécutivement aux injections de formaldéhyde, l'une d'elles est des plus remarquables : c'est celle qui est produite sur le rein. Mosso et PAOLETTI avaient étudié l'action du formol sur les vaisseaux du rein au moyen d'une circulation artificielle et avaient observé que la formaline mélangée au sang dans la proportion de 1 % exerce une action constrictive telle que la lumière des vaisseaux se réduit de moitié ; avec des solutions cinq fois plus diluées, l'action constrictive était beaucoup moins marquée, mais encore manifeste.

En enregistrant le *volume du rein sur l'animal entier*, j'ai obtenu, à la suite de l'injection intra-veineuse de formaline, des tracés où cette vaso-constriction se traduit par une chute gigantesque du niveau de la courbe. Cette *vaso-constriction extraordinairement intense* ne se maintient que quelques minutes, pour être suivie bientôt par une *vaso-dilatation progressive d'une intensité vraiment colossale* et qui persiste pendant toute la durée de l'expérience si une nouvelle injection d'aldéhyde ne vient pas à nouveau faire contracter le rein. On peut ainsi sur un même animal reproduire à plusieurs reprises les mêmes phénomènes en renouvelant l'injection de formaline. Pour des chiens de 15 à 20 kilogrammes, on obtient déjà un effet extrêmement net avec 0,20 à 0,50 de formaline diluée à 1 % dans l'eau salée.

A partir d'une dose de 0,80 environ, l'action n'est guère plus intense si l'on augmente la quantité injectée.

La vaso-constriction est évidemment de nature *périphérique*, puisqu'elle se produit aussi bien sur le rein séparé du corps.

Quant à la *vaso-dilatation* consécutive, elle me paraît être de nature *paralytique*.

Si, en même temps que le volume du rein, on enregistre celui du cerveau et celui du foie, on observe que pendant la vaso-constriction rénale il y a une vaso-dilatation de ces deux organes ; inversement, lorsque le rein se dilate, le cerveau entre en vaso-constriction, tandis que le foie revient à peu près à son volume primitif.

L'intensité de la vaso-constriction rénale paraît donc due à une action *spécifique* de la formaldéhyde sur les fibres lisses des vaisseaux du rein : la vaso-constriction du cerveau, qui est parallèle à la vaso-dilatation rénale paralytique, est loin d'être aussi marquée que celle du rein dont les vaisseaux sont tout particulièrement sensibles à l'excitation par l'aldéhyde.

Ces variations vaso-motrices se traduisent sur la courbe de la pression artérielle par une chute profonde au moment de la constriction rénale ; puis lorsque la dilatation fait suite à cette constriction, la pression remonte progressivement, mais reste cependant en général au-dessous du niveau qu'elle atteignait avant l'injection.

Le ralentissement du cœur est très marqué après l'injection et contribue notablement à produire cet abaissement de pression (fig. 2, 3, 4, 5, 6 et 7).

Il sera intéressant de rechercher si les diverses aldéhydes ou corps à fonction aldéhydique possèdent une action aussi marquée sur les phénomènes circulatoires.

Les différents tracés ci-joints montrent les divers phénomènes vasculaires que je viens de décrire à propos des injections de formiate et de formaldéhyde.

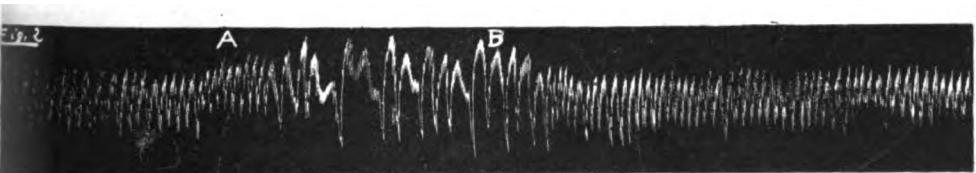


Fig. 2. — Chien de 17 kilos chloralosé à 0,08 gr. par kilogramme. *Pression carotidienne* enregistrée au manomètre métallique de Marey.

De A en B, injection intra-veineuse de 0,04 gr. par kilogramme de *formiate de soude* pur en solution à 1 0/0.



Fig. 3.— Chien de 16,500 gr., curarisé. La ligne supérieure représente *le volume du cerveau*, la ligne moyenne celui du *rein*, l'inférieure la *pression carotidienne*.

De A en B, injection intra-veineuse de 0,06 gr. par kilogramme de *formiate de soude* pur en solution à 1 ‰.

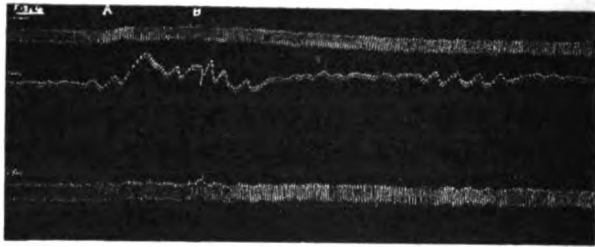


Fig. 4. — Chien de 17 kgr., curarisé. De haut en bas, *volume du cerveau*, *volume du rein*, *volume du foie*.

De A en B, injection intra-veineuse de 0,03 gr. par kilogr. de *formiate de soude* pur en solution à 1 ‰.

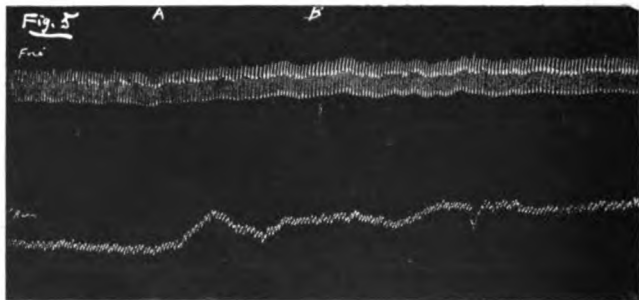


Fig. 5. — Chien de 14 kgr., curarisé. La ligne supérieure représente *le volume du foie*, la ligne inférieure celui du *rein*.

De A en B, injection intra-veineuse de 0,03 gr. par kilogr. de *formiate de soude* pur en solution à 1 ‰.

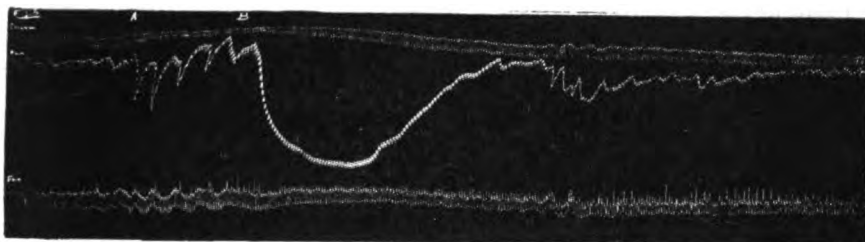


Fig. 6. — Chien de 17 kgr., curarisé. De haut en bas, *volumes du cerveau, du rein et du foie.*
De A en B, injection intra-veineuse de 0,30 c.c. de *formaline* à 1 % dans l'eau salée.

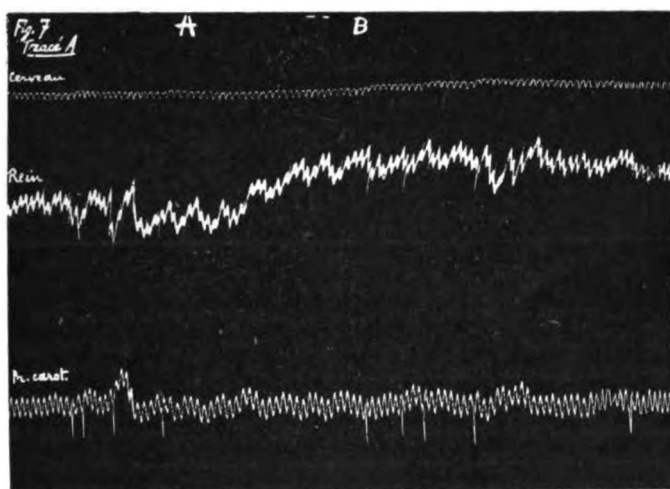
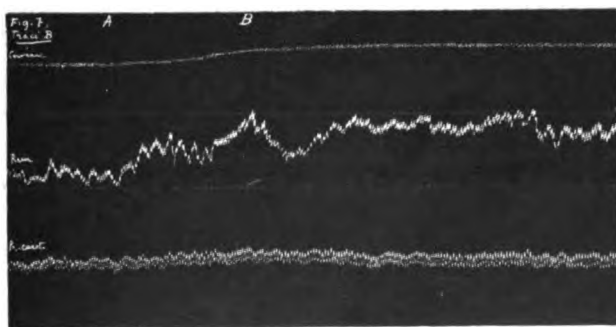
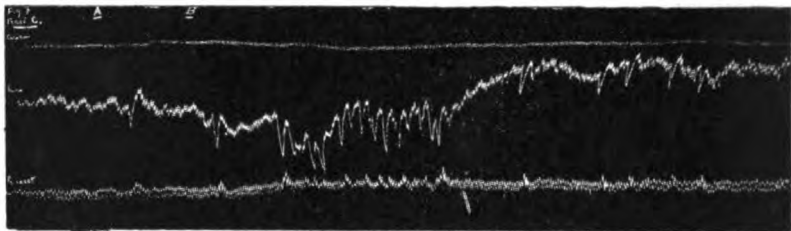


Fig. 7. — Chien de 18 kgr., curarisé. De haut en bas, *volume du cerveau, volume du rein*
et *pression carotidienne.*

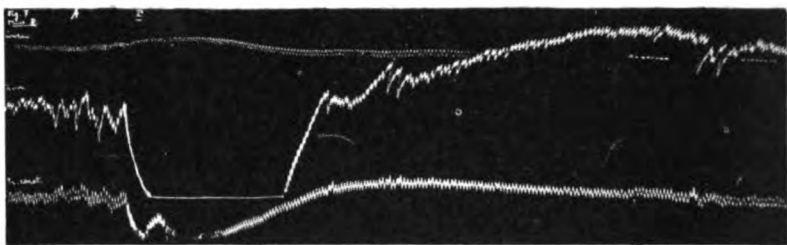
Tracé A. — De A en B, on injecte dans une veine 0,04 gr. par kilogr. de *formiate*
de soude pur en solution à 1 %.



Tracé B. — De A en B, on injecte de nouveau 1,40 gr. du même *formiate.*



Tracé C. — De A en B, injection intra-veineuse de 0,25 gr. de *formaline* à 1 ‰ dans l'eau salée.



Tracé D. — De A en B, nouvelle injection de 0,50 c.c. de *formaline* à 1 ‰ dans l'eau salée. La vaso-constriction rénale devient tellement intense que le style inscripteur bute contre le rebord du tambour et ne peut plus transmettre les variations de volume du rein, ce qui se traduit par une ligne horizontale.

De même la vaso-dilatation paralytique qui lui fait suite atteint un si haut degré que le style va chevaucher sur le style qui correspond au volume du cerveau; on est alors obligé de suspendre l'inscription de ce volume en écartant du cylindre enregistreur le style correspondant (les pointillés en *a* montrent le niveau de ce style.



Tracé E. — Volume du rein seul : le rein est en vaso-dilatation paralytique. De A en B, on injecte alors 0,75 c.c. de *formaline* à 1 ‰ dans l'eau salée.

XI. — Action sur la respiration.

D'après M. CLÉMENT sous l'influence de l'acide formique « la respiration se fait mieux et l'anhélation que produit l'effort est nettement « atténuée. » Il cite l'exemple d'un homme âgé qui était facilement oppressé dans la marche et l'ascension et chez qui ces accidents disparaurent après un usage de quelques jours de cet agent. Pour lui, l'acide formique « agit d'une manière très remarquable sur l'acte respiratoire, la « respiration est plus ample, elle se fait sans peine et un sujet, au repos, « arrive à ne respirer que six à sept fois par minute. De même, ajoute-t-il, « dans les maladies de l'appareil respiratoire, surtout chez les sujets âgés, « il agit comme un puissant expectorant. C'est toujours son action toni-musculaire qui explique ces divers résultats. » (1)

M. HUCHARD (2) n'a pas pu vérifier ces résultats. De plus, au spiromètre, il n'a pas vu que la capacité respiratoire des sujets soumis à la médication formiatée fût notablement accrue.

J'ai étudié chez les animaux et chez divers individus le graphique respiratoire avant et après l'administration d'acide formique ou de formiates. Chez le chien, l'injection intra-veineuse d'acide formique en solution étendue produit, si elle est assez rapide, une accélération respiratoire; mais nous avons déjà vu plus haut que cette modification était due à la diminution d'alcalinité du sang ainsi réalisée et que les divers acides peuvent donner lieu au même résultat. (Inversement on a montré que les injections de soude diminuent la fréquence respiratoire.) Les injections de formiate de soude sont au contraire sans action sur la respiration.

Chez l'homme, à la suite de l'ingestion de 3 grammes de formiate de soude ou d'une quantité équivalente d'acide formique convenablement diluée, je n'ai constaté aucune modification nette du graphique respiratoire.

Le fonctionnement réflexe de l'appareil respiratoire n'est pas davantage influencé par le formiate. Les réflexes classiques de l'aspiration, de l'insufflation pulmonaire, etc. ne se produisent pas plus facilement après l'injection de formiate qu'avant. (Vu par l'intensité des variations de pression de l'air intra-pulmonaire nécessaires à la production de ces réflexes).

(1) CLÉMENT : *L'acide formique et la force musculaire*. Paris, Vigot, 1905, p. 61.

(2) HUCHARD : *Action toni-musculaire et diurétique de l'acide formique et des formiates*. Bull. Acad. Méd.; 1905, LIII, p. 256.

Enfin la durée moyenne de l'asphyxie est la même chez les animaux soumis au traitement formiaté que chez des témoins normaux.

Je n'ai pas fait d'expériences au point de vue de l'action sur le chimisme respiratoire, mais il est logique de penser que les formiates se brûlant partiellement dans l'organisme, une portion de CO_2 ainsi produit peut-être éliminé par le poumon et la quantité de CO_2 éliminée par la respiration va se trouver de ce fait légèrement augmentée.

L'injection intra-veineuse de formaldéhyde à des chiens accélère d'abord la respiration; puis celle-ci se ralentit et devient irrégulière. L'irrégularité est d'autant plus grande qu'on est plus près de la dose toxique.

XII. -- Action sur la nutrition.

L'acide formique et les formiates exercent-ils une action stimulante sur les phénomènes d'assimilation? On serait tenté de donner à cette question une solution positive après avoir lu le livre enthousiaste de M. CLÉMENT (« L'acide formique et la force musculaire »). Il est possible qu'une pareille solution ne soit pas trop éloignée de la vérité, car en comparant l'augmentation de poids de deux lots de jeunes chiens nés d'une même portée, j'ai vu cette augmentation être un peu plus rapide pour le lot qui recevait journellement 0,20 gr. de formiate de soude en injection sous-cutanée.

L'activité des processus de désassimilation est d'autre part nettement accrue. Sous l'influence de l'acide formique et des formiates, la quantité d'urée augmente, tandis que l'acide urique ne varie pas sensiblement. Le rapport azoturique, chez les individus où il est abaissé, arrive graduellement à se rapprocher de la normale, et chez les individus normaux subit un léger accroissement. Il en est de même pour les phosphates et les sulfates de l'urine. Il est donc incontestable que sous l'influence de l'administration d'acide formique ou de formiates, il se fasse une utilisation meilleure des matériaux azotés dont la nutrition ne peut que bénéficier.

Si l'acide formique est donné en nature et pendant longtemps, il peut cependant provoquer une décalcification des tissus, et en particulier des os, dont les effets sont au contraire des plus nuisibles.

L'aldéhyde formique au point de vue de son action sur la nutrition donne lieu à des observations analogues à celles qui viennent d'être faites au sujet des effets des formiates sur les phénomènes de la désassimilation.

XIII. — Action sur la sécrétion urinaire.

L'action diurétique des préparations à base de fourmis était déjà connue au XVII^e siècle et a été souvent mise à profit depuis.

En 1885 KOWACS insiste sur la valeur des effets diurétiques des formiates, mais c'est surtout M. HUCHARD qui a attiré sur eux l'attention du corps médical. « L'action diurétique est très nette, dit-il; elle se produit rapidement, dès le premier jour, et disparaît un jour ou deux après la suppression du médicament. »

Chez une malade de 56 ans, atteinte de rétrécissement mitral, le volume des urines de 24 heures étant au début de 750 c.c. augmente jusqu'à 3.000 c.c. après absorption d'un gramme de formiate de lithine, puis jusqu'à 4 litres avec 1 gr. 50 du même sel. Après suppression du formiate, la quantité d'urine descend progressivement à 2,500 c.c., puis 1.500 c.c.

Chez une femme de 52 ans, atteinte de sclérose rénale avec albuminurie, la quantité d'urine qui était de 1.000 c.c. monte à 2.700 c.c. après absorption de 3 grammes de formiate de soude pendant quatre jours et descend à 1.250 après suppression du médicament.

Des résultats analogues sont obtenus chez d'autres malades et chez des sujets sains.

Le pouvoir diurétique est cependant moins constant que celui de la théobromine.

Cette action diurétique n'est pas de nature cardiaque ou artérielle, puisque nous avons vu que les formiates n'ont pas d'action renforçante sur le cœur et sont sans action marquée sur la pression sanguine. Elle est sans doute en rapport étroit avec la vaso-dilatation rénale que provoquent les formiates.

Elle est plus intense pour le formiate de potasse que pour les autres formiates, ce qui s'explique facilement si l'on se rappelle les propriétés diurétiques des sels de potasse en général.

XIV. — Action sur la peau.

On connaît les propriétés rubéifiantes de l'acide formique; elles sont surtout utilisées par les Allemands chez qui le *spiritus formicarum* est encore quelque peu usité sous forme de friction dans les névralgies, les douleurs rhumatismales récentes, etc. C'est à elle qu'est due l'action irritante de la piquûre des fourmis rouges et d'autres insectes contenant de l'acide formique.

XV. — Action sur les phénomènes de thermogénèse.

M. BELBÉZE a décrit un mouvement fébrile consécutif à l'administration de l'acide formique, avec une légère céphalée qui se produit une demi-heure ou une heure après que le médicament est absorbé, et un peu d'obscurcissement de la vue.

Ce phénomène ne se produit cependant que si l'on fait usage de doses d'acide formique de plusieurs grammes prises en une seule fois. Je ne l'ai jamais constaté chez des individus usant de l'acide formique par doses fractionnées.

De même, chez les animaux, des doses moyennes d'acide formique ou de formiates ne produisent pas de modification de la température, tandis que des doses fortes et massives peuvent l'élever de plus d'un degré.

La fièvre formique a évidemment comme cause l'augmentation d'activité des combustions signalée précédemment.

XVI. — L'acide formique a-t-il une action toni-musculaire.

Nous avons vu, dans l'historique fait au début de ce travail, que la foi accordée aux propriétés thérapeutiques de l'acide formique depuis la date déjà très lointaine où l'on a commencé à les mettre à profit a doté alternativement cette médication de ses heures de gloire et de ses heures d'oubli, pour lui donner en ces derniers temps l'éclat d'une reviviscence et d'un renouveau plus brillants que jamais. Or, c'est justement à l'occasion de l'étude des effets de l'acide formique sur le système neuro-musculaire qu'à éclaté cette explosion d'enthousiasme.

On se rappelle que cet acide formait la base de préparations prônées au XVII^{me} siècle comme capables de relever les forces chancelantes et douées de vertus aphrodisiaques : l'« élixir de magnanimité » en est la plus connue.

Opinion de Kowacs. — Nous avons mentionné aussi l'opinion de KOWACS (1) qui, en 1885, attire l'attention sur les propriétés excitantes de l'acide formique sur le système nerveux moteur et paraît être le premier en date qui ait signalé nettement une action de ce genre, c'est-à-dire spécialement excito-motrice plutôt que simplement tonifiante.

Opinion de M. Garrigue. — Mais il faut arriver jusque vers 1902 pour voir l'acide formique et les formiates vantés plus que jamais, pour

(1) Loc. cit.

assister, avec M. GARRIGUE comme grand-prêtre, à une sorte de résurrection de cette thérapeutique quasi morte d'oubli. M. GARRIGUE, dans un livre intitulé « *Maladies microbiennes, guérison de la tuberculose et du cancer* » et portant en sous-titre « *Loi de défense des organismes vivants, Mécanisme physico-chimique de la vie* » (1) émet une série de théories aussi étranges que sans fondement à la suite desquelles il a été amené à voir dans les formiates, trame chimique de la vie, des composés susceptibles de rendre les plus grands services au médecin et capables en particulier de guérir des maladies crues hier encore incurables, le cancer et la tuberculose. De lui je ne veux citer pour l'instant que ce qu'il dit des formiates au point de vue de leur action tonique, seul fait qui puisse être d'un intérêt direct pour le sujet qui nous occupe. Je me réserve d'ailleurs de revenir plus loin, à titre documentaire, sur les principaux arguments qui font la base de ses théories. « Après avoir préparé des formiates de soude et de chaux, écrit « cet auteur, j'en ai injecté des solutions dans les veines. puis dans le « tissu cellulaire de lapins. Les doses supportées furent très élevées et le « résultat rapide. Les lapins en expérience acquirent de la *vivacité* et leur « appétit en fut considérablement accru.

« Comme les résultats étaient absolument conformes à mes prévisions, « je n'hésitai pas à me servir de terrain d'expérience et je m'injectai « pendant plusieurs jours des doses croissantes de formiate de soude. Le « résultat fut rapide, mon appétit fut très rapidement accru, ainsi que « *mon activité cérébrale et physique*. J'ai pu prendre sans inconvénient aux « repas 3 grammes de formiate de soude matin et soir. J'en ai pris un « gramme par repas pendant un mois » 2).

« Le premier effet des formiates injectés ou absorbés par l'estomac « est de relever la tension artérielle. Le malade (tuberculeux) se sent « rapidement *plus solide*, les idées plus gaies, les nuits sont meilleures; « l'appétit revient vite. Les échanges moléculaires sont considérablement « activés... Le sang change rapidement d'aspect; huit jours suffisent, dans « la plupart des cas, à transformer un sang très aqueux et un sang rutilant « et fibrineux. J'ai pu m'assurer bien souvent directement de ce fait » (3).

(1) L'édition de ce livre dont j'ai eu connaissance est la deuxième, parue en 1902 (chez Baillière, Paris). Il y a eu, paraît-il, une troisième édition, en 1903; M. Garrigue ayant eu l'occasion d'extraire quelques citations de cette dernière dans une note des *Comptes rendus de l'Académie des Sciences du 28 mars 1904*, j'ai pu, en les comparant aux passages correspondants de la deuxième édition, voir qu'il ne devait pas y avoir entre les deux éditions de changements fondamentaux. Aussi, la deuxième seule étant mise à ma disposition par les bibliothèques, j'ai jugé inutile de chercher à avoir une connaissance plus précise de la troisième.

(2) Loc. cit., pp. 184-185.

(3) Ibid., pp. 186-187.

Qu'on me permette ici, bien que je m'éloigne de mon sujet, de prolonger la citation pour montrer *comment l'auteur entend s'assurer directement d'un fait*. M. GARRIGUE continue donc : « L'un des malades traités avait « depuis longtemps des varices du mollet. Quelques unes, très super-
« ficielles et très saillantes, étaient le siège d'une circulation très impar-
« faite. Après quinze jours de traitement, ce malade attira mon attention
« sur un fait bien curieux : ses varices proéminentes durcissaient peu à
« peu, sans réaction inflammatoire, et s'obturèrent. Il n'en éprouva ni
« gêne ni douleur. Le sang, très fibrineux, maintenant, avait déposé sur
« les parois rugueuses de ces veines dilatées une couche de fibrine qui les
« avait obturées » (1). S'il y a là l'observation directe d'un fait, rien n'auto-
rise la conclusion que M. GARRIGUE veut bien en tirer, et pour affirmer
qu'à la suite de l'ingestion de formiates le sang devient plus fibrineux, il
eût été prudent d'y doser la fibrine avant et après le traitement. L'auteur
aurait-il établi sur des observations de même genre que cette dernière,
cette phrase qui fait suite immédiate aux citations précédentes ? « L'effet
« constant du traitement par les formiates est l'augmentation *de tous les*
« *éléments nobles* du sang qui devient par ce fait plus apte à la vie, à la lutte ». Abstenons-nous de juger pour le moment, M. GARRIGUE ne nous donnant pas de détails complémentaires à ce sujet. Gardons-nous seulement de prendre tout à la lettre, car nous reconnaitrons plus bas que M. GARRIGUE n'est pas étranger aux assertions gratuites. Quoi qu'il en soit, d'après les citations qui viennent d'être rapportées, M. GARRIGUE paraît bien avoir reconnu à l'acide formique et aux formiates une action excitante générale, dynamogénique pour l'organisme, et, s'il ne parle pas en propres termes d'une action toni-musculaire ou excito-motrice, il est peut-être permis de pressentir et d'entrevoir l'existence de celle-ci à travers certains termes tels que « activité cérébrale et physique accrue » ou d'autres analogues dont il se sert.

Travaux de M Clément. — Mais si cette propriété de l'acide formique se laisse deviner déjà à la lecture de certains travaux anciens, s'il est possible de la soupçonner à la vue de certaines expressions dont se sert M. GARRIGUE dans son livre, si même elle a été nettement indiquée par KOWACKS, c'est à un autre auteur, au Docteur CLÉMENT (2),

(1) Ibid., p. 187.

(2) CLÉMENT : *Action de l'acide formique sur le système musculaire*. Lyon médical, 3 août 1903. — *Action de l'acide formique sur le système musculaire*. C. R., 21 mars 1904. — *Note complémentaire sur l'action de l'acide formique sur le système musculaire*. Lyon médical, CIV, 19 février 1905, 384-395. — *Action de l'acide formique dans les maladies à tremblements*. Lyon médical, 7 mai 1905. — *Les capsules surrenales secrètent-elles de l'acide formique?* Lyon médical, 18 juin 1905, p. 1342.

de Lyon, que nous devons, depuis ces dernières années, une série de publications destinées à nous la faire connaître avec précision et dans ses détails à la lumière de divers faits d'observation et de résultats expérimentaux. L'ensemble de ses travaux sur la question se trouve synthétisé dans une plaquette récemment parue⁽¹⁾, dont l'édition luxueuse s'émaille çà et là de vignettes symboliques et multiformes et porte en estampille un écusson où l'héroïne est la fourmi. Frappé par l'activité incessante et l'énergie extraordinaire des fourmis et d'autres hyménoptères qui sécrètent de l'acide formique en abondance, M. CLÉMENT a établi un rapprochement entre ces deux ordres de faits, la présence de l'acide formique d'une part et la grande aptitude au travail d'autre part, et pour lui c'est à cette substance que ces insectes doivent leur propension au labeur et leur résistance à la fatigue. C'est en vertu de cette association d'idées qu'il a été conduit à expérimenter l'acide formique sur lui-même et sur d'autres individus et à conclure en fin de compte à l'existence d'une action remarquable de ce corps sur la production du travail. Il réclame hautement la paternité de la découverte de cette action et l'on doit reconnaître que si avant lui on voyait dans l'acide formique un tonique, un cordial, un stomachique, on n'avait pas insisté autant que M. CLÉMENT sur l'importance de ses vertus que l'auteur fait toutes dériver d'une action spécifique fondamentale sur le système musculaire. M. CLÉMENT paraît cependant un peu intransigeant vis-à-vis du passé et notamment vis-à-vis de M. GARRIGUE. « L'auteur, dit-il en « parlant de ce dernier, que je ne voudrais pas nommer, pour ménager « sa susceptibilité, a si peu reconnu, quoiqu'il prétende, l'action des « formiates sur la force musculaire, qu'il écrit plus loin ces lignes : « Donnons dans les premiers jours, pour un adulte de force moyenne, de « cinq à dix centigrammes de formiate par jour, en quatre fois, toutes les « six heures, à jeun. Si le malade, ce qui est rare, éprouve deux ou trois « jours après, une sensation de lassitude, suspendons vingt-quatre heures « et donnons ensuite des doses moindres. L'énergie revient rapidement « et l'appétit renaît. » Ainsi, reprend M. CLÉMENT, d'après cet auteur « les doses fortes (cinq à dix centigrammes !!) de formiate font naître une « sensation de lassitude. Après cela, il nous persuadera difficilement qu'il a « vu l'action toni-musculaire. » (2) Cette critique paraît injuste, car avant même de faire intervenir la possibilité d'une sensation de lassitude due au traitement formique, M. GARRIGUE s'empresse de nous avertir que le cas est « rare » et nous n'avons donc pas le droit de généraliser. La remarque de M. GARRIGUE semble d'ailleurs justifiée. On peut observer

(1) *L'acide formique et la force musculaire*. Paris, Vigot, 1905.

(2) *L'acide formique et la force musculaire*, pp. 46-47.

dans divers cas un certain état de dépression chez des sujets soumis à la médication formiatée. Ne soyons donc pas trop acerbes vis-à-vis de M. GARRIGUE pour une fois où il a dit juste, et sachons réserver nos critiques pour les appliquer où le bon sens les appelle.

Effets toni-musculaires de l'acide formique d'après M Clément. — Quels sont maintenant pour M. CLÉMENT les effets remarquables de l'acide formique? Ils peuvent se résumer dans la proposition suivante : l'acide formique augmente la force musculaire, l'activité des muscles et leur résistance à la fatigue dans des proportions inattendues et permet aux muscles fatigués de récupérer très vite leur énergie. M. CLÉMENT établit ces conclusions sur deux sortes de preuves, subjectives et objectives.

A. -- Preuves subjectives. — Il nous décrit en ces termes les sensations subjectives éprouvées par les sujets normaux soumis à l'usage de l'acide formique : « Très rapidement, en moins de vingt-quatre heures, les premiers effets se font sentir. C'est tout d'abord une sorte d'excitation de tous les muscles du corps, qui vous porte à vous mouvoir. On éprouve une fermeté plus grande des masses musculaires, on se meut sans peine. C'est au point qu'on peut exécuter un travail pénible, comme la course, la marche en montagne, l'ascension des étages, l'escrime, etc., tout cela sans éprouver le sentiment de la fatigue..... (1)

« L'homme qui fait usage de l'acide formique éprouve très rapidement un sentiment de force, de vigueur et d'activité plus grande. Il se meut sans peine. Il ne redoute plus le travail et l'effort. Il n'a plus de ces lassitudes si fréquentes au réveil, de ces dépressions générales si communes les jours d'orage, de cet accablement que l'on ressent pendant les chaleurs de l'été.

« L'acide formique donne à l'homme l'énergie physique et l'énergie morale et cela à un point tel, que toutes les causes habituelles de dépression, toutes sans exception, même celles qui tiennent à la maladie, n'ont pas de prise sur celui qui en fait usage. L'homme soumis à l'acide formique ne redoute ni le froid ni les chaleurs accablantes, ni l'influence des climats excessifs; il ne redoute ni la course, ni la lutte, ni aucun travail.... »

M. CLÉMENT attache une haute importance à ces sensations subjectives et, si elles se vérifient, nous ne devons pas craindre en effet de les faire entrer en ligne de compte, car elles paraissent se produire avec une telle intensité qu'elles deviennent autre chose que des preuves purement subjectives en se manifestant par la production des phénomènes extérieurs dont l'observation leur donne la valeur de faits d'expérience.

(1) Loc. cit., p. 52.

B. — Preuves objectives. — Les preuves objectives fournies par M. CLÉMENT sont de deux sortes : ce sont, d'abord l'accroissement de force constaté au dynamomètre après emploi de l'acide formique et surtout l'examen des tracés du travail et de la fatigue musculaires pris à l'ergographe avant et après l'usage de ce traitement. On fait effectuer à un sujet un travail consistant à soulever avec le médius un poids de 5 kgr. successivement à des intervalles d'une seconde, jusqu'à épuisement de sa force ; puis, après un repos d'une minute, on fait faire au sujet une nouvelle période de travail de nouveau jusqu'à épuisement, et ainsi de suite. Or, M. CLÉMENT a ainsi constaté qu'un sujet avant l'emploi de l'acide formique lui fournit 5 périodes de travail, au total 132 soulèvements et un travail de 21 kilogrammètres, et, après l'emploi de l'acide formique pendant 3 jours, 10 périodes de travail, avec 479 soulèvements et un travail de 106 kilogrammètres, c'est-à-dire, un *travail cinq fois plus grand* que celui qui avait été produit avant l'acide formique. Il y a vraiment de quoi être surpris de cet énorme accroissement de force et de résistance.

M. CLÉMENT annonce en outre que, sous l'influence de l'acide formique, les muscles fatigués récupèrent très vite leur énergie et voici comment il fonde cette opinion : « Nous avons pu le constater, dit-il, en « faisant varier la période de repos, en la portant de 2, 3 à 5 minutes, « à partir du moment où la fatigue musculaire se montre. Il suffit de « prolonger d'une demi-minute le repos pour que le sujet fasse à la « cinquième période de travail une dépense d'énergie égale à la qua- « trième et avec cinq minutes il effectue un travail égal à celui de la « deuxième période. Cela correspond, du reste, aux sensations subjek- « tives qu'on éprouve en faisant usage de l'Acide Formique. Si, par « suite d'un travail exagéré, on commence à éprouver un peu de lassitude, « il suffit d'un repos très court, de quelques minutes, pour retrouver son « énergie première. » (1)

Action sur tous les muscles striés ou lisses, sur le myocarde. — Cette action si puissante de l'acide formique ne se limiterait pas pour M. CLÉMENT aux seuls muscles striés de la vie de relation, mais elle se manifesterait aussi sur le système musculaire tout entier : le diaphragme en particulier et les muscles du larynx ne feraient point exception ; sous l'influence de l'acide formique, la respiration deviendrait plus ample, se ferait sans peine, un sujet au repos arriverait à ne respirer que six à sept fois par minute, l'anhélation consécutive à une course ou à un effort serait supprimée ou nettement atténuée. La voix acquerrait aussi de la force et de l'amplitude grâce à un meilleur fonctionnement des muscles

(1) Loc. cit., p. 59.

respiratoires et des muscles du larynx eux-mêmes. On devine déjà les succès mondains de l'acide formique et l'accueil chaleureux que lui devront les passionnés du chant tout comme ceux de la danse.

Même action favorable encore sur le cœur, même action sur les fibres striées. Mais ici M. CLÉMENT devient économe de preuves et surtout de preuves directes : tout ce qui a trait à démontrer l'action de l'acide formique sur le cœur et les muscles lisses, les vaisseaux, se trouve réuni dans ces lambeaux de phrases : « Cela correspond à ce que nous avons observé sur un grand nombre de nos sujets; le cœur et les vaisseaux fonctionnent bien mieux, la circulation est améliorée... Je citerai l'exemple d'un homme..... qui présentait... des intermittences cardiaques avant l'emploi de l'Acide Formique..... Ces accidents disparurent après un usage de quelques jours de cet agent. » (1)

Action sur la tension artérielle. — L'acide formique, en vertu des propriétés qu'il exerce sur les fibres lisses, agirait aussi sur la tension artérielle, mais de façon variable : « Si la tension est faible par suite d'un fléchissement du cœur, l'Acide formique, par son action sur le muscle cardiaque, relève la pression artérielle et agit comme hypertenseur. »

« Si au contraire, il y a une hypertension liée à un trouble de la circulation périphérique, l'Acide Formique, par son action sur les fibres musculaires des artères, favorise la circulation et devient par le fait hypotenseur. »

Action sur la vessie et sur l'intestin. — « C'est en s'appuyant sur un genre d'arguments analogue à celui dont il s'est servi à propos de l'action sur le cœur ou les fibres lisses des vaisseaux que M. CLÉMENT attribue à l'acide formique le pouvoir d'augmenter la force du muscle vésical et d'agir sur les tuniques gastro-intestinales, et qu'il explique son action diurétique, depuis longtemps signalée, en la localisant sur les muscles vasculaires du rein dont il active la circulation. » (2) M. CLÉMENT conclut par exemple à une action de l'acide formique sur le muscle vésical à la suite de constatations où il l'a vu augmenter la puissance de l'émission. « J'ai vu des hommes de 60 à 70 ans me signaler d'eux-mêmes les bons résultats qu'ils avaient obtenus de l'usage de l'Acide Formique sous ce rapport. Eux qui, avant son emploi, émettaient péniblement un jet de quelques centimètres d'amplitude, lancent avec force une colonne liquide de 1,50 à 2 mètres. L'un d'eux même me fit la confidence qu'il atteignait facilement jusqu'à sa hauteur, ce qui, disait-il, lui rappelait ses vingt ans. »

(1) Ibid., p. 61.

(2) Loc. cit., p. 63.

Action sur le tonus musculaire. — Outre sa puissante propriété d'accroître à un haut degré l'intensité de la contraction musculaire, de quelque nature qu'elle soit, M. CLÉMENT reconnaît encore à l'acide formique une action de même genre sur le tonus musculaire en se basant sur l'atténuation de certains cas de tremblements obtenue sous l'influence de cet agent, tremblements auxquels il attribuait comme pathogénie une diminution du tonus musculaire.

Conséquences thérapeutiques et sociales — De l'ensemble de ces divers faits M. CLÉMENT tire de nombreuses déductions, et en particulier au point de vue des indications médicales de l'acide formique. Il considère cet agent comme le premier des toni-musculaires, son action tonifiante s'exerçant puissamment sur tous les muscles de l'économie. « Aucun autre médicament, dit-il, ne la possède à un « pareil degré. Aucun autre agent thérapeutique n'a sur les muscles « volontaires ou sur ceux de la vie végétative une influence aussi intense « et aussi rapide. Il n'en est aucun par exemple qui, comme l'Acide « Formique, ranime en quelques jours la contractilité éteinte de la vessie ; « il n'en est pas qui, en quelques heures arrête, comme lui, certains « tremblements musculaires. » M. CLÉMENT entrevoit de nombreuses applications de l'acide formique en médecine, dans les divers états d'asthénie, dans certaines formes de neurasthénie, etc., en un mot partout où il pourra être utile de renforcer l'activité de la fibre musculaire, soit striée, soit lisse, ou même d'intervenir sur les forces morales.

Mais il revient à plusieurs reprises, et avec une insistance toute spéciale sur l'action merveilleuse que l'acide formique exerce sur l'homme sain, normal. Il nous avertit par exemple dès les premières pages de sa revue sur l'acide formique que cet opuscule s'adresse surtout aux gens bien portants, parce que l'action fondamentale de l'Acide Formique, celle qui en fait un agent merveilleux de la force et de l'endurance, s'exerce mieux sur l'homme sain que sur l'homme malade. Plus le système neuromusculaire de l'individu qui en fait usage est sain et normal, plus l'effet produit est constant, plus il est marqué. Cela se comprend, c'est une action physiologique qu'il exerce; il faut que l'appareil moteur soit normal, pour bien réagir. (1) Des phrases analogues se retrouvent en plus d'un endroit au cours de l'ouvrage de M. CLÉMENT, qui considère l'action de l'acide formique comme une action physiologique plutôt que médicamenteuse. Aussi propose-t-il d'introduire l'acide formique dans l'usage quotidien du travailleur, quel qu'il soit, car d'après lui « un sujet *normal*, ayant une *ration alimentaire normale*, exécutant un *travail normal*, ne ressent

(1) Loc. cit., p. 19.

plus la fatigue, aussi longtemps qu'il fait usage de l'acide formique » (1). Et là dessus, M. CLÉMENT se livre à de multiples développements destinés à mettre en lumière l'importance sociale de l'acide formique. Quelques citations deviennent ici nécessaires pour montrer avec quel enthousiasme et quelle foi profonde il confie à l'avenir les résultats de sa découverte.

En louant la presse politique d'avoir attiré l'attention du public sur la question de l'acide formique et d'avoir ainsi « agi dans l'intérêt du plus grand nombre » (2), M. CLÉMENT s'énonce *ad omnes* en ces termes : « En ce qui concerne l'Acide Formique, la publicité que la presse a « donnée à ce produit, me paraît justifiée par son importance. Un « médecin découvre que cet agent, oublié ou ignoré, exerce sur le système « musculaire un pouvoir extraordinaire, au point de permettre à l'homme « de travailler sans fatigue ou avec le minimum de fatigue. Ne trouvez- « vous pas, que, au point de vue utilitaire, cette découverte égale en « importance bien d'autres inventions plus bruyantes? Ce fait devait « intéresser le public. » (3)

M. CLÉMENT émet en effet de nombreuses considérations d'un intérêt humanitaire bien fait pour captiver l'attention du public, sinon pour satisfaire les exigences de tous.

Pour les paresseux :

« La paresse, dit M. CLÉMENT, n'est pas toujours volontaire. Le plus « souvent même elle est la conséquence d'une sorte de faiblesse organique « qui fait redouter le mouvement. Elle s'observe alors chez des gens qui « ressentent plus vivement que les autres la sensation douloureuse de la « fatigue musculaire. Le propre de l'acide formique étant de supprimer « cette sensation, il me paraît être le médicament de la paresse, quand « celle-ci n'est pas le résultat d'un penchant mauvais. » (4)

Pour les fatigués :

« Si l'homme redoute le travail, s'il se plaint si amèrement de la « misère qui le condamne à cette rude épreuve de tous les jours, c'est à « cause surtout du sentiment de fatigue et de lassitude qu'il en éprouve; « c'est à cause de la douleur physique qui accompagne tout effort muscu- « laire prolongé.

« Or, étant donné que l'acide formique supprime ces phénomènes « douloureux, l'homme trouve dans ce précieux agent chimique le moyen « d'améliorer sa condition terrestre et d'accomplir sa tâche quotidienne « sans jamais ressentir le poids de ses travaux.

(1) *Note complémentaire etc.* .. Lyon médical, 19 février 1905.

(2) *Loc. cit.*, p. 6.

(3) *Loc. cit.*, p. 7.

(4) *Ibid.*, p. 74.

« N'est-ce pas là la solution inattendue, inespérée même d'un des
« plus grands problèmes sociaux, que cette suppression de la fatigue
« du travail? N'est-ce pas la réalisation du rêve et du plus ardent désir du
« travailleur, que de lui permettre de gagner son pain sans fatigue? » (1)

M. CLÉMENT cependant redoutant une généralisation imprudente, juge bon de prévenir certaines désillusions : « Je puis affirmer, s'exclame-
« t-il, que l'Acide Formique n'amène aucune excitation des centres ner-
« veux, ni ivresse, ni excitation du sens gènesique. Il a un rôle plus
« noble à remplir, il augmente l'activité musculaire et l'aptitude au
« travail ; mais il ne détermine aucune propension aux plaisirs des sens...
« L'Acide formique, je le proclame bien haut, est utile pour l'homme
« rangé, travailleur et non pour les paillards et les vieux marcheurs. » (2)
Bien que M. CLÉMENT se félicite de la publication donnée par les diverses
presses extra-médicales à la médication formique, on ne peut l'accuser,
comme certaines gens sont enclins à le faire, de favoriser une réclame
exagérée, car sa dernière proposition est évidemment de nature à ravir à
cette médication bon nombre de fervents qui l'eussent adoptée volontiers.

Enfin, et c'est là un des plus beaux rêves qu'on puisse faire pour
l'amélioration du sort des travailleurs, M. CLÉMENT nous propose avec
l'acide formique une arme assez puissante pour lutter victorieusement
contre cet ennemi qu'est l'alcool pour le plus grand nombre et un
stimulant inoffensif capable de se substituer à un ingrédient éminemment
toxique.

Pour les alcooliques :

« Quel est le sentiment qui pousse l'homme à abuser des alcools,
« si ce n'est tout d'abord l'espoir de trouver dans ces boissons un excitant
« qui rende son labeur quotidien moins pénible? On est en droit d'espérer
« qu'un jour il substituera l'usage d'un produit inoffensif et d'une activité
« infiniment plus grande à celui de l'alcool, qui l'excite et l'empoisonne
« sans lui donner la force qu'il recherche. » (3)

« L'Acide Formique doit se répandre de préférence dans le monde
« des travailleurs, parmi ceux qui sont obligés de se livrer à un labeur
« quotidien pour gagner leur vie.

« Tous les hommes qui dépendent de l'activité sont intéressés sans
« doute à faire usage de ce produit ; mais c'est surtout dans le monde des
« ouvriers que je voudrais le voir s'introduire, se répandre pour y
« détrôner l'alcool, qui aigrit les caractères et surexcite les esprits ; qui,
« loin de rendre le travail plus facile, le rend plus pénible, puisqu'il

(1) Ibid., p. 75.

(2) Ibid., pp. 41-42.

(3) Loc. cit., p. 76.

« diminue l'énergie musculaire. Si bien que l'ouvrier harrassé de fatigue,
 « maussade, rentre le soir à son foyer, maudissant son sort en songeant
 « que le lendemain et les jours suivants, et toujours, ce sera à recom-
 « mencer.

« Croyez-vous que les rapports sociaux et ceux de la famille ne
 « s'amélioreraient pas, ne se transformeraient pas du tout au tout, si,
 « comme je le prétends, le travailleur faisant usage de l'acide formique,
 « agissait sans peine et arrivait à la fin de sa journée sans éprouver de
 « lassitude ?.....

« Aussi, je fais appel à toutes les sociétés de tempérance, aux ligues
 « anti-alcooliques et anti-tuberculeuses, qui toutes poursuivent avec un
 « dévouement sans bornes le relèvement physique et moral de la société,
 « qui toutes combattent avec la même générosité ces deux fléaux, trop
 « souvent associés dans leurs méfaits, l'alcoolisme et la tuberculose.

« Je fais appel à ces ligues de philanthropie pour les inviter à
 « vulgariser l'usage de l'Acide Formique dans le monde des travailleurs.
 « Si elles veulent bien y employer leur zèle et leurs ressources, ceci tuera
 « cela, l'alcool sera vaincu. Cette première victoire coupera les vivres à
 « l'autre ennemi, à la tuberculose, non seulement parce que l'alcoolisme
 « est le grand pourvoyeur de la tuberculose, mais aussi parceque l'Acide
 « Formique, en relevant les forces et l'énergie physique des individus
 « augmente leur résistance à toutes les maladies.

« J'ai foi dans l'avenir de l'Acide Formique, et mon plus ardent
 « désir est que cet avenir soit demain, car l'homme, à mon avis, en sera
 « meilleur et plus heureux.

« A l'ouvrier qui peine tout le long du jour, il apportera un adoucissement à ses souffrances; au soldat qui combat pour sa patrie, il donnera la force, la vigueur, une âme mieux trempée dans un corps plus résistant, et le courage pour vaincre; au colon que le ciel des tropiques anémie, déprime et décourage, il rendra l'énergie physique, la vigueur de l'esprit et du corps et l'ardeur aux affaires.

« En somme, il sera un bienfait pour l'humanité entière, en adoucissant pour tous la loi d'airain du travail.

« Il fera plus encore, je ne crains pas de l'affirmer, dût-on me taxer
 « d'exagération. Par son action tonique si remarquable, par le relèvement
 « des forces physiques et morales qu'il procure, par son influence sur
 « l'artério-sclérose, sur le tremblement sénile et sur d'autres accidents de
 « l'âge, s'il ne conserve pas la jeunesse, il retarde au moins les stigmates
 « de la vieillesse. Si bien que, sous les réserves exprimées plus haut,
 « j'aurais été autorisé à prendre pour épigraphe de ce livre celle d'AR-
 « NAULD DE VILLENEUVE : *De conservanda juventute et retardanda senectute.*

Travaux de M. Huchard. — La « vision » de M. CLÉMENT sur l'avenir de l'Acide Formique est grandiose et l'on ne peut qu'applaudir aux belles espérances dont il nous entretient en leur souhaitant une réalisation aussi complète que rapide. Aussi n'a-t-on pas dû s'étonner de voir dans ces derniers temps la question de l'acide formique franchir le cercle des milieux médicaux et être lancée par la voie des diverses presses aux hasards de l'opinion publique qu'elle a fortement passionnée sans cependant provoquer chez elle de conclusion bien nette. C'est de l'*Académie de Médecine* que nous est venue dernièrement une confirmation partielle des idées de M. CLÉMENT : le professeur HUCHARD (1), dans une communication faite dans la séance du 14 mars 1905, bien qu'avec moins d'enthousiasme que M. CLÉMENT, annonce qu'il a vérifié les effets nettement toni-musculaires annoncés par ce dernier et reconnaît l'utilité de la médication formiatée dans tous les cas où il s'agit d'augmenter la résistance à la fatigue chez l'homme sain, ainsi que dans certaines affections ou états pathologiques tels que asthénies, anémies, grippe, convalescences, pneumonie avec adynamie, etc. Il se rallie à l'opinion de M. CLÉMENT, qui explique l'activité et l'endurance particulières de certains insectes par la présence chez eux d'acide formique.

Il insiste en outre sur l'action diurétique des formiates qu'on fait relever, nous l'avons vu plus haut, d'une action sur les fibres lisses des vaisseaux. Mais nos observations n'ont pas vérifié ni confirmé tous les effets remarquables que M. CLÉMENT attribue à l'action toni-musculaire de l'acide formique, en particulier l'action sur les muscles respiratoires (dans la dyspnée), les modifications de la pression artérielle, pas plus que son efficacité dans un grand nombre d'états morbides. A la suite de ces travaux et de ceux de M. CLÉMENT, un bruit des plus tapageurs s'est produit dans le public autour de la question de l'acide formique et légion sont encore les industriels qui exploitent la crédulité du client en lui présentant la médication formiatée comme une panacée d'une puissance incomparable. C'est à cause de nombreux abus et exagérations de ce genre que M. HUCHARD s'est vu obligé, dans l'intérêt des praticiens, de nous mettre en garde contre les effets d'un enthousiasme excessif et mêlé, avouons-le, de charlatanisme. « Restons donc dans la vérité, nous dit-il au cours d'un nouvel article, et ne demandons pas aux médicaments plus qu'ils peuvent nous donner, plus qu'ont promis des expériences scientifiquement conduites. »

Recherches de M. Féré — Si j'avais voulu rester fidèle à l'ordre chronologique, j'aurais dû citer avant les travaux de M. HUCHARD une

(1) H. HUCHARD : *Action toni-musculaire et diurétique de l'acide formique et des formiates.* Bull. Acad. Méd., 14 mars 1905, LIII, 251-265.

note de M. CHARLES FÉRÉ⁽¹⁾ communiquée en mars 1904 à la Société de Biologie, dans laquelle cet auteur a voulu se rendre compte de l'action de l'acide formique sur le travail à l'aide de l'ergographe. Mais ses résultats ne donnent que peu de détails et n'ont pas été obtenus dans des conditions identiques à celles où s'étaient placés MM. CLÉMENT et HUCHARD; ils ne sont d'ailleurs pas toujours de même sens que les leurs : l'acide formique pour M. FÉRÉ aurait dans certaines conditions un effet exaltant transitoire et précipiterait la fatigue.

RECHERCHES PERSONNELLES. — Les conclusions de M. CLÉMENT relatives à l'action toni-musculaire si nette et si puissante de l'acide formique sur les muscles striés et sur les muscles lisses m'ont fait juger intéressant de rechercher et d'approfondir suivant quel mécanisme l'acide formique exerçait cette action; d'autre part, M. CLÉMENT ne donnant pas d'expériences directes à propos des effets de cet agent sur les muscles lisses et sur le cœur, ses résultats dans ce cas n'avaient que la valeur de simples présomptions et il m'a paru utile de les vérifier en les soumettant à l'épreuve de recherches plus précises et en les étayant sur une base expérimentale.

Dans l'exposé fait plus haut, il a déjà été observé que M. CLÉMENT *ne prouvait nullement une action de l'acide formique sur le cœur ou sur les fibres lisses, soit des vaisseaux, soit du muscle vésical, soit des tuniques du tube digestif.* Dire par exemple que sous l'influence de l'acide formique « la circulation est améliorée » n'implique pas l'existence d'une action sur le cœur, pas plus que ne la démontre la cessation d'intermittences cardiaques chez **un** individu. De même les modifications de tension artérielle, observées cliniquement, et d'ailleurs de sens inverse suivant les cas, ne permettent en aucune façon de conclure à une action de l'acide formique sur les muscles lisses des vaisseaux. J'ajouterai en outre à ce propos que l'interprétation que donne M. CLÉMENT de l'action tantôt hypertensive, tantôt hypotensive de l'acide formique ne me paraît pas compréhensible; il suffit pour s'en convaincre de se remémorer ses propres termes à ce sujet, rapportés déjà plus haut (page 173). Enfin il est impossible de déduire du fait de l'augmentation de puissance de la miction un effet de l'acide formique sur le muscle vésical : c'est ne pas tenir compte de la coexistence des autres facteurs susceptibles d'intervenir dans cet acte.

A. — Recherche d'une action sur les fibres lisses. — Pour examiner l'action de l'acide formique sur les fibres lisses, j'ai utilisé une méthode qui a pris dans ces dernières années une grande extension en physiologie et en pharmacodynamie, basée sur la possibilité d'entre-

(1) CH. FÉRÉ : *Note sur l'influence de l'acide formique sur le travail.* (C. R. Soc. Biol., 26 mars 1904, LVI (1), p. 549.)

tenir le fonctionnement de certains organes séparés du corps en les maintenant dans un milieu nutritif convenable dont on peut faire varier la composition avec les substances à étudier. Il est facile en particulier de rechercher l'action de divers produits sur les contractions des tuniques musculaires du tube digestif. Suivant une technique indiquée par M. HÉDON et moi (1), il suffit par exemple d'immerger un segment d'intestin grêle d'un animal quelconque dans un sérum artificiel de composition appropriée, tel que le liquide de LOCKE (2) ou un liquide de composition saline plus complexe (3), pour en observer très facilement, grâce à la transparence de la solution, les mouvements péristaltiques ainsi que leurs variations sous l'influence d'une substance déterminée et ajoutée au liquide. Afin d'avoir une connaissance plus exacte des phénomènes ainsi produits, on peut enregistrer les contractions du fragment d'intestin, soit directement au moyen d'un simple levier, soit indirectement au moyen de deux tambours conjugués : c'est précisément la méthode dont je me suis servi pour examiner l'action du formiate de soude sur la contractilité de l'intestin de lapin. Or, l'addition de ce sel au liquide artificiel, à des doses ou concentrations des plus variées, n'a jamais modifié de façon sensible les contractions initiales, soit au point de vue de l'amplitude, soit au point de vue de la fréquence ou du rythme.

Comme on eut pu penser que l'acide formique, introduit dans l'organisme, agit non pas par lui-même, mais grâce par exemple à un produit de sa décomposition par le sang ou les tissus, j'ai répété les mêmes expériences avec un mélange de sérum artificiel et de sang défibriné ou avec du sang défibriné pur ou même encore avec du sang défibriné provenant d'un animal qui avait reçu depuis quelques heures une forte dose de formiate en injection intra-veineuse : et toujours avec le même résultat négatif, les concentrations en formiate pour un litre de liquide ayant varié depuis des fractions de milligramme jusqu'au delà d'un gramme.

Des expériences analogues faites avec d'autres organes à fibres lisses tels que

(1) HÉDON et FLEIG : Sur l'entretien de l'irritabilité de certains organes séparés du corps par immersion dans un liquide nutritif artificiel. C. R. Soc. Biol., 25 juillet 1903, LV, p. 1105 et C. R. juillet 1903. — Influence de la température sur la survie de certains organes séparés du corps et leur réviviscence dans un liquide nutritif artificiel. C. R. Soc. Biol., 24 octobre 1903. LV, p. 1199. — Action des sérums artificiels et du sérum sanguin sur le fonctionnement des organes isolés des mammifères. Arch. intern. de Phys. Juillet 1905, II.

(2) Composition du liquide de LOCKE : NaCl 9 gr.; KCl 0,2; CaCl² 0,2; CO³NaH 0,2; glucose 1 gr.; eau distillée 1 litre; oxygène à saturation.

(3) Composition du liquide de HÉDON et FLEIG : NaCl 6 gr.; KCl 0,3; SO⁴Mg 0,3; PO⁴HNa³ 0,5; CO³NaH 1,5; CaCl² 0,1; glucose 1 gr.; eau distillée 1 litre; oxygène à saturation.

la vessie, l'utérus n'ont pas permis davantage de constater une action de l'acide formique. L'essai était bien à tenter, étant donné ce que M. CLÉMENT nous disait sur le muscle vésical et à ce propos on peut s'étonner qu'il n'ait pas essayé l'acide formique comme adjuvant dans le travail de l'accouchement.

La méthode employée est cependant capable de mettre en évidence une action toni-musculaire qui serait réelle; elle a déjà fait ses preuves et nombre d'auteurs l'ont déjà utilisée avec succès pour étudier certaines actions toxiques ou médicamenteuses sur les mouvements de l'intestin.

Afin cependant de permettre au formiate d'arriver peut-être plus directement au contact intime de la fibre lisse, j'ai, suivant une technique différente, comparé *l'action d'un sérum artificiel ordinaire et d'un sérum formiaté passant alternativement dans la branche d'artère mésentérique d'une anse intestinale de chien isolée*: l'expérience étant faite suivant les diverses conditions réalisées dans le cas de la simple immersion de l'anse dans le sérum, les résultats obtenus n'ont fait que confirmer les précédents.

On ne pourra pas objecter que l'action de l'acide formique sur les fibres lisses puisse être un privilège réservé à l'homme et refusé aux animaux, car M. CLÉMENT nous assure que ceux-ci sont aussi sensibles à ses bienfaits, ainsi que cela ressort d'une observation qu'on verra rapportée plus bas. On n'allèguera pas non plus que l'acide formique puisse agir sur le système musculaire lisse par l'intermédiaire du système nerveux central, M. CLÉMENT nous ayant averti que cet agent n'amène aucune excitation des centres nerveux; si d'ailleurs on observe les mouvements intestinaux chez l'animal entier avant et après l'injection de formiate, on ne constate pas que celle-ci les ait renforcés.

Nous sommes donc obligés de conclure à l'inverse de M. CLÉMENT *que l'acide formique n'est pas un toni-musculaire pour les fibres lisses* (1) et il est à penser que les vagues faits sur lesquels il fonde son opinion doivent relever d'une autre cause. Quant à ces faits eux-mêmes, tous ne se vérifient pas: la *tension artérielle*, par exemple, ne paraît *nullement modifiée chez l'homme consécutivement à l'injection des doses de formiate employées cliniquement.* Rien de net non plus à constater au point de vue de la prétendue action sur la *musculature du tube digestif.* Enfin *l'augmentation de la puissance de l'émission urinaire ne s'est pas vérifiée* chez quelques vieillards soumis au traitement formiaté sans être avertis de son action.

(1) Il n'est question ici, même sous le terme d'acide formique, que de l'action des sels de cet acide; nous avons vu au chapitre concernant l'action sur les phénomènes digestifs, que l'acide formique *en nature* agit bien sur le péristaltisme gastro-intestinal, mais que cette propriété ne lui était pas spécifique, et devait être rapportée à l'*acidité* en général.

B. — Recherche d'une action sur le cœur — Les effets de l'acide formique que M. CLÉMENT indique pour le cœur peuvent-ils se manifester nettement à la lumière de l'expérimentation ? Pour répondre à cette question, une méthode de même ordre que celle précédemment utilisée pour l'étude des fibres lisses s'offrait naturellement. On sait que le cœur isolé du corps se contracte très régulièrement pendant longtemps si l'on fait passer dans les coronaires un liquide nutritif approprié, à une température et dans des conditions de pression convenables, et que, par l'inscription graphique des contractions ainsi obtenues, on a un moyen très précis de se rendre compte des variations de son fonctionnement sous diverses influences. En injectant par exemple dans le bout central de l'aorte d'un cœur de lapin isolé du corps tantôt du sérum artificiel de LOCKE pur, tantôt ce même liquide additionné d'une dose plus ou moins élevée de formiate, on pourra, si l'on compare les tracés fournis dans les deux cas, se faire une idée très exacte de l'action cardiaque de cette substance. Après avoir ainsi répété l'expérience en étudiant l'effet du formiate de soude sur une échelle de concentrations très étendue, en me servant soit de liquide de LOCKE, soit d'un mélange de ce dernier et de sang défibriné, je n'ai jamais pu déceler à l'examen des tracés un effet excitateur attribuable à ce sel. Si même la proportion de ce dernier devient assez élevée dans le liquide de LOCKE, on peut obtenir sur le cœur certains effets d'ordre toxique, tels que diminution d'amplitude et de fréquence des contractions, avec production d'une certaine arythmie. Afin de réaliser les meilleures conditions possibles pour mettre en évidence une action excitante due au formiate de soude, j'ai envoyé alternativement dans le cœur le liquide de LOCKE pur et le même liquide formiaté, mais dépourvu de sel de calcium, cette dernière substance ayant dans le liquide le rôle de provoquer les contractions cardiaques : pour peu que le formiate eût pu avoir un effet excitant sur le cœur, cet effet se serait certainement montré dans de pareilles conditions, c'est-à-dire sur un cœur à peu près arrêté par manque de l'excitant normal du liquide de LOCKE, le sel de calcium. Une faible action renforçante du formiate aurait pu passer inaperçue sur un cœur se contractant avec énergie sous l'influence du liquide de LOCKE complet, mais se serait nécessairement manifestée sur un cœur fonctionnant mal par suite de la suppression de l'excitant systolique.

Le cœur des animaux à sang froid ne s'est pas montré plus sensible que celui des mammifères à l'action du formiate de soude : un tracé cardiographique de grenouille ne se modifie pas après injection de formiate dans le sac lymphatique dorsal ou application sur le cœur lui-même de sérum artificiel additionné du même sel.

Les assertions de M. Clément sur l'action cardiaque de l'acide formique ne

paraissent donc pas justifiées. Si cette action existait réellement, il eût été possible de la mettre en évidence au moyen des techniques qui viennent d'être rapportées et qui sont tout appropriées à ce genre d'étude. *Certains faits cliniques de plus ne donnent aucune confirmation* à celui indiqué par M. CLÉMENT à propos de l'effet produit par l'acide formique chez un sujet présentant une arythmie cardiaque constante : l'administration de formiate de soude s'est montrée tout à fait inefficace.

C. — Recherche du mode d'action de l'acide formique sur les muscles striés — Après avoir cherché à donner une idée précise des effets de l'acide formique sur le système musculaire lisse et sur le cœur, j'ai entrepris l'étude du *mode d'action* de cet agent *sur les muscles striés*; les expériences de M. CLÉMENT relatives aux propriétés toni-musculaires de l'acide formique sur les muscles striés et celles des auteurs qui les confirment étaient ici plus directes que les quelques faits qui avaient servi à admettre une action identique sur les muscles lisses. Aussi, partant d'elles comme base, bien que toutes fussent passibles d'objections, avec l'idée d'ailleurs de les contrôler plus tard, j'ai recherché suivant quel mécanisme l'acide formique pouvait exercer son action sur les muscles striés. L'étude me paraissait digne d'intérêt, étant donnée la merveilleuse puissance d'action attribuée à l'acide formique.

1^o Examen des théories de M. HUCHARD et de M. CLÉMENT. — Diverses hypothèses avaient déjà été faites sur le mode d'action de l'acide formique. Les auteurs attribuant à ce dernier le pouvoir de diminuer, de retarder fortement ou même de supprimer la sensation de fatigue, on pouvait se demander si l'atténuation de cette sensation douloureuse n'était pas la cause de l'accroissement de force et de résistance. Cette atténuation elle-même aurait pu provenir d'une certaine *anesthésie musculaire produite par l'acide formique*, et c'est là la *théorie de M. Huchard*, ou bien d'une modification ou *destruction des substances ponogènes produites pendant le travail*, substances qui interviennent dans la production de la sensation de fatigue, c'est alors la *théorie de M. Clément*.

A propos de l'hypothèse d'une anesthésie des terminaisons nerveuses sensibles intra-musculaires, M. HUCHARD ne nous fournit aucune preuve; il semblerait de prime abord qu'on pût invoquer en sa faveur les propriétés nettement anesthésiques du formiate d'éthyle, mais ce serait là une erreur, car ce corps doit ses vertus narcotiques non pas au noyau formique, mais au radical éthyle, l'acétate ou le valérienate d'éthyle par exemple se comportant de la même façon que lui.

Quant à la théorie de M. CLÉMENT, elle n'établit nullement que l'acide formique ait, comme les capsules surrénales, le pouvoir de détruire les scories et toxines provenant du fonctionnement des muscles et rien ne tend à nous le laisser supposer : si, à l'instigation de M. CLÉMENT,

M. NICOLLE a pu obtenir des capsules surrénales un extrait donnant *certaines* réactions de l'acide formique, est-on en droit de présenter ce fait comme un argument permettant d'assimiler l'action de l'acide formique à l'action des glandes surrénales, alors que beaucoup d'autres tissus de l'organisme contiennent aussi de l'acide formique? Le cerveau par exemple et plusieurs autres organes où l'on a découvert aussi la présence de l'acide formique auraient à ce compte entre autres fonctions un rôle analogue à celui des capsules surrénales! Les idées de M. HUCHARD et de M. CLÉMENT, fondées sur la diminution de la sensation de fatigue, ne peuvent donc expliquer le mécanisme de l'action de l'acide formique. Le fait de la diminution de la sensation de fatigue est lui-même illusoire, comme nous le verrons plus bas.

2^e Recherche d'une action périphérique de l'acide formique sur la fibre nerveuse ou sur la fibre musculaire. — Il y avait lieu plutôt de rechercher, comme dans l'étude du mode d'action de tout excitant de la contraction musculaire, si l'action de l'acide formique est de nature périphérique ou centrale en en faisant une analyse détaillée. Afin de voir s'il existait une *action périphérique de l'acide formique, soit sur la fibre nerveuse, soit sur la fibre musculaire elle-même, j'ai comparé les tracés myographiques obtenus chez l'animal avant et après l'emploi de l'acide formique par excitation d'un nerf moteur ou du muscle directement.* Si, sur une patte postérieure de lapin ou de chien, séparée du corps de l'animal et irriguée artificiellement par un sérum convenable, on excite le nerf sciatique par des chocs d'induction plus ou moins rapprochés, et si l'on enregistre les contractions en rattachant le tendon d'Achille à un levier

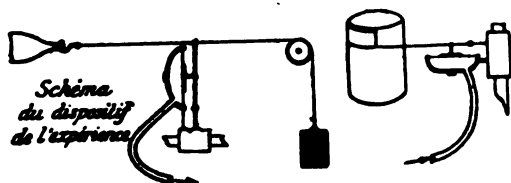


Fig. 8.

tendu par un poids (schéma de la fig. 8) on peut se rendre compte facilement des modifications produites soit sur la secousse musculaire simple, soit sur le ténanos, soit sur la courbe

de la fatigue par l'addition au liquide de transfusion d'une dose déterminée de formiate. Au lieu de faire l'expérience sur une partie isolée du corps, on peut la faire, avant et après l'injection de formiate dans le sang, sur l'animal entier chez lequel on a sectionné la moelle à sa région inférieure afin de lui éviter la douleur de l'excitation et de supprimer l'intervention possible des centres moteurs médullaires (fig. 8); pour maintenir ainsi les membres inférieurs d'un lapin dans une immobilité absolue pendant très longtemps, on a soin d'attacher l'animal solidement par ses pattes antérieures et de fixer la patte postérieure dont on étudie les contractions au moyen de clous enfoncés dans les deux extrémités du tibia. J'ai pu prolonger de cette façon les expériences d'excitation du

sciatique pendant plus de 12 heures consécutives chez des lapins non anesthésiés sans voir se manifester aucune réaction de leur part; ils conti-

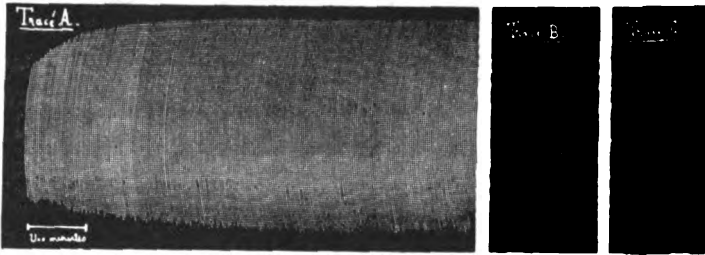


Fig. 8'.

Tracés myographiques obtenus avec un jumeau d'un lapin à moelle sectionnée depuis 48 heures, par excitation faradique du nerf sciatique. (Animal non anesthésié. 30 excitations par minute)

Le tracé A est pris au début de l'expérience, à 9 heures.

Le tracé B est pris à 10 h. 15, la hauteur des contractions ayant diminué progressivement depuis le début de l'expérience.

A 11 heures, la courbe myographique ayant toujours été d'une régularité parfaite, on fait une injection intra-veineuse de 0,08 gr. de *formiate de soude* pur. A 11 h. 45 on enregistre le tracé C, sur lequel on ne peut constater aucun effet toni-musculaire. Les graphiques obtenus plus tard, dans tout le cours de la journée (le muscle ayant été excité continuellement avec le même rythme) n'ont montré non plus aucune action excitante du formiate, même après une seconde injection faite à 3 heures.

Des résultats et des tracés semblables ont été obtenus en faisant varier le lieu de l'excitation comme il est indiqué dans le texte.

nuaient même à manger avec la même allure que dans leurs conditions habituelles d'existence. Tandis que, sur les pattes séparées du corps et entretenues par une circulation de sérum artificiel, la fatigue apparaît très vite pour peu que les excitations soient rapprochées, fussent-elles même de faible intensité, au contraire sur l'animal entier elle n'apparaît que très lentement et à condition d'employer des chocs d'induction assez forts : on peut de cette façon étudier rigoureusement les variations de l'excitabilité sous l'influence de l'acide formique, puisqu'on arrive à avoir pendant un temps très long un grand nombre de contractions toujours identiques à elles-mêmes.

Jusqu'à présent, tous ces dispositifs de technique ne permettent d'examiner que l'action du produit sur la contraction *névro-directe*, c'est-à-dire sur la contraction due au concours synergique du nerf moteur et du muscle lui-même. Pour connaître l'effet de l'acide formique sur la *fibre musculaire elle-même*, indépendamment de toute participation possible de la fibre nerveuse, il suffit de curariser l'animal et d'exciter directement le muscle; on obtient alors, suivant le genre d'excitation, des contractions *musculo-directes*, sous forme de secousses simples ou de tétanos.

Fig. 9.

Courbe de fatigue d'un *œsophage de lapin* isolé du corps et plongé dans un mélange constamment oxygéné de sang défibriné de lapin et de sérum artificiel dont la composition saline a déjà été indiquée. — 36 excitations faradiques par minute.



Sur le tracé A, en F, on ajoute au liquide 0.05 gr. p 100 de *formiate de soude*, pur.



De même en F'', sur le tracé B, enregistré 15' après le précédent.



De même encore en F''', sur le tracé C pris 10' plus tard.

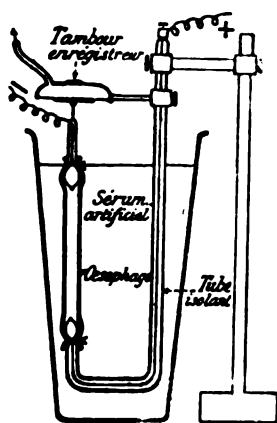


Fig. 9. — Schéma du dispositif d'enregistrement des tracés myographiques de l'œsophage de lapin en immersion dans un liquide nutritif artificiel.

J'ai mis à exécution toutes ces expériences en ayant recours, chez les mammifères au lapin ou au chien, chez les animaux à sang froid à la grenouille. Infailliblement, dans toutes, le résultat s'est montré le même : *il a toujours été impossible d'observer sous l'influence du formiate de soude un effet excitant, soit sur la force musculaire, soit sur la résistance à la fatigue.*

Même résultat aussi en me servant comme muscle strié de l'œsophage de lapin isolé du corps, nourri par immersion soit dans un sérum artificiel, soit dans un mélange de sérum artificiel et de sang défibriné constamment oxygéné, et excité de façon à donner une courbe de fatigue (fig. 9 et 9') ou une série de 10 secousses simples toutes les 5 minutes.

Ces multiples expériences sont donc unanimes à faire conclure que l'acide formique ne produit pas ses effets d'excitation musculaire à la suite d'une action périphérique.

3^o Recherche d'une action sur la moelle et le cerveau. — Agirait-il alors sur le muscle par l'intermédiaire du système nerveux central? Et d'abord *augmente-t-il l'excitabilité médullaire?* J'ai examiné à cet effet les *tracés myographiques pris chez des lapins par excitation directe de la moelle*, celle-ci ayant été sectionnée 24 ou 48 heures auparavant, *ou chez des grenouilles à moelle coupée depuis quelques heures. Les contractions centrales ainsi obtenues ne se sont pas montrées plus intenses après l'injection de formiate qu'avant.* De même, *la contraction réflexe d'un jumeau de grenouille provoquée par l'excitation forte du sciatique du côté opposé (contraction névro-réflexe) ou par la faradisation de certaines régions cutanées (contraction périphéro-réflexe) n'est pas renforcée sous l'influence de l'acide formique.*

Le cerveau lui-même ne réagit pas plus que la moelle à l'administration de l'acide formique si l'on en juge par l'examen de l'excitabilité de certains centres moteurs corticaux avant et après une injection intra-veineuse de formiate.

4^o Recherche d'une action toni-musculaire chez l'animal dans des conditions absolument physiologiques. — Une confirmation synthétique et démonstrative de tous les résultats qui viennent d'être exposés se trouvait facile à établir en faisant effectuer un travail à un animal placé dans des conditions absolument physiologiques comparativement sans et avec acide formique.

Chez un chien soumis à une ration alimentaire constante, habitué et entraîné régulièrement depuis des années à faire tourner une roue, j'ai comparé le temps employé par l'animal à effectuer chaque jour un même nombre de kilomètres pendant diverses périodes où l'on ajoutait ou non du formiate de soude à ses aliments : l'usage du formiate, pris à des doses très diverses, n'a pas amené d'accroissement de l'activité musculaire ni une plus grande force de résistance à la fatigue, et le poids du chien ne s'est pas modifié. Il y avait là cependant un bon moyen d'observer les variations de l'activité musculaire, indiquées par la vitesse de rotation de la roue toujours enregistrée, ou, ce qui revient au même, par le temps plus ou moins grand nécessaire pour un même nombre de kilomètres. M. CLÉMENT pourtant avait insisté longuement sur l'accroissement d'activité dû à l'acide formique : « Ce qui me frappait, dit-il plein d'admiration « en parlant de la fourmi, c'est son activité extraordinaire, c'est son « énergie physique et, j'ose presque dire, son énergie morale. Rien ne la « rebute, rien ne la décourage, elle travaille sans relâche. » (1) Et plus

(1) Loc. cit., p. 50.

loin il ajoute encore : « Ce qui caractérise la fourmi, c'est moins sa force, « qualité commune à tous les insectes, que son activité inlassable. « *Nunquam defessa, semper laboro*, voilà sa devise. Être infatigable, voilà la « propriété de la fourmi et de tous les hyménoptères qui secrètent l'acide « formique en abondance. » ! (1)

D. — Vérification et critique des travaux de M. Clément et des similaires. — L'accumulation de ces divers résultats tous si nettement négatifs appelait dès lors et rendait nécessaire une *vérification rigoureuse des expériences de M. Clément et de ceux qui s'y sont ralliés*, ainsi qu'un examen détaillé des différentes causes d'erreurs qui avaient pu passer inaperçues.

1^{re} Nécessité de rapporter à une même unité de temps le maximum de travail produit avant et après l'acide formique. — Si l'on répète les expériences ergographiques de M. CLÉMENT en se plaçant dans les mêmes conditions que lui, ses résultats se confirment, du moins qualitativement sinon quantitativement : si à l'ergographe on fait accomplir à un sujet d'abord une série de périodes de travail consistant par exemple à soulever jusqu'à épuisement de sa force un poids de 5 kilogr. chaque seconde ou toutes les deux secondes en séparant ces périodes par des intervalles de repos d'une durée constante d'une minute et si l'on repète la même expérience après avoir donné au sujet de l'acide formique pendant 3 jours consécutifs, on constate bien en effet un accroissement de la quantité de travail produite et une augmentation de résistance à la fatigue; mais le travail ne devient pas, comme l'annonce M. CLÉMENT, *cinq fois plus grand* que celui produit avant l'emploi de l'acide formique : c'est à la suite d'une erreur que M. CLÉMENT nous indique cette proportion. *Avant l'acide formique*, nous dit-il, le sujet fournit un graphique comprenant *5 périodes de travail*, séparées par des repos d'une minute, et *après l'acide formique 10 périodes* au lieu de 5; *mais il ne tient pas compte du temps pendant lequel s'effectuent les deux productions de travail*: si l'on se reporte à ses tracés, on en déduit qu'avant l'acide formique ce temps est de $6' 12''$, dont $2' 12''$ de travail *effectif* total et $4'$ de repos et après l'acide formique de $17'$, dont $8'$ de travail *effectif* total et $9'$ de repos. Il est certain qu'avant l'acide formique le muscle épuisé au bout de $6' 12''$ d'expérience à l'ergographe, c'est-à-dire après un fonctionnement *effectif* de $2' 12''$, s'est restauré de nouveau, du moins partiellement, à partir du moment où on a cessé de le faire travailler et que pendant l'intervalle écoulé par exemple entre la huitième minute à partir du début de l'expérience et la 18^{me} minute, il eût pu fournir de nouvelles périodes de travail de nature évidemment à modifier les chiffres indiqués par M. CLÉMENT. Il est donc nécessaire, pour avoir une idée

(1) Ibid., p. 98.

exacte des modifications du travail musculaire pouvant se déduire de l'examen des tracés de M. CLÉMENT de *rappporter à une même unité de temps le maximum de travail produit dans les diverses conditions que l'on met en parallèle.*

Calculons, d'après les données de l'auteur, la quantité de travail fournie à la minute avant et après l'acide formique. Le nombre total des soulèvements est avant l'acide formique de 132, et après de 479; chaque élévation du poids se faisant successivement chaque seconde, la durée du travail *effectif* total est donc dans un cas de 132" (c'est-à-dire 2' 12"), dans l'autre de 479" (c'est-à-dire de 8'); si l'on calcule non pas la durée du travail *effectif* total, mais la durée du travail total en tenant compte des intervalles de repos tous de 1' séparant les périodes de travail, comme nous avons avant l'acide formique 5 périodes de travail et après l'acide formique 10 périodes, le repos total est dans un cas de 5' — 1' = 4', dans l'autre de 10' — 1' = 9' et la durée du travail total devient alors respectivement de 2' 12" + 4' = 6' 12" et de 8' + 9' = 17'. Nous devons donc partir des données suivantes :

Avant l'acide formique : l'expérience a une durée de 6' 12", pendant lesquelles le travail produit est de 21 kgm. (chiffre de M. CLÉMENT), la durée *réelle* du travail total étant de 2' 12", et celle du repos de 4';

Après l'acide formique : l'expérience a une durée de 17', pendant lesquelles le travail produit est de 106 kgm. (chiffre de M. CLÉMENT), la durée *réelle* du travail total étant de 8', et celle du repos de 9'.

Au moyen d'un calcul simple on arrive alors à trouver qu'*avant l'acide formique la production de travail par minute* est de 3 kgr. 38 si l'on prend comme chiffre de durée du travail total celui qui est obtenu en tenant compte des intervalles de repos séparant les périodes de travail, ou de 9 kgr. 54 si l'on part du chiffre donnant la durée du travail total *effectif*; *après l'acide formique* la production de travail par minute est dans les mêmes conditions de 6 kgr. 23 ou de 13 kgr. 25. L'accroissement de travail après l'acide formique se mesure donc par les rapports $\frac{6,23}{3,38} = 1,8$ ou $\frac{13,25}{9,54} = 1,3$, c'est-à-dire que en *interprétant rigoureusement et comme elles doivent l'être les données numériques obtenues par M. Clément lui-même avant et après l'emploi de l'acide formique, on est forcé de conclure que dans ses propres expériences la production de travail n'est pas cinq fois plus grande comme il le dit, mais seulement une fois et demie environ plus élevée.*

Les chiffres qu'il a recueillis au dynamomètre étaient d'ailleurs loin d'indiquer une augmentation de force allant jusqu'au quintuple puisqu'il a obtenu comme moyenne globale un accroissement n'allant que de 427 kg., chiffre normal témoin, à 483.

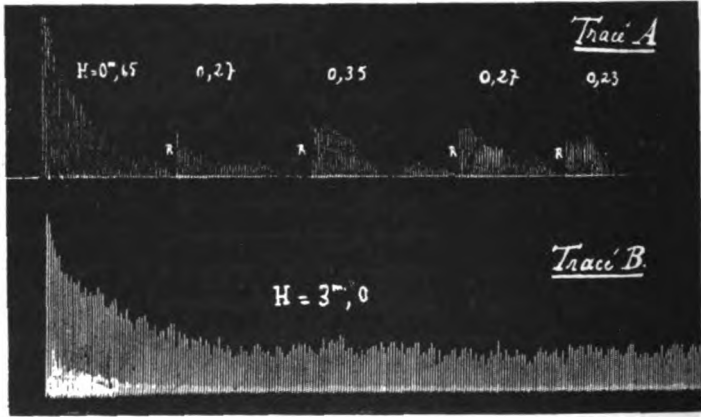
2^e Cause d'erreur due à l'entraînement. — Cette correction faite aux résultats de M. CLÉMENT, devons-nous réellement mettre sur le compte de l'acide formique l'augmentation de force constatée à l'ergographe par les auteurs ? Des expériences de contrôle deviennent ici nécessaires. Une objection qui doit venir naturellement à l'esprit est de se demander si cet accroissement de la force musculaire n'est pas simplement le résultat de l'entraînement produit à la suite de la première manipulation ergographique faite pour obtenir le tracé normal devant servir de terme de comparaison. Les graphiques pris dans ce but par les auteurs n'étaient pas fournis que je sache par des individus entraînés déjà depuis longtemps au travail ergographique. Dans de pareilles conditions, il devient impossible d'étudier l'action d'un médicament en comparant deux tracés ou deux séries de tracés pris par exemple à trois jours d'intervalle : un sujet normal, non habitué aux séances d'ergographie, fournit un premier jour des ergogrammes où les contractions sont bien moins amples et bien moins soutenues que celles qu'il donne trois jours plus tard après s'être reposé pendant les jours intermédiaires. Le gain dû à l'entraînement sera d'ailleurs d'autant plus marqué qu'on se servira de poids moyens, c'est-à-dire n'amenant pas une fatigue trop rapide : ainsi avec un poids de 3 ou 4 kgs, chez un individu de force très ordinaire, on pourra obtenir un premier jour un certain nombre de périodes de travail arrivant toutes à l'épuisement complet, alors que quelques jours plus tard ou même déjà le lendemain le même poids ne sera plus suffisant pour provoquer à un moment donné cet épuisement complet ; le sujet, après avoir atteint un certain degré de fatigue, sera devenu capable de soulever indéfiniment le poids sans aucune nouvelle augmentation appréciable de ce degré de fatigue ; les intervalles de repos intermédiaires aux contractions successives étant alors suffisants pour permettre la restauration musculaire, il aura ainsi atteint une sorte d'équilibre lui permettant d'effectuer un travail constamment soutenu (fig. 10).

J'ai pu m'assurer de ces faits par la prise de nombreux ergogrammes chez des individus placés toujours dans les mêmes conditions. L'accroissement de la production ainsi provoquée est en général au point de vue de son intensité tout à fait comparable à celui qu'indiquent les données de M. CLÉMENT convenablement interprétées ; il n'est même pas rare qu'il soit plus marqué.

Afin de se rendre compte de façon certaine si l'augmentation de force constatée à l'ergographe consécutivement à l'emploi de l'acide formique est due *uniquement* à un effet de l'entraînement, il convenait, après l'avoir produite, de supprimer chez les mêmes sujets cette médication et d'interroger de nouveau tous les 3 ou 4 jours leur puissance ergographique. Or à la suite de cette expérience, souvent répétée, et prolongée jusqu'à

Fig. 10.

Tracés pris avec l'ergographe de Mosso, montrant l'effet d'un *premier entraînement* chez un sujet non habitué au travail ergographique (grandeur naturelle). Poids 5 kg.; rythme des contractions 2".



Le tracé A est un des tracés pris le premier jour où l'individu a commencé à travailler à l'ergographe : chaque lettre R indique une minute de repos pris entre chaque période de travail; les nombres placés au-dessus du graphique de chaque période indiquent la hauteur totale (H) à laquelle a été soulevé le poids dans la période correspondante. (Ces mêmes indications s'appliquent aussi aux tracés qui suivront) :

Hauteur total de toutes les périodes	1 m. 77
Travail total effectué	8 kgm. 85
Temps	11' 4"
Travail effectué par minute	<u>0 kgm. 8</u>

Le tracé B est pris 3 jours plus tard à la même heure, le sujet n'ayant pas travaillé à l'ergographe pendant les jours intermédiaires A un moment donné, la sensation de fatigue n'augmente plus et le sujet a l'impression de pouvoir continuer son travail à l'infini. La fin du tracé marque un arrêt commandé et non spontané de la part du sujet :

Hauteur totale des soulèvements	3 m. 0
Travail effectué	15 kgm. 0
Temps	9' 20"
Travail effectué par minute.	<u>1 kgm. 61</u>

15 jours après la cessation de l'acide formique, chez des sujets la plupart de niveau intellectuel très moyen ou rudimentaire, en tout cas non avertis de l'action supposée de l'acide formique pas plus que de sa suppression, on est en droit de conclure que l'augmentation de force à l'ergographe attribuée jusqu'à présent par les auteurs à un effet de l'acide formique ne paraît être que le résultat de l'entraînement : après la suppression de l'acide formique le travail musculaire n'a aucunement diminué d'intensité, bien au contraire. (Fig. 11.)

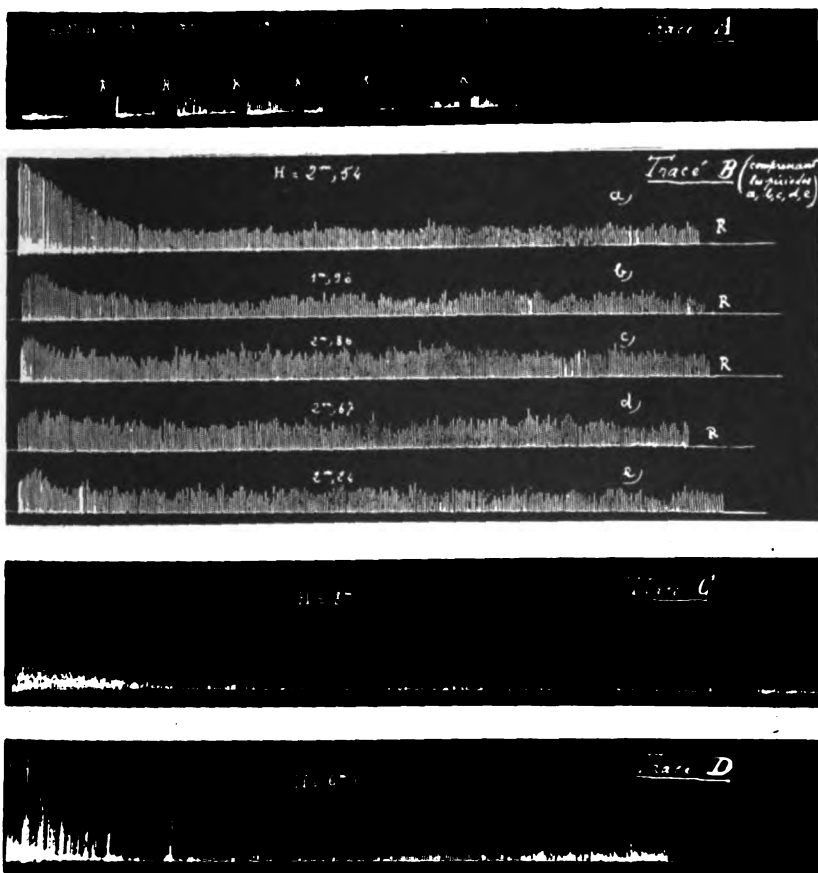


Fig. 11 (réduite par la photographie).

Ergogrammes pris avant et après administration de formiate de soude et après suppression du traitement, chez un sujet non habitué au travail ergographique.

Poids 4 kgrs, rythme 2'.

Le tracé A représente un type des tracés pris le premier jour où l'individu a commencé à travailler à l'ergographe :

Hauteur totale de toutes les périodes.	1 m. 64
Travail total effectué	6 kgm. 56
Temps	12' 38''
Travail effectué par minute	<u>0 kgm. 52</u>

A partir de ce moment, pendant trois jours, dose quotidienne de 3 grammes de formiate de soude pur, prise en deux fois, matin et soir.

Le tracé B est pris après trois jours d'usage de formiate :

Hauteur totale de toutes les périodes.	12 m. 27
Travail total effectué	49 kgm. 08
Temps	54' 17''
Travail effectué par minute.	<u>0 kgm. 9</u>

La fin du tracé de chacune de ces périodes marque un arrêt commandé et non spontané. On cesse complètement l'emploi du formiate et quatre jours plus tard on obtient le tracé C :

Hauteur totale	8 m. 0
Travail effectué	32 kgm. 0
Temps	12' 44''
Travail effectué par minute.	<u>2 kgm. 5</u>

On continue à prendre des tracés tous les quatre jours, toujours à la même heure et 12 jours plus tard, par exemple, on obtient le tracé D :

Hauteur total des soulèvements	6 m. 0
Travail effectué	24 kgm. 0
Temps	9' 57''
Travail effectué par minute.	<u>2 kgm. 41</u>

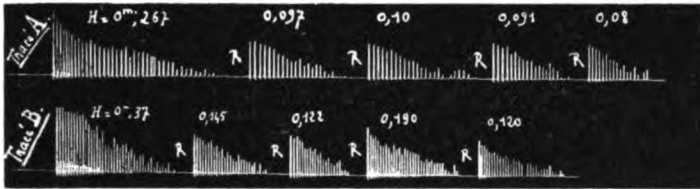
Chez certains sujets même auxquels j'avais supprimé pendant un certain temps l'acide formique, je n'ai pu constater, en le leur administrant de nouveau, aucune augmentation de la force musculaire à l'ergographe. Cette dernière expérience revient à examiner l'action de l'acide formique sur un sujet déjà assez entraîné à l'ergographe, chez lequel par conséquent le bénéfice rapide de l'accoutumance des premiers jours ne peut plus intervenir.

Il y avait encore un essai bien simple et bien démonstratif à faire pour juger de l'efficacité des formiates : après un usage de l'acide formique de quelques jours, prendre des tracés de fatigue chez un individu non habitué à l'ergographe et, après cessation de l'acide formique pendant trois ou quatre jours, recueillir de nouveaux ergogrammes pour les comparer aux précédents : or le travail fourni ainsi est plus

grand dans la seconde séance que dans la première, sans acide formique qu'avec acide formique ! (Fig. 12.)

Fig. 12.

Ergogrammes pris après administration de formiate de soude et après suppression du traitement, chez un sujet non habitué au travail ergographique. (Grandeur naturelle.)



Poids 6 kgrs, rythme 2".

Le tracé A représente un type des tracés pris le premier jour où l'individu a commencé à travailler à l'ergographe, après avoir fait usage d'une dose quotidienne de 3 grammes de formiate de soude pur :

Hauteur totale de toutes les périodes.	0 m. 635
Travail total effectué	3 kgm. 810
Temps	7' 8"
Travail effectué par minute.	<u>0 kgm. 56</u>

Le tracé B est pris trois jours plus tard, l'individu ayant cessé l'emploi du formiate depuis ces trois jours :

Hauteur totale de toutes les périodes.	0 m. 947
Travail total effectué	5 kgm. 682
Temps	6' 32"
Travail effectué par minute.	<u>0 kgm. 91</u>

Des tracés pris successivement tous les trois ou quatre jours donnent ensuite des résultats analogues. (Le rythme des tracés A et B est le même, — une contraction toutes les 2"; les inégalités sont dues à des variations accidentelles de la rotation du cylindre enregistreur.)

Toutes ces expériences ont été répétées un grand nombre de fois, en faisant varier les doses quotidiennes de formiate de soude depuis quelques milligrammes jusqu'à quatre grammes, chez les adultes soit vigoureux, soit débiles. On prenait grand soin à ce qu'elles fussent exécutées pour un même sujet dans des conditions toujours identiques et à la même heure. Les causes d'erreur, on le sait, sont nombreuses à l'ergographe : l'application de l'avant-bras dans l'appareil représente entre autres une source d'imprécisions dont on ne peut connaître la valeur et qu'il est difficile d'éliminer; de plus, malgré les précautions extrêmes qu'on peut prendre pour placer un même sujet dans des conditions toujours semblables, il est impossible d'obvier à certaines modifications des ergogrammes pouvant provenir de

causes très multiples, sur lesquelles on ne peut agir (états d'âme, etc.). Cependant, malgré les imperfections de la méthode, il est certain que si l'acide formique exerçait sur la force musculaire et la résistance à la fatigue ces effets d'une puissance si remarquable qu'on a vantés avec un enthousiasme sans bornes, son action merveilleuse, faisant fi de toutes les difficultés que la technique ergographique pouvait présenter à sa démonstration, les aurait vaincues facilement en se traduisant par des tracés d'une netteté indiscutable.

La conclusion s'impose à coup sûr : *l'acide formique, s'il a une action toni-musculaire, ne la traduit pas dans les expériences d'ergographie.* Il est étonnant que M. CLÉMENT, qui travaille déjà depuis deux ans à la question de l'acide formique, ne se soit pas préoccupé un seul instant, du moins dans ses publications, de la possibilité de l'intervention d'un entraînement pour expliquer, en partie sinon en totalité, les résultats qu'il avait cru pouvoir lire sur ses ergogrammes. Il a dû sans doute écarter pareille idée sitôt après l'avoir eue, fasciné par l'éloquence trompeuse des chiffres erronés qui servaient de conclusion à ses expériences. M. HUCHARD d'autre part a bien, il est vrai, en vérifiant les recherches de M. CLÉMENT, soupçonné l'existence possible d'un entraînement à l'ergographe susceptible de fausser les résultats, mais il éloigne rapidement cette hypothèse : après avoir constaté une augmentation de force consécutivement à l'injection de formiate de soude, « j'ai cessé, nous dit-il, le médicament « pour voir s'il n'y avait pas dans ce fait une cause d'erreur par suite de « l'accoutumance et d'une sorte d'entraînement musculaire. Cependant « dans quelques faits cités précédemment, la courbe ergographique s'est « progressivement et régulièrement abaissée pendant les cinq ou six jours « qui ont suivi la cessation du médicament. Dans les ergogrammes « concernant le Docteur FRIEDEL et moi-même, la cessation du médi- « cament a été suivie de la diminution presque graduelle de la force « musculaire, et nous avons nettement remarqué que les contractions « musculaires provoquées par l'exercice de l'ergographe étaient devenues « plus douloureuses après la cessation du médicament, fait important... « pour l'explication de son action physiologique. » (1)

3^o *Causes d'erreur dues à l'auto-suggestion.* — Les expériences de même genre, mais plus complètes et plus rigoureuses, qui viennent d'être rapportées précédemment, permettent de penser que les résultats de M. HUCHARD sont explicables sans doute par des phénomènes *d'auto-suggestion* : les sujets dont s'est servi M. HUCHARD étaient prévenus de l'action toni-musculaire attribuée à l'acide formique et suivaient en la raisonnant la marche de l'expérience à laquelle ils se soumettaient; ce

(1) Loc. cit., p. 258.

fait seul pouvait suffire, étant donnée l'idée qu'ils avaient de l'action de l'acide formique, à les amener à se laisser dominer inconsciemment par une suggestion assez impérieuse pour leur faire fournir une quantité de travail plus faible lorsqu'on leur supprimait le traitement que lorsqu'ils y étaient soumis. Cette auto-suggestion, qu'il est si nécessaire d'écarter pour pouvoir arriver à des résultats indiscutables, représente encore un facteur qui a dû intervenir dans les expériences de M. CLÉMENT : dans de multiples circonstances cependant M. CLÉMENT aurait eu lieu, à propos d'observations qu'il recueillait dans divers ordres de faits, d'envisager la possibilité d'actions par suggestion, mais il ne semble avoir attaché aucune importance à des objections de ce genre ; nous pouvons en juger facilement en prenant connaissance des courtes lignes qu'il veut bien consacrer à leur examen et qui portent comme titre « *Objections-Suggestion* ».

« Les sceptiques, il y en a toujours, ne tiennent compte ni des faits expérimentaux, ni des faits cliniques si démonstratifs qu'ils soient... Je pourrais citer des faits observés chez des animaux qui correspondent à ceux que nous avons vus chez l'homme. En voici un que je reproduis, parce qu'il a été recueilli en dehors de toute influence de ma part. C'est l'histoire d'un vieux chien, arrivé à la cachexie sénile, qui a été révivifié par l'Acide Formique. » Je cite textuellement :

« Mon chien est âgé d'environ dix-sept ans. Au mois de mars il était dans un état lamentable, ce n'était qu'un squelette de chien revêtu d'une peau, ne pouvant plus se porter, ne mangeant plus ni lait ni viande cuite.

« Il me paraissait si bien être arrivé à sa fin que je m'entendis avec le vétérinaire pour employer un moyen de lui abrégier l'existence sans le faire souffrir.

« L'opération devait se faire le lendemain.

« Dans l'intervalle, je vis une réclame sur l'Acide formique ; aussitôt j'eus la pensée de l'essayer, afin de prolonger la vie à mon pauvre Dyck, auquel je tiens. Je décommandai donc le vétérinaire et je commençai à faire prendre du formiate de soude à la dose de un gramme par jour.

« Au bout de deux jours il m'a semblé remarquer un peu plus de force, j'ai pu lui faire faire une promenade d'environ 200 mètres, à lui qui ne pouvait plus se porter sur ses pattes. En même temps il commence à manger un peu de viande cuite.

« J'ai continué pendant une vingtaine de jours, sans interruption ; son appétit est allé en augmentant et ses forces reviennent à vue d'œil. Après une interruption de quelques jours, j'ai continué le traitement en lui donnant tous les trois jours un gramme de formiate.

« Mon chien mange énormément, il a engraisé peut-être de cinq livres, le chiffre est plutôt au-dessous de la vérité.

« Après quatre mois de traitement, il est dans un état honorable et

« présentable, marchant, mangeant, gai, et paraissant comprendre ce qu'il me doit. »

« Je n'ajoute aucune réflexion, termine M. CLÉMENT, à cette observation qui est assez éloquente par elle-même. » (1)

Il est inutile de s'attarder à juger la valeur de pareils arguments, on conviendra sans autres détails que M. CLÉMENT n'est vraiment pas exigeant de se contenter de semblable éloquence.

Afin d'écartier toute suggestion possible dans les expériences réalisées à l'ergographe, on aurait pu, au lieu de prendre soin d'opérer chez des sujets non avertis de l'action de l'acide formique, utiliser non plus la contraction volontaire, mais la contraction artificielle provoquée par l'excitation électrique ou mécanique directe du médian ou du muscle : de cette façon toute influence possible de la volonté eût été éliminée. Cependant les résultats si constamment négatifs obtenus dans les conditions mentionnées plus haut permettent de poser une conclusion sans avoir recours à cette méthode.

4° *Les résultats du dynamomètre.* — Nous avons vu que M. CLÉMENT donnait, à côté de ses expériences d'ergographie, des *chiffres obtenus au dynamomètre* avant et après administration de l'acide formique.

Sans vouloir insister sur le peu de précision de l'appareil, remarquons seulement que ses essais, réalisés pour la plupart chez des *étudiants* en médecine, *sont sujets aux mêmes critiques* qui viennent d'être faites à propos de ses recherches ergographiques.

5° *De la valeur des preuves subjectives.* — *Des critiques de même ordre s'adressent encore à la deuxième catégorie de preuves* qu'il veut nous donner de l'acide formique, les *preuves subjectives*. C'est cependant ici plus que partout ailleurs qu'il était nécessaire d'essayer de faire la part de la *suggestion*. M. CLÉMENT n'a vraiment pas l'air de s'en douter, car « pour se rendre compte, dit-il, de l'activité et de la puissance de l'Acide formique, il n'est pas besoin de se servir, comme je l'ai fait, de l'ergographe de Mosso. Les effets produits sont si nets, si constants chez tout individu normal, que les *sensations subjectives* éprouvées par les sujets ont, à mon avis, une *valeur démonstrative bien supérieure à celle des plus beaux graphiques*(2). » Cette intensité même des effets subjectifs constatés à la suite de l'emploi de l'acide formique devait au contraire servir d'amorce au doute et conséquemment à des expériences de contrôle.

Cette sorte d'excitation musculaire si prompte et si marquée qui faisait suite à l'administration de l'acide formique et qui permettait au sujet d'exécuter des travaux pénibles sans éprouver de sentiment de

(1) Loc. cit., pp. 111-112.

(2) Ibid., p. 81.

fatigue était-elle réellement à imputer aux vertus de la médication? Était-ce de même à cette dernière qu'il fallait attribuer la disparition de toutes les causes habituelles de dépression, l'augmentation de résistance au froid et aux chaleurs, aux climats excessifs? Tout est encore à prouver. Jusqu'à aujourd'hui en tous cas, je n'ai pu vérifier ces assertions ni sur moi-même, ni chez les nombreux sujets intellectuels (ouvriers, soldats) auxquels j'ai fait expérimenter l'acide formique en me mettant à l'abri des causes d'erreur sur lesquelles j'ai insisté. Résultat même paradoxal, j'ai vu certains d'entre eux accuser, après l'emploi de l'acide formique aux doses indiquées par M. CLÉMENT, une *sensation de lassitude plus ou moins marquée*, un certain état de dépression donnant un tableau absolument opposé aux descriptions univoques qu'on nous présentait des vertus de cet agent. D'aucuns sont même arrivés à trouver que le formiate les « portait à dormir ! » En revanche, parmi les individus qui faisaient usage de l'acide formique après avoir été mis au courant de son action merveilleuse soit par de nombreuses réclames, soit par divers articles de la presse, bon nombre se sont félicités d'avoir eu recours au nouveau produit dont ils ne cessent de vanter les propriétés. L'un d'eux même, plein de confiance dans les vertus de l'acide formique qu'il avait vu prôner bien des fois dans les termes les plus élogieux, me demanda de l'essayer pour remédier à un état d'asthénie considérable dans lequel il se trouvait depuis près de deux ans; afin de juger dans quelle mesure je devrais accepter les effets subjectifs qu'il avait observés sur lui-même à la suite de cette médication si désirée, je commençai par lui donner sous le nom de formiate de soude un simple mélange de chlorure de sodium et de sirop d'écorces d'orange amère; persuadé qu'il faisait usage du formiate, il reconnut dès le lendemain les effets bienfaisants des quelques centimètres cubes de la potion ingérée; et dans les jours suivants il continua à me faire l'éloge de l'acide formique avec un enthousiasme de plus en plus marqué, en m'indiquant peu à peu la diminution progressive et même la disparition de son état d'asthénie. Je l'invitai alors à supprimer pour quelques temps ce traitement pseudo-formiaté et à partir de ce moment il devint convaincu que ses forces diminuaient et se sentit envahi de nouveau par sa dépression primitive; force étant de revenir à la chère médication, je lui donnai cette fois toujours dans du sirop d'écorces du formiate de soude vrai qui fit merveille tout comme son sosie. Voilà bien un exemple qui montre avec quelle prudence il convient d'accepter certaines attestations par trop séduisantes.

6° *Examen de l'action sur le tonus musculaire.* — Nous avons vu dans l'exposé fait précédemment des propriétés de l'acide formique que M. CLÉMENT attribue encore à celui-ci une *action d'exagération du tonus musculaire*. Mais ici de nouveau nous manquons de preuve : M. CLÉMENT

nous donne l'acide formique comme capable d'augmenter le tonus musculaire, en se basant sur ce fait qu'il atténuerait certains tremblements provoqués par une diminution du tonus (les tremblements pouvant, à son avis, se classer en deux groupes, ceux où le tonus est diminué et ceux où il est augmenté), et au moment de nous citer deux cas de ce genre il s'exprime en ces termes : « Voici deux exemples bien nets de cette action thérapeutique, concernant deux cas de tremblements **indéterminés** (1) ». Il y a là une contradiction évidente : si les tremblements en question sont « **indéterminés** », si ce ne sont, comme M. CLÉMENT le dit lui-même, ni des tremblements de la *paralysis agitans*, ni ceux de la sclérose en plaques, ni des tremblements séniles, si en un mot M. CLÉMENT n'est pas renseigné sur leur nature, de quel droit induit-il qu'ils sont dûs à une diminution du tonus musculaire et comment dès lors peut-il conclure du fait de leur atténuation par l'acide formique à une action renforçante du médicament sur le tonus? Loin de nous prouver l'assertion, le raisonnement est inadmissible.

Peut-on tenir compte davantage de cette phrase qu'on lit plus loin? « L'une des sensations subjectives les plus nettes éprouvées quand on fait usage de l'acide formique, c'est celle d'une augmentation du tonus musculaire, les chairs sont plus fermes, les masses musculaires sont plus dures et on ressent très bien cette fermeté des mollets dans la marche (2). » On a pu voir il y a un instant que les sensations subjectives sont fortement sujettes à caution; j'ajouterai que jamais je n'ai pu me rendre compte soit chez divers individus, soit sur soi-même d'une pareille constatation. Bien plus, différents sujets traités exclusivement par l'acide formique pour des tremblements alcooliques ou séniles, que M. CLÉMENT considère cependant comme des tremblements à hypotonie, n'ont manifesté aucune amélioration; de même chez un chien présentant des mouvements choréiformes généralisés.

Relatons enfin dans le même ordre d'idées les résultats toujours négatifs obtenus en examinant l'action du formiate de soude sur les *variations spontanées du tonus musculaire de l'œsophage* de lapin étudiées suivant une technique mentionnée et utilisée précédemment.

7° *La valeur de l'action toni-musculaire.* — L'ensemble des faits précédents nous montre combien il est illusoire de prétendre avec M. CLÉMENT qu'un sujet normal, ayant une ration alimentaire normale, exécutant un travail normal, ne ressent plus la fatigue grâce à l'acide formique et que les muscles fatigués récupèrent très vite leur énergie. Que deviennent alors les vastes déductions qui découlaient de ces faits, ces prophéties

(1) Loc. cit., p. 67.

(2) Ibid., p. 110.

brillantes et fécondes, ces rêves de haute envolée sur lesquels M. CLÉMENT avait donné libre cours à son imagination en nous promettant un avenir meilleur? Que doit-il rester de cette arme qui s'annonçait si puissante contre la fatigue et contre la paresse, de ce remède des grands fléaux de l'alcoolisme et de la tuberculose qui devait se porter garant de l'amélioration des rapports sociaux et du sort du travailleur en rendant plus clémente la loi « d'airain » qui pèse sur lui? Que penser de cette « vision » suprême qui nous faisait pressentir non seulement une vie meilleure mais plus longue en « reculant la vieillesse » au-delà des limites qu'on lui croyait inexorablement assignées?

Certaines critiques avaient, paraît-il, été déjà lancées contre la médication formique : M. CLÉMENT nous en avertit dans son « *Preamble Ad omnes* » et nous renseigne sur l'ordre d'idées qui les avaient dictées, tout différent, on s'en convaincra facilement, de celui qui a amené les miennes. On avait reproché aux formiates d'avoir pour conséquence une sorte d'épuisement du système musculaire, accusation, nous dit M. CLÉMENT, surtout colportée, c'est le mot, par un prospectus commercial répandu à profusion dans le monde médical » (1), son véritable auteur exerçant sa critique contre les idées de M. CLÉMENT « pour vanter, ajoute encore ce dernier, la supériorité d'une préparation de formiate qui avait à peine son poids de billon, mais qui se vend au poids de l'or. » Aussi M. CLÉMENT ne se laisse-t-il pas décourager, et dans une apostrophe finale il s'écrie : « Malades qui avez confiance dans l'Acide Formique, ne laissez pas « ébranler votre foi; travailleurs, ouvriers, penseurs, commerçants, qui « fléchissez sous le poids de vos labeurs, fermez l'oreille à des accusations « sans fondement et dictées, le plus souvent, par un intérêt commercial, et « puisez sans crainte dans ce produit merveilleux que la science vous « offre, la force et l'énergie dont vous avez besoin. » 2) C'est évidemment avec raison que M. CLÉMENT s'élève contre des critiques motivées par des raisons extra-scientifiques, après avoir écrit, non sans une certaine amertume : « Les bons médicaments sont, comme les hommes de bien, soumis « à la médisance et même à la calomnie. Toutes les fois qu'une médication « émerge au-dessus des autres, vous pouvez être sûr que, bientôt, s'élève- « ront des voix discordantes. Il y a, il y aura toujours des hommes qui se « lassent d'entendre appeler Aristide, le Juste. De même il y aura toujours « des hommes qui supporteront impatiemment l'éloge prolongé d'une « médication dont ils ne sont pas les promoteurs. » (3) Je peux bien espérer cependant que la lecture de ces lignes ne fera pas renaître cette phrase

(1) Loc. cit., p. 11.

(2) Ibid., p. 13.

(3) Ibid., p. 8.

dans la mémoire de M. CLÉMENT, car si j'ai été conduit à critiquer sa thèse, c'est uniquement à la suite des résultats négatifs auxquels j'arrivais dans la recherche du *mécanisme* de l'action de l'acide formique sur le système musculaire, étude où j'avais pris comme point de départ et admis comme base la réalité des propriétés remarquables attribuées à ce composé.

E. — Les théories de M. Garrigue. — J'allais oublier de compléter ce qui a été dit au début de ce travail sur les *idées que se fait M. GARRIGUE de l'action des formiates*; jusqu'à présent je n'ai rapporté de ces dernières que celles qui intéressent le plus directement l'action toni-musculaire, mais avec l'intention néanmoins d'y revenir avec plus de détails et de jeter un coup d'œil sur les théories qui lui servent de base : Car M. GARRIGUE n'aime pas qu'on l'oublie, et « peu galants » (1) ont paru à M. CLÉMENT les termes dont il s'est servi pour lui reprocher pareille omission. A diverses reprises M. GARRIGUE a demandé au monde savant « de vouloir bien écouter sa revendication de priorité » pour rappeler les effets qu'il avait déjà constatés à la suite du traitement formiaté. (2) Il a même, dans plusieurs notes auxquelles la *Société de biologie* a fait l'honneur de ses *Comptes-Rendus*, (3) donné certaines explications complémentaires qui méritent d'être examinées. Écoutons notamment comment il comprend le mode d'action des formiates : « Les formiates, nous dit-il, sont « les plus simples des sels organiques, ils peuvent être acides, basiques ou « neutres, ils s'associent ou se dissocient avec une grande facilité, ils sont « sensibles aux phénomènes extérieurs de pression, de chaleur, de lumière « à des degrés différents suivant la base qui sature l'acide; ce sont des « sels nerveux (!)... Tous ceux qui agissent sur nous se dissocient à des « températures variant entre 35 et 42 degrés.

« Ils déterminent donc dans le torrent circulatoire une décharge formique qui ajoute ses effets à ceux qu'y produisent d'une manière continue les glucoses en régression, et c'est ainsi qu'ils activent le mouvement moléculaire. (4) »

(M. GARRIGUE avait déjà écrit que les formiates agissent sur l'organisme en activant le mouvement moléculaire; il avait aussi écrit cette phrase : « Les glucoses en régressant dans le torrent circulatoire produisent par oxydation de l'acide formique qui fixe les sels dissous dans le

(1) Loc. cit., p. 48.

(2) L. GARRIGUE : *Action de l'acide formique sur l'organisme*. C. R., 28 mars 1904.

(3) *Sur l'action des formiates*. C. R., Soc. Biol., 17 juin 1905, LVIII (1), p. 996. — *De l'action des formiates et des causes qui la font varier*. Ibid., 24 juin 1905, p. 1051. — *Mécanisme de l'action des formiates*. Ibid., 1 juillet 1905, LVIII (2), p. 25.

(4) C. R. Soc. Biol., 24 juin 1905, p. 1051.

« sérum et forme des formiates ou formio-phosphates, ou formio-sulfates, « etc., dont le groupement crée les albumines ». (1)

M. GARRIGUE part donc de ce fait supposé démontré que les formiates seraient des sels extrêmement instables, se dissociant ou s'associant très facilement; une fois introduits dans l'organisme ils se dissocieraient, sans doute en donnant de l'acide formique libre et une base, et le résultat de cette dissociation étant une surproduction d'acide formique dans le torrent circulatoire, cet excès d'acide formique aurait, comme effet physiologique, le pouvoir « d'activer le mouvement moléculaire ».

Mais M. GARRIGUE commence par commettre une grave erreur : les formiates ne sont pas comme il veut bien le dire, ainsi d'ailleurs que M. CLÉMENT le répète bénévolement après lui, des sels instables, se dissociant avec une grande facilité. Les formiates neutres alcalins en particulier sont très stables : on sait qu'ils fondent à des températures élevées, vers 150 ou 200°, et qu'ils ne se décomposent qu'au rouge sombre; le formiate de chaux lui-même, s'obtient à l'état cristallisé par concentration à chaud de ses solutions et ne présente qu'une trace de décomposition par l'eau vers 175°; M. GARRIGUE nous le présente pourtant comme particulièrement fragile. « Versons, nous dit le chimiste, de l'acide formique dans un lait de chaux, la température du mélange s'élève, le lait de chaux devient de plus en plus limpide. Si les proportions de chaux et d'acide formique sont justes, le tout se transforme en une solution d'une parfaite limpidité, ne rougissant ni ne bleuissant le papier de tournesol : c'est du formiate de chaux neutre.

« Mettons une quantité égale de cette solution dans deux flacons semblables, l'un ouvert, l'autre hermétiquement clos; dans les deux un thermomètre et le tout au bain-marie. Chauffons doucement. Lorsque la solution de formiate arrive à 36°, celle qui est dans le flacon ouvert commence à dégager des vapeurs, et des flocons neigeux se forment, qui se dissolvent presque aussitôt. Dans le flacon bouché, rien ne bouge, le thermomètre monte toujours, et c'est seulement à 42° que la solution de ce flacon se trouble comme celle du premier.

« Ainsi donc, sous une pression indéterminée encore, mais plus grande que la pression atmosphérique, cette solution de formiate de chaux a pu supporter 6° de plus que la première, sans se transformer. Et de quelle température à quelle température? De 36° à 42°. Exactement les variations de température des êtres à sang chaud.

« Si nous continuons à chauffer ces solutions, elles vont brunir peu à peu, au fur et à mesure que se dégagera l'acide formique, et, cependant, rien ne se précipite. Il se forme un sel de chaux nouveau, produit de la

(1) C. R. Soc. Biol.

condensation des atomes de chaux tenus groupés par un moins grand nombre de molécules d'acide formique. Ce nouveau formiate est foncé, assez noir. La solution a tout à fait l'aspect et l'odeur des urines fébriles. (1) »

Très bien ! La citation qu'on pourrait prolonger encore sur le même ton suffit amplement à nous convaincre de la fragilité du formiate de chaux, un formiate « nerveux », entre tous sans doute ! Où M. GARRIGUE a-t-il pu voir ce qu'il décrit et avec quel formiate de chaux ? Qu'il me suffise de dire qu'une solution de formiate de calcium pur ne permet d'observer en la chauffant progressivement aucune des métamorphoses annoncées par l'auteur.

Le point de départ des théories de M. GARRIGUE étant faux, on peut prévoir ce que vaudront les déductions qu'il en tire ; il est donc inutile d'entrer dans de longs développements pour les réfuter une à une. Je me permettrai seulement de relever quelques-unes de ses erreurs fondamentales autant que grossières. Il est de notion classique de savoir que l'organisme animal n'est pas capable de créer l'albumine de toutes pièces et que la synthèse de cette molécule complexe est l'apanage des végétaux ; M. GARRIGUE, qui ne doit cependant pas ignorer ces faits élémentaires, a l'air de n'en pas tenir compte, puisqu'il ne doute pas que chez les animaux l'acide formique du torrent circulatoire fixe les sels du sérum pour former des formiates ou formio-phosphates, formio-sulfate, etc., dont le groupement crée les albumines. Évidemment chez les végétaux la formation des composés acides paraît accompagner nécessairement celle des corps amidés et protéiques, et l'acide formique en particulier doit jouer à ce point de vue un rôle important, étant donnée sa parenté d'un côté avec l'aldéhyde formique et d'autre part avec l'acide cyanhydrique (nitrile formique) ; mais conclure qu'il puisse en être de même dans le monde animal est jusqu'à aujourd'hui une hardiesse en désaccord avec tous les faits connus.

Un spécimen intéressant du genre de raisonnements de M. GARRIGUE se trouve encore dans l'*explication des effets différents que produiraient les formiates selon la dose à laquelle ils sont employés*.

Avec beaucoup d'insistance l'auteur nous avertit que le maximum d'effets utiles s'obtient avec des doses minimales de formiates et qu'au contraire des doses quotidiennes de plusieurs grammes sont plutôt nuisibles. Pour expliquer l'action favorable de quelques milligrammes de formiate par jour, il s'exprime en ces termes : « La décharge formique n'aura pas besoin d'être bien forte pour avoir sa répercussion sur tout l'organisme, parce que le corps est un vase clos emprisonnant l'albumine.

(1) *Maladies microbiennes, etc.*, pp. 6-7.

qui est un liquide élastique dont tous les éléments sont en équilibre constant les uns par rapport aux autres; le moindre ébranlement produit sur un point de la masse sanguine retentit immédiatement sur l'ensemble. L'action des formiates se porte donc sur le sang et par son intermédiaire sur tous les organes et toutes les fonctions. (1) »

Inutile de faire remarquer que M. GARRIGUE n'explique rien avec son « *vase clos* » et son « *albumine liquide élastique* ».

Quant aux modifications importantes qui surviendraient dans l'organisme sous l'influence des doses infinitésimales d'acide formique, l'élévation de la tension artérielle, l'accélération des mouvements du cœur et de la respiration, la multiplication des éléments figurés du sang qui en même temps changerait d'aspect pour devenir « rutilant, plus fibrineux », elles sont, le contraire nous eût étonné, parfaitement illusoire. Nous avons vu au début de ce mémoire sur quelle observation bizarre M. GARRIGUE s'était appuyé par exemple pour admettre l'augmentation de fibrine du sang (disparition de varices superficielles!); il a dû sans doute conclure à l'augmentation des éléments figurés du sang et à l'existence des autres effets qu'il signale en se basant sur des constatations d'une valeur analogue, car on ne peut les observer directement par les moyens habituels.

Effectivement on ne comprendrait guère d'autre part comment des doses aussi minimes que celles qu'il préconise pourraient avoir des effets aussi sensibles sur l'organisme si l'on songe que celui-ci contient au total des quantités assez notables d'acide formique dans divers organes et que même il en élimine normalement. Mais il n'est pas étonnant que M. GARRIGUE ait été amené à croire à leur efficacité, vu l'idée qu'il se fait du sort des formiates dans l'organisme; pour lui « les sels formiques se fixent dans l'organisme, aussi leurs effets non seulement s'accumulent, mais même se multiplient à l'infini! (2) » Il nous cite seulement le fait, sans nous indiquer sur quelle constatation il l'établit ou de quelle source il l'extrait. Malheureusement une fois de plus son affirmation est contraire à toutes les constatations scientifiques; j'aurai l'occasion de revenir autre part sur cette question. M. GARRIGUE paraît pressentir que ses indications pourraient ne pas être vérifiées en maintes circonstances, aussi juge-t-il utile de nous donner l'illusion qu'il les précise en nous apprenant que les effets de doses faibles de formiates « varient considérablement (3) » selon les milieux, en particulier suivant la température extérieure, l'altitude, l'état hygrométrique de l'air et peuvent même arriver à être complètement opposés aux effets habituels. C'est une façon de ne pas trop se compromettre.

(1) C. R., Soc. Biol., 24 juin 1905, p. 1051.

(2) *Maladies microbiennes, etc.*, p. 197.

(3) C. R. Soc. Biol., 24 juin 1905, p. 1052.

Quant aux fortes doses de formiate (0 gr. 10 par exemp.) leur action serait toute différente, et sous leur influence nous dit M. GARRIGUE, « après très peu de jours, quelquefois après très peu d'heures, la tension artérielle baisse, etc., le sang perd de sa plasticité, les globules blancs et rouges diminuent, les tissus se décolorent... (1) »

Et voici la nouvelle explication fournie à ce sujet : « La densité de l'albumine de chacun de nous correspond toujours avec notre tension artérielle; celle-ci est réglée par le rein qui est une soupape de sûreté.

« Or si nous activons violemment le mouvement moléculaire par de fortes doses de formiate, nous augmentons rapidement la densité de l'albumine (ce qui est facile à constater) sans cependant augmenter l'énergie de la soupape rénale.

« Les éléments de l'albumine qui ne peuvent rester groupés que sous une pression correspondant à leur nombre, se dissocient et s'éliminent sous forme de phosphate, sulfate, etc.,... que l'on retrouve dans les urines : nous usons l'organisme...

« ... La dose de formiate la plus utile est celle qui va donner à la machine vivante la tension la plus voisine du maximum que peut supporter la soupape rénale. Tout ce qui sera au-dessus sera nuisible, puisque ce sera une usure sans profit, le rein laissant passer les éléments dissociés de l'albumine supercondensée (2). »

La simple lecture suffit pour juger des *principes de physiologie fantaisiste* sur lesquels raisonne M. GARRIGUE, la critique deviendrait ici trop facile.

Avant de finir, un aperçu encore sur l'origine, l'importance biologique et l'avenir des formiates, toujours d'après M. GARRIGUE. Ce ne sera pas inutile pour bien se persuader ce que valent ses conclusions. L'acide formique pour lui est le premier composé ternaire sorti du chaos des éléments, résultat d'une première association du carbone, de l'oxygène et de l'hydrogène. Aussi « l'étude des sels formiques est une révélation : c'est la vie entière qui se dévoile... (3) »

« La vie, résultat de mutations incessantes, ne pouvait se manifester que par des agglomérations atomiques essentiellement instables et sensibles aux phénomènes extérieurs dont elles sont des conséquences.

« Il n'en existe pas remplissant mieux ces conditions que les formiates (4). »

En se basant sur la prétendue facilité avec laquelle ils s'associent et se dissocient, en s'appuyant aussi sur les phénomènes de polymérisation produits avec l'aldéhyde formique dans la plante, il conclut que les sels

(1) C. R. Soc. Biol., 24 juin 1905, p. 1051.

(2) C. R. Soc. Biol., 1 juillet 1905, pp. 25-26.

(3) *Maladies microbiennes*, etc., p. 5.

(4) *Ibid.*, p. 6.

formiques peuvent « s'accrocher par leur radical CH_2O_2 (1) » et que grâce à ces sels « *crochus* (2) » (autant que « nerveux »), ces groupements moléculaires eux-mêmes peuvent « se souder entre eux, le bout acide de l'un fixant le bout basique du suivant et former ainsi des corps ininterrompus tels que l'albumine..., les condensations... peuvent donner lieu ainsi à des composés très compliqués... De là à dire que le monde vivant tout entier n'est qu'un composé de formiates, il n'y avait qu'un pas (3). » M. GARRIGUE ajoute encore autre part à ce propos : « le radical formique... servira de *crampon*. Pour qu'un groupement moléculaire quelconque entrant dans l'organisme puisse être utilisé, s'y fixer, il faut qu'il ait le *crochet* formique, sans quoi il sera rejeté de suite (4) ». Et il éprouve le besoin de fournir des preuves :

« Pour acquérir la certitude que ces conceptions étaient vraies, il fallait saisir les deux échelons extrêmes de la série ; il fallait, avec de l'acide formique faire des peptones et de la fibrine.

« Prenons du serum de bœuf fortement défibriné au centrifugeur, très fluide ; ajoutons de l'acide formique, et presque instantanément ce sérum se transforme en un caillot très fibrineux. La même opération faite sur de la fibrine humide encore, la gonfle rapidement, la transformant en un corps transparent, ovoïde, granuleux, ayant toute l'apparence du protoplasma.

« Si dans un récipient, on met de la viande crue râpée avec de l'acide formique, on obtient à 40° la digestion d'une partie de cette viande et quelques véritables peptones.

« On acquiert ainsi la certitude que les peptones, premier échelon de la série ascendante des albuminoïdes, sont des composés formiques ainsi que la fibrine, degré plus élevé. On ne peut douter alors que tous les intermédiaires ne soient des composés similaires. (5) »

Nous n'en doutons pas!... Mais abstenons-nous de commentaire, ici la courtoisie impose le silence.

Cédant à un purit irrésistible, nous relevons encore quelques lignes de début d'un chapitre intitulé : « *Mécanisme physico-chimique de la vie. Évolution des albumines.* » La critique restera encore silencieuse. « Partons des peptones, sels formiques, résultat du dédoublement de l'albumine adulte par le suc gastrique, dont l'élément essentiel est l'acide formique. Ces peptones, formiates d'une base que nous appellerons albumen, sont absorbées par les villosités de l'intestin. Arrivées dans les ganglions mésen-

(1) *Maladies microbiennes*, etc., p. 10.

(2) *Ibid.*, p. 11.

(3) *Ibid.*, pp. 10-13.

(4) *Ibid.*, p. 127.

(5) *Ibid.*, pp. 15-16.

tériques, elles sont transformées en formiates doubles d'albumen et d'un sel de fer, ou de chaux ou de soude, ou de potasse, chaque ganglion ayant sa spécificité et produisant un formiate spécial. Elles sortent des ganglions sous forme de formiate double d'albumen et de chaux acide par exemple, soudé à un formiate double d'albumen et de chaux basique. Ce sera une molécule d'albumine calcique... (1)

Si cette histoire vous amuse..., vous pouvez la suivre en vous reportant à la source originale.

En tout cas, comme déduction pratique, M. GARRIGUE arrive à donner avec les formiates un moyen curatif de la tuberculose et du cancer et fort utile aussi dans le traitement de la syphilis. Il rapporte même de séduisantes observations à cet égard. Auraient-elles été recueillies avec la même rigueur qui lui est familière dans l'établissement de ses conclusions? Notre crédulité, soumise à de rudes épreuves, hésite maintenant quelque peu à se donner d'emblée tout entière. Détail curieux en tout cas, et dont il y aurait peut-être lieu de tenir compte, M. GARRIGUE nous dit quelque part qu' « il faut joindre au traitement par les formiates, comme une conséquence forcée, les phosphates bi-calciques donnés à la dose de 20 centigrammes par repas, et les sels de fer sous forme de sous-carbonate de fer à la même dose; ou ce qui serait mieux... de formiate acide de peroxyde de fer... » (2) Et plus loin que « les sels de fer, dans les maladies chroniques surtout, sont de toute première importance. » (3) A la suite d'un en-tête conçu en ces termes « *Résumé pratique du Traitement des maladies chroniques. — Tuberculose. — Cancer (pour un adulte)* » nous lisons encore : formiate de chaux, sous-carbonate de fer, usage d'un mélange de phosphate de soude, de potasse, de magnésie, de bi-phosphate de chaux dans du sirop de sucre et des indications spéciales pour l'alimentation et l'hygiène; il y a donc bien autre chose que du formiate. Remarquons de plus que le formiate employé est le formiate de chaux et que si M. GARRIGUE nous présente les formiates comme « le meilleur remède », « le remède par excellence » de l'hémoptysie en nous donnant pour raison de leur action « qu'ils augmentent rapidement la fibrine du sang », (4) rien ne permet de rapporter la dite action au radical formique, tous les sels de chaux ayant comme résultat d'augmenter remarquablement la coagulabilité des liquides de l'organisme.

Malgré tout M. GARRIGUE est plein de confiance en lui-même et

(1) *Maladies microbiennes, etc.*, p. 18.

(2) *Ibid.*, p. 201.

(3) *Ibid.*, p. 202.

(4) *Ibid.*, p. 213.

termine sans l'ombre d'un doute en semant à son gré les phrases les plus encourageantes :

« L'étude des sels formiques va ouvrir un large champ de travail à l'intelligence humaine... » (1)

« Je ne doute pas un seul instant que l'application des composés formiques aux maladies humaines et animales, de mieux en mieux appliquée, ne verse sur le monde un torrent de lumière et de vie. (2)

« Les lois naturelles qui m'ont conduit à ce traitement étant réelles, l'action des formiates absolue dans ses effets, certaine dans ses résultats, je considérerais comme un crime de garder plus longtemps pour moi seul, sous prétexte de statistique, les moyens sûrs de guérir l'humanité qui souffre et attend. » (3)

Conclusions riches d'espérances et de promesses, pourvu qu'on ignore sur quelles bases elles s'étaient !

Ces derniers détails sur les idées de M. GARRIGUE pourraient sembler à première vue s'écarter de la discussion de l'action toni-musculaire de l'acide formique. En réalité, il était utile d'en avoir une connaissance exacte, M. GARRIGUE ayant en diverses occasions attiré assez bruyamment l'attention du monde médical sur les effets thérapeutiques de l'acide formique qu'il fait porter « sur tous les organes et sur toutes les fonctions » ; afin d'être complet et de pouvoir juger suivant quelle logique M. GARRIGUE arrivait à ses conclusions, il devenait alors nécessaire de suivre ses raisonnements dès leur origine.

Que penser en somme de l'action toni-musculaire de l'acide formique ? Les multiples expériences et observations relatées au cours de ce chapitre permettent de conclure qu'une telle action n'a pas été scientifiquement démontrée jusqu'à aujourd'hui et ne se démontre pas davantage par les différents moyens d'investigation dont nous avons pu faire usage. Chez l'homme normal, on ne peut prétendre qu'elle existe, et cependant nous savons que c'est avant tout chez lui que M. CLÉMENT l'a signalée.

Les résultats ne sont pas plus positifs si l'on applique la médication formique au traitement de certains états morbides où l'asthénie prédomine ; les opinions que j'ai pu recueillir de divers praticiens des plus éminents sont unanimes à ce sujet, et l'on est revenu bien vite aujourd'hui de l'enthousiasme superficiel et de l'accueil irraisonné qui avaient rénové cette ancienne thérapeutique à la résurrection de laquelle de nombreux industriels n'avaient qu'à se féliciter d'applaudir bruyamment. Si l'alcool, selon l'expression de M. CLÉMENT, a menti à ses promesses, la clinique

(1) *Maladies microbiennes*, etc., p. 278.

(2) *Ibid.*, p. 279.

(3) *Ibid.*, p. 282.

comme l'hygiène, sont en droit aujourd'hui d'en dire de même de l'acide formique; celui-ci en tout cas n'a rien qui lui permette de pouvoir prétendre à se substituer au premier, car s'il n'en a pas les dangers, il n'a pas non plus les propriétés dynamogéniques dont on peut bénéficier par un usage mesuré de l'alcool. S'exposerait-on alors à être taxé à juste titre d'exagération si, pour juger l'acide formique considéré *au point de vue toni-musculaire*, on se servait de termes aussi peu encourageants que ceux de la vieille formule employée par BEAUMÉ en 1877 pour apprécier la valeur d'une préparation d'huile de fourmis restée longtemps en vogue, « ses vertus sont illusoires, cette huile n'ayant pas la vertu de l'huile d'olives » ?

Résumé.

Ce travail est une étude critico-expérimentale de l'action physiologique de l'acide formique et des formiates et s'occupe corrélativement de certains points nouveaux ou peu connus de la physiologie de l'aldéhyde formique.

Il insiste particulièrement sur la question actuellement mal connue des transformations de l'acide formique dans l'organisme et de son élimination et présente, en se basant sur de nombreux documents expérimentaux, une discussion très serrée de l'action toni-musculaire attribuée ces derniers temps à l'acide formique et aux formiates : le cachet d'actualité de cette dernière étude et l'importance possible de ses conséquences pratiques justifient la part prépondérante qu'elle occupe dans ce mémoire.

Après un rapide historique sur les propriétés thérapeutiques des fourmis et de l'acide formique à travers les âges, commence l'exposé des recherches expérimentales; les conclusions peuvent être résumées comme il suit :

1^o Action toxique. — La dose toxique de formiate de soude est pour le chien de 3 grammes par kilogramme en injection intra-veineuse et de 4 gr. par la voie digestive. Chez le lapin, la toxicité est encore moindre.

Le formiate de potasse est un peu plus toxique que le formiate de soude.

Les chiffres précédents montrent qu'on peut sans crainte essayer l'acide formique chez l'homme.

Quelques lignes rappellent les travaux déjà effectués sur la toxicité de l'aldéhyde formique.

2^o Transformations dans l'organisme et élimination. — Pour RABUTEAU, l'acide formique est brûlé dans l'économie et s'élimine dans l'urine à l'état de bicarbonates; pour SCHOTTEN, GRÉHANT et QUINQUAUD, HUCHARD

et RIVIÈRE, il passe au contraire en majeure part dans l'urine sans subir d'oxydation.

Le présent mémoire montre que les formiates sont *en partie éliminés en nature et en partie transformés*. Cette transformation se fait dans les divers organes et en particulier dans le *foie*, elle consiste alors en une *oxydation*; de plus, si les formiates sont ingérés au lieu d'être injectés dans le sang, *ils se dédoublent partiellement dans le tube digestif sous l'influence de l'activité microbienne* et les produits de dédoublement sont le gaz carbonique et l'hydrogène.

Ces conclusions sont basées sur l'augmentation du taux des carbonates de l'urine après l'administration de formiates, sur les valeurs du coefficient d'élimination des formiates en nature (coefficient moins élevé à la suite de l'injection stomacale qu'à la suite de l'injection intra-veineuse), sur l'action de macérations de foie, d'autres organes et de sang sur des solutions de formiates, etc.; enfin le dédoublement de l'acide formique sous l'influence des microbes du tube digestif est mis en évidence par des expériences directes.

De *nouveaux procédés de dosage* de l'acide formique dans les divers milieux organiques ont été employés dans ces recherches et sont exposés en détail.

3^o Données sur l'*action antiseptique* de l'acide formique et des formiates.

4^o *Action de l'acide formique et des formiates sur les diastases.*

5^o *Action sur les phénomènes digestifs.* — L'acide formique a sur le chimisme gastrique et les sécrétions digestives l'action des acides en général; à cet effet s'ajoute encore son action particulièrement antiseptique. Comme les autres acides, il est un excitant du péristaltisme et est capable de provoquer une leucocytose passagère par excitation des follicules clos.

Les formiates à petites doses n'ont pas d'action appréciable sur ces divers phénomènes; à très fortes doses ils augmentent les sécrétions et les mouvements de l'intestin.

L'aldéhyde formique excite les sécrétions digestives; son effet sur les sécrétions pancréatique et biliaire est particulièrement intense. Mais elle a une action retardante très nette sur les phénomènes chimiques de la digestion.

6^o *Absorption et action sur l'absorption des aliments.* — L'acide formique et l'aldéhyde favorisent l'absorption des solutions de peptone.

7^o *Action sur le milieu intérieur.* — Les injections de formiates provoquent parfois une légère hyperglobulie.

L'alcalinité du sang diminue sous l'influence des injections d'acide formique en nature et augmente au contraire sous l'influence des formiates.

L'acide formique et les formiates en solution suffisamment concentrée retardent ou empêchent la coagulation du sang — action spéciale du formiate de *calcium*.

Les formiates ont encore sur le sang une action méthémoglobinisante.

L'aldéhyde formique augmente la coagulabilité du sang. Elle laque les globules et peut donner naissance aussi à la méthémoglobine.

8° *Action sur la circulation.* — Opinions de KOWACS, d'ARLOING.

Opinions fantaisistes de MM. GARRIGUE et CLÉMENT.

Les formiates n'ont pas d'action tonique sur le cœur.

L'acide formique injecté en nature dans les veines peut produire momentanément un effet vaso-constricteur avec élévation de pression, probablement à la suite d'un réflexe cardio-vasculaire dû à l'excitation de l'endothélium des parois veineuses.

Les déterminations diuriques de la tension artérielle ne permettent pas de conclure à une action de l'acide formique ou des formiates dans un sens ou dans l'autre.

Expérimentalement, chez les animaux, en injectant dans diverses conditions des solutions de formiates aux doses comprises dans les limites de celles qui sont utilisées chez l'homme, on n'obtient pas de modification appréciable de la pression sanguine. Si on dépasse de beaucoup ces doses, on obtient un effet hypotenseur.

Le *formiate de soude* provoque chez l'animal la *vaso-dilatation du du cerveau, du foie et du rein* (cette dernière étant sans doute en rapport avec son action diurétique) et la vaso-constriction des membres.

La *formaldéhyde* suivant les doses accélère ou ralentit le cœur, augmente ou diminue la pression artérielle. Elle *exerce sur le rein, et de façon spécifique, une vaso-constriction extraordinairement intense, suivie bientôt par une vaso-dilatation* progressive d'une intensité particulière et de nature paralytique. Le foie et le cerveau subissent des variations de volume de sens inverse.

9° *Action sur la respiration.* — L'action de l'acide formique sur les mouvements respiratoires indiquée par M. CLÉMENT ne se vérifie pas. Seule, l'injection intra-veineuse d'acide formique produit une augmentation de fréquence des mouvements respiratoires, cette modification étant due d'ailleurs à la diminution d'alcalinité du sang et reproduite identiquement avec des injections d'un acide quelconque.

Les réflexes respiratoires ne sont pas modifiés.

10° *Action sur la nutrition.* — Les formiates et l'aldéhyde formique *augmentent l'activité des processus de désassimilation* (augmentation de l'urée, du rapport azoturique, des phosphates, des sulfates).

11° *Action sur la sécrétion urinaire.* — Les formiates ont un effet diurétique (HUCHARD). Celui-ci est d'origine rénale.

12° *Action sur la peau* (connue).

13° *Action sur les phénomènes de thermogénèse.* — Des doses assez élevées d'acide formique peuvent augmenter la température.

14° *L'acide formique a-t-il une action toni-musculaire?* Les travaux de KOWACS, de M. GARRIGUE et surtout de M. CLÉMENT vantent les effets toni-musculaires de l'acide formique. Ce dernier s'appuie sur des preuves subjectives et sur des preuves objectives : à la suite d'administration d'acide formique, la sensation de fatigue disparaîtrait et l'individu fournirait à l'ergographe un *travail cinq fois plus grand qu'avant l'acide formique*. La même action se manifesterait non seulement sur tous les *muscles striés*, mais encore sur les *muscles lisses* et sur le *myocarde*. Il pourrait en résulter, suivant les cas, une *action hypo- ou hypertensive sur la pression artérielle*. La contractilité de la vessie, de l'intestin, etc., le *tonus musculaire* lui-même, seraient fortement exagérés. De haute envolée sont les *déductions thérapeutiques et sociales* que tire M. CLÉMENT de ces résultats : par l'acide formique il espère supprimer la paresse et la fatigue dans tous les milieux où le travail s'impose; du même coup l'alcoolisme et la tuberculose seront détrônés et l'humanité se verra meilleure et plus forte.

M. HUCHARD confirme partiellement les travaux de M. CLÉMENT, mais sans être cependant aussi enthousiaste.

Le présent mémoire montre que ces assertions sont pour la plupart erronées. Des recherches expérimentales très précises prouvent que les *formiates n'ont pas d'action toni-musculaire sur les fibres lisses ni sur le cœur*.

D'autre part, la recherche du *mode d'action* de l'acide formique sur les *muscles striés* ne permettant de mettre en évidence ni une action *périphérique* de l'acide formique sur la *fibres nerveuse* ou la *fibres musculaire* ni une action sur la *moelle* ou le *cerveau*, pas plus d'ailleurs qu'une action toni-musculaire chez l'animal placé dans des conditions absolument physiologiques, une vérification et une critique des travaux de M. CLÉMENT et des similaires s'imposaient.

Or, tout d'abord, en interprétant rigoureusement et comme elles doivent l'être les données numériques obtenues à l'ergographe par M. CLÉMENT lui-même avant et après l'emploi de l'acide formique, on est forcé de conclure que dans ses propres expériences la production de travail n'est pas cinq fois plus grande comme il le dit, mais seulement une fois et demie environ plus élevée.

De plus, diverses expériences démontrent nettement que cette augmentation de force constatée à l'ergographe n'est pas attribuable à un effet de l'acide formique, mais n'est que le résultat de l'*entraînement*.

Les conclusions erronées des auteurs s'expliquent encore par des phénomènes d'*auto-suggestion* dont l'importance est prouvée par certaines observations typiques.

Enfin des méthodes précises ne montrent *aucune influence de l'acide formique sur le tonus musculaire.*

Le mémoire se termine par un examen des *théories de M. GARRIGUE* sur l'action des formiates; il devient ici impossible de les résumer, toutes leurs assertions fantaisistes sont à passer au crible à la lecture des citations originales!

Über die therapeutische Wirkung des Nierenextractes bei chronischer Nephritis

VON

PROF. D^r EM. FORMÁNEK

D^r RUDOLF EISELT

Die Litteratur über die Wirkung des Nierenextractes bei chron. Nephritis ist sehr spärlich. Zwei Ansichten sind da vertreten. Einige Autoren schildern die kurative Wirkung als sehr günstig, andere warnen dagegen vor dieser Behandlung. Im ganzen fehlen in der Litteratur alle Massangaben und es werden bloss einige Fälle kasuistisch bearbeitet.

Die diesbezüglichen Publicationen folgen hier in chronologischer Ordnung.

FEISSIER und FRÄNKEL (2) injicierten bei zwei Kranken Schafnierenextract mit Glycerin (4 cm³ pro die) und constatirten, dass sich der toxische Coëfficient des ausgeschiedenen Harns von 0,205 auf 252 erhöhte, die Diurese und die Ausscheidung der Phosphate stieg, das Allgemeinbefinden sich gebessert hat.

SCHIPEROWITSCH (3) fand bei Darreichung von frischen Nieren oder Nierenextract bei Gesunden eine leichte Vermehrung der Diurese und eine vorübergehende Vermehrung der Chlor-Ausscheidung. Bei 55 Nephritikern, welche mit frischen Nieren oder Nieren-Extract bei Fleischdiät behandelt wurden, stieg die Diurese, die Albuminurie verschwand oder verminderte sich auffallend. Die Nephrotherapie vermag nach SCHIPEROWITSCH selbst urämische Erscheinungen zu beseitigen.

Die Wirkung der Nierensubstanz besteht wahrscheinlich darin, dass irgend ein Stoff einverleibt wird, welcher die sich bildenden Gifte im Organismus paralyisirt, da die kranke Niere diesen Stoff entweder gar nicht oder nur in geringen Grade producirt.

(1) Vorgelegt der böhm. Kaiser Franz Josef's Akademie.

(2) Bulletin médical, 1894.

(3) SCHIPEROWITSCH : Therap. Wochenschrift, 1895.

W. DONOVAN (1) wurde zu einem jungen Mann gerufen, der seit 10 Monaten an Nephritis nach Erkältung krank war. Der Kranke war hydropisch, der Harn spärlich mit reichlichem Eiweiss. Bei Darreichung von Nitroglycerin besserte sich der Zustand. DONOVAN liess bei JOHN RICHARDSON & Co. in Leicester von frischen Nieren Tabletten bereiten, und gab dem Kranken täglich 3 mal 5 Gram mit Zusatz von Mixtura Nitroglycerini. Nach dieser Behandlung verlor sich der Hydrops und die Albuminurie verschwand gänzlich. DONOVAN empfiehlt die weiteren Beobachtungen in dieser Therapie.

MAIRET und BOSE (2) dagegen konnten mit Glycerin-Nierenextract (2 Löffel täglich) keinen Erfolg erzielen.

CONCETTI (3) hatte günstige Erfolge bei subcutaner Injection von Nierenextract, und auch bei innerlicher Darreichung von grösseren Gaben gepulverter Nierensubstanz bei akuten Nephritiden bei Kindern. Die Diurese stieg, die Albuminurie wurde geringer. Der Gesamtzustand besserte sich. Bei chronischen Nephritiden fand er keine Erhöhung der Diurese.

MORI (4) fand die Nierenpräparate in kleinen Dosen unwirksam, in grossen Dosen schädlich.

BOZZOLA (citiert nach LAYRAL) referirte im Congress zu Turin über Opothérapie, dass nach Injectionen von Nierenextract bei Nephritis die Diurese sich vermehrte und die Albuminurie verminderte.

LAYRAL (5), in Saint-Etienne, behandelte einen 35 jähr. Alkoholiker. Vor der Behandlung war die Urinmenge 1300 cm³. mit 19 gr. Harnstoff und 15 gr. Albumin in 24 Stunden. Um die Maleolen leichtes Oedem, galoppierender Herzrhythmus. Nach der 3 Injection wurde die Diurese geringer, die Ödeme grösser, es herrschte Athmungsoppression. Nach der 5 Injection stellten sich ein : Anurie, Lungenödem, Tachycardie (160 Pulse), Arythmie, Delirium und Erbrechen. Trotz Aussetzen der Medication starb der Kranke nach 3 Tagen bei vollständiger Anurie. Weder Coffeininjectionen, kalte Bäder und Waschungen, Diuretin, noch Aderlass konnten die Anurie beseitigen.

Dr CENAS erlebte einen ähnlichen Fall bei einem Nephritiker mit leichten Uraemie, nach der 5. Injection trat Dyspnoe, Haematurie und schliesslich Anurie ein.

LAYRAL meint, wenn auch einige Erfolge vorkommen, wäre die

(1) W. DONOVAN : *The Treatment of chronic albuminurie by Kidney Extract.* British medical Journal, 1895, I.

(2) La médec. moderne, 1896.

(3) Bollet. della R. Acad. medic. di Roma. A. XXIV, 1897/98, Fasc. I.

(4) La clin. medicale ital. 1898.

(5) Loire médicale, 1898.

Frage erlaubt, ob es rationell ist in einen kranken Organismus, dessen Nierenfunktion alterirt ist, eine chemisch wenig bekannte Substanz einzuführen?

DieULAFOY (1) hatte Erfolge bei Urämie mit Nierenpräparaten.

GILBERT (2) und CARNOT vermuthen, dass dem Nierenextract eine Coagulationskraft und günstiger Einfluss auf Haemorrhagien Brightischer Natur zukomme.

J. RENAUT (3) hatte günstige Erfolge bei Behandlung der Nephritiker mit Nierenextract.

AVALLANI (4) erwartet Erfolge bei Darreichung von einem durch Maceration frischer Schweinsnieren gewonnenen Extrakt bei acuten Fällen mit Hydrops, schwere mit Urämie kombinierte Fälle ausgenommen.

Unsere Versuche begannen im October 1905.

Wir entschlossen uns den Nierenextract per os darzureichen, um den Unannehmlichkeiten der Bereitung von sterilem Nierenextract und den Gefahren der Injection zu entgehen. Namentlich die Arbeit von LAYRAL war uns warnend, da die Injectionen schlechte Resultate ergaben.

Von den Fabrikspräparaten Renaden, Oparenin haben wir Abstand genommen.

Der Nierenextract wurde auf folgende weise bereitet :

Frisch aus dem geschlachteten Schweine entnommene Nieren wurden in einem ausgekochten Hackapparat zerhackt, in ein ausgekochtes, mit Deckel versehenes Gefäss gegeben und mit etwa 300 gr. folgender Flüssigkeit bedeckt. (1 Liter Aq. destill., 5 gr. Natriumchlorid, 5 gr. Natr. bicarb.), daselbst 12 Stunden in der Kälte stehen gelassen und schliesslich mit etwas Saccharin versüsst und mit Syrupus Kermesini gefärbt. Jeden Tag wurde der Extract frisch bereitet, und 250 gr. von demselben pro die dem Kranken gegeben. Die Krankendiät bestand aus Milch, Wassersuppen, Auflauf, Griesbrei, Semmeln, vom Fleisch wurde nur eingemachtes Kalbfleisch verabreicht.

Die Methodik der Versuche bezüglich der Bestimmung des Albumins war die folgende :

50-100 cm³ Harns wurden unter Zusatz von Natriumchlorid und nach Ansäuerung mit Essigsäure coagulirt, das Albumin auf einem äschenfreien Filter gesammelt, einigemal mit heissem Wasser ausgewaschen,

(1) LAYRAL : Loire médicale.

(2) Citiert aus : WALDHEIM. *Die Serum-Bacterientoxin und Organpräparate*. 1901.

(3) D. RENAUT : *Pouvoir sécrétoire et signification glandulaire des épithéliums des tubes contournés du rein et valeur thérapeutique de leurs produits solubles dans l'eau*, 1904. Bull. gén. de Thérap. VIII, Janv. 1904.

(4) *Riforma medica*, 1904.

bis das Filtrat keine Reaktion auf Chlor mehr gab. In dem so behandelten Niederschlage wurde der Stickstoff nach KJELDAHL bestimmt.

Fall I.

H. P., 44 Jahre alte Arbeiterfrau.

Anamnese : Der Vater starb an Cholera, die Mutter an Arthritis. Von 11 Geschwistern starben 4 in zartem Alter, 4 an Tuberculose, ein Bruder und eine Schwester leben. In ihrer Jugend litt sie an keiner Infectiouskrankheit. Menses vom 14 Jahre, regelmässig, reichlich, immer mit Kopfschmerzen begleitet. In den letzten Jahren traten dazu Schwäche und Kreuzschmerzen.

Vor 4 Jahren überstand sie Ileotyphus von 8 wöchentlicher Dauer.

Sie hat 8-mal geboren, vor 3 Monaten im 5 Monate abortirt. Von ihren Kindern starb eins an Masern, eins an Variola, sechs leben und sind gesund. Nach dem Abortus durch 14 Tage Blutabgang, Erbrechen, Kopfschmerzen und Schwäche; mit Steigerung dieser Symptome Magenschmerz, Ascites und Oedem der unteren Extremitäten und des Gesichtes, namentlich der Augenlider.

Physikalischer Befund an den Lungen normal.

Herzbefund : Die Herzdämpfung von der Mitte des Sternums bis 2 Centim. über die linke Mamillarlinie.

Herztöne rein, der erste Herzton an der Spitze, der zweite an der Aorta deutlich accentuirt.

Die Leber von der 6 Rippe zum Rippenbogen.

Status praesens : Die Kranke ist mittelgross, vom starkem Knochenbau, gut genährt, anaemisch. Kopfgrösse entsprechend, die Pupillen erweitert, gut reagirend auf Licht und Accomodation, Bewegung der Bulbi normal. Zunge nicht belegt, Mundschleimhaut blass, glatt. Hals stark, Jugularvenen erweitert, bei Pulsation leicht anlaufend.

Supra- und Infraclaviculargruben abgeflacht, ebenso die Intercostalräume. Thorax geräumig, Herzstoss im 5 Intercostalraume 2 cm. nach innen von der linken Mamillarlinie, etwas beschleunigt, regelmässig.

Athmung regelmässig, wenig beschleunigt.

Abdomen leicht aufgetrieben, elastisch, nicht schmerzhaft. Untere Extremitäten, ausser ektatische Venen, normal.

Urin-Befund : Urin reichlich, Reaction sauer, leicht strohgelb gefärbt mit sehr geringem Sediment, mit spärlichen Plattenepithelien, weissen Blutzellen, hyalinen und granulirten Cylindern. Eiweiss mit allen Reactionen nachweisbar (Essbach 2 ‰). Urobilin.

Ophthalmoskopischer Befund normal.

Subjectiv klagt die Kranke über Kopfschmerzen, die oft den ganzen Tag andauern.

Diagnose : Nephritis chronica.

Die beiliegende Tabelle (N° I) sind die Resultate der Nierenextrakttherapie in diesem Falle zusammengestellt.

TAFEL I.

Versuch's Tag	Urin- Menge in cm ³ .	Specif. Gewicht.	Gesamt N. Menge des Eiweiss.	N. Menge des Eiweiss pro ‰	Blutdruck nach Gärtner's Tonometer.	Körper- Gewicht.	Medi- kation.
1	1780	1014	0.483	0.271			
2	1050	1016	0.282	0.268		61 kg.	
3	1500	1014	0.43	0.290			
4	1200	1014	0.42	0.346	160 mm. Hg.		
5	1050	1010	0.24	0.226			
6	1020	1013	0.36	0.354	160 mm. Hg.		
7	1560	1014	0.30	0.241			
8	1280	1015	0.59	0.458			
Durchschnitt- lich pro die	1266		0.388	0.307			
9	1250	1010	0.27	0.218	145 mm. Hg.		Extr.
10	1250	1012	0.35	0.282			Extr.
11	1500	1010	0.29	0.193			
12	1520	1010	0.285	0.228			
13	950	1017	0.252	0.265			
14	1700	1014	0.318	0.187			Extr.
15	1700	1016	0.32	0.193			Extr.
16	1400	1016	0.25	0.181			Extr.
17	1700	1016	0.30	0.181	100 mm. Hg.	61.30	Extr.
Durchschnitt- lich pro die	1441		0.293	0.214			

Résumé : 1. Die Urinmenge hat sich nach Durchschnittszahlen von 1226 cm³ in der Normalperiode auf 1441 cm³ in der Behandlungsperiode vermehrt, das ist um 13.8 %.

2. Die absolute Eiweiss-Stickstoffmenge ist gesunken :

in der Normalperiode 0.388 g. = 2.43 g. Albumin

» » Behandlungsper. 0.293 g. = 1.82 gr »

Die Differenz beider Perioden beträgt 0.095 g. = 0.61 g. Albumin.

Im gegebenen Falle beträgt die Abnahme der absoluten Menge des Albumins bei Darreichung von Nierenextract 25.1 %.

3. Die relative Menge Eiweiss, auf 1000 cm³ Urin gerechnet, sank nach den Durchschnittszahlen :

Von den Stickstoffmenge der Normalperiode 0.307 ‰ = 1.92 g. ‰ Albumin auf die Stickstoffmenge der Behandlungsperiode 0.214 ‰ = 1.34 g. ‰ Albumin.

Die Differenz der beiden Perioden in der relat. Stickstoffmenge beträgt : 0.093 ‰ = 0.58 g. ‰ Albumin.

Es beträgt daher die Abnahme der relativen Menge des Albumins, auf 1000 cm³ Urin gerechnet, nach Behandlung mit Nierenextract 30.2 ‰.

4. Der Blutdruck sank von 160 mm. Hg. in der Normalperiode auf 145-100 mm. Hg. in der Behandlungsperiode, also um 9.4-37.5 ‰.

5. Der Gesamtzustand der Kranken hat sich bedeutend gebessert. Das Körpergewicht hat zwar unbedeutend zugenommen, die Kopfschmerzen haben sich vollkommen verloren, die Kranke fühlt sich subjectiv vollkommen wohl. Das Urinsediment ist bedeutend geringer und enthält wenige Formelelemente.

Fall II.

H. F., 27 Jahre alt, Schlosser, ledig.

Anamnese : Der Vater starb an Tuberculose, die Mutter ist gesund. Von 12 Geschwistern blieb ein Bruder und vier Schwestern am Leben und gesund. Vor 10 Jahren erkrankte er an Pneumonie und Pleuritis, blieb dann gesund bis Juni vorigen Jahres. Es meldeten sich dann Kopfschmerzen, die an Intensität zunahmten, Magenschmerzen, Aufstossen und saures Erbrechen. Er musste durch 4 Monate mit der Arbeit aussetzen. Im Herbst klagte er über Kurzatmigkeit und Kreuzschmerzen rechts. Die Sehkraft wurde so schwach, dass er nicht lesen konnte, und bei Fixierung eines Gegenstandes sieht er rothe Kreise. Er erkennt nicht einmal das Gesicht naher Personen, er sieht nicht die Tafel an der gegenüberliegenden Wand. Deshalb begab er sich auf die Augenklinik, von wo er auf die interne Abtheilung transferiert wurde.

Status praesens : Percussion und Auskultation am Thorax normal.

Das Herz nach links stark vergrößert. Erster Ton an der Bicuspidalis undeutlich verzogen, zweiter Ton an der Aorta stark accentuirt.

Die Leber überagt nicht den Rippenrand.

Der Patient ist mittelgross, stark knochig, in der Ernährung etwas herabgekommen. Das Gesicht ist blass, leicht cyanotisch, aufgedusen. Schleimhäute anaemisch. Herzstoss im 5 Intercostalraume nach innen von der Mamillarlinie.

Extremitäten normal.

Urin-Befund : Im Urin ist mit allen Reactionen Albumin nachweisbar.

Im Sediment reichliche Plattenepithelien, Erythrocyten, Eiterkörperchen, reichliche hyaline und granulirte Cylinder.

Ophthalmoscopie : Papilloretinitis Brightica.

Im rechten Ohre das Trommelfell mit abschilfernden Epithelien bedekt, ebenso die Wände des äusseren Gehörganges. Links das Trommelfell abgeflacht, hyperämisch, hinten pulsirender Reflex.

Subjectiv klagt der Kranke über häufiges Erbrechen, Kopfschmerzen, Einbenommenheit, schlechtes Sehen und schweres Athmen.

Diagnose : Nephritis chronica.

Die experimentellen Resultate zeigt die beiliegende Tabelle No II.

TAFEL II.

Versuch's Tag.	Urin-Menge in cm ³ .	Specif. Gewicht.	Gesamt N. Menge des Eiweiss.	N Menge des Eiweiss pro ‰	Blutdruck nach Gartners Tonometer.	Medikation.	Bemerkungen.
1	3056	1009	1.64	0.536	150 mm. Hg.		
2	1720	1009	1.235	0.728			
3	2280	1009	1.52	0.667			
4	2650	1009	1.60	0.602	170 mm. Hg.		
5	2500	1011	1.51	0.602			
6	2487	1011	1.55	0.569	160 mm. Hg.		
Durchschnittlich pro Tag.	2487.6		1.51	0.618	160 mm. Hg.		
7	2500	1009	1.52	0.608		+	
8	3300	1009	1.79	0.542		+	
9	3310	1009	1.91	0.577		+	
10	3200	1010	1.81	0.567	160 mm. Hg.		
11	3080	1009	1.91	0.6185		+	
12	3100	1008	1.65	0.531		+	
13	3470	1009	1.85	0.5019			
14	3230	1009	2.05	0.635		+	
15	3005	1011	1.65	0.5504		+	
16	3170	1009	1.70	0.5445		+	
17	2860	1009	1.60	0.5580		+	
18	3400	1009	1.87	0.540		+	
19	3080	1011	1.80	0.595		+	
20	3500	1009	2.04	0.583			
21	3240	1010	2.04	0.622			
22	2640	1009	1.70	0.645		+	
23	3000	1009	1.77	0.590		+	
24	3130	1011	1.77	0.509	160 mm. Hg.	+	
25	3300	1010	2.08	0.632			
26	3310	1012	2.12	0.639		+	
27	3110	1010	1.95	0.628			
28	3210	1010	2.06	0.642			
29	3000	1009	2.07	0.666			
30	3190	1009	1.80	0.563		+	
31	3250	1009	1.37	0.423		+	
32	3230	1009	1.88	0.581	125 mm. Hg.	+	
33	2960	1009	1.70	0.574		+	
34	3180	1009	1.79	0.564		+	
35	3410	1009	2.03	0.596			
36	3170	1009	1.84	0.580			
Durchschnittlich pro die.	3152		1.84	0.583			

In den mit + bezeichneten Tagen wurde Nieren-extract gegeben.

Auf Grund dieses Versuches ist zu constatieren :

1. Die Urinmenge stieg von durchschnittlich 2487 cm^3 pro die auf 3152 cm^3 (um 30.72%).

2. Die absolute Menge des Eiweiss-Stickstoff erhöhte sich und zwar in Bezug auf die Durchschnittszahlen :

in der Normalperiode $1.51 \text{ gr.} = 9.44 \text{ gr. Albumin}$
 in der Behandlungsperiode $1.84 \text{ gr.} = 11.50 \text{ gr.}$ »

Der Unterschied in beiden Perioden beträgt : Stickstoff $\div 0.33 = 2.06 \text{ gr. Albumen.}$

Die absolute Menge des Eiweiss stieg nach der Behandlung um 21.82% .

3. Die relative Menge Albumin, auf 1000 cm^3 Urin gerechnet, sank nach den Durchschnittsziffern :

Von der Eiweiss-Stickstoffmenge $\frac{0}{100}$ der Normalperiode $0.618 \frac{0}{100} = 3.80 \frac{0}{100}$ Albumin,
 auf die Eiweiss-Stickstoffmenge der Behandlungsperiode $0.583 \frac{0}{100} = 3.64 \frac{0}{100}$ Albumin.

Die relative Albuminabnahme beträgt in diesem Falle, auf 1000 cm^3 Urin gerechnet, bei der Medication mit Nierenextract 5.7% .

4. Der Blutdruck fiel von durchschnittlich 160 mm. Hg der Normalperiode auf 125 der Behandlungsperiode, d. i. um 28.1% .

5. Der subjective Zustand besserte sich auffallend. Im Beginn der Behandlung war der Patient schläfrig, indifferent, später lies der soporöse Zustand nach; der Patient promenirte im Zimmer und interessirte sich für Alles. Die Kopf- und Kreuzschmerzen liessen nach und verschwanden vollkommen. Die Sehkraft besserte sich, der Kranke erkennt die Leute, liest die Aufschriften auf den Tafeln. Die Skotome, die ihn früher sehr belästigten, verschwanden. Der objective ophthalmoskopische Befund besserte sich auffallend und erklärt die subjective Besserung der Sehkraft.

Das Sediment im Urin ist geringer und ärmer an Formbestandtheilen.

Fall III.

M. J., 33 Jahr, Arbeiter.

Anamnese : Der Vater verunglückte, die Mutter starb an unbekannter Krankheit. Ein Bruder, eine Schwester, die Gattin und ein Kind sind gesund. Vor zwölf Jahren ist der Patient in Ungarn an Malaria erkrankt. Die jetzige Erkrankung datiert seit 3 Monaten. Im Oktober lag der Patient auf der Klinik von Prof. Jaksch. Oedeme der unteren Extremitäten, Kopfschmerzen, Durstgefühl, Lendenschmerzen, Schwäche. Der Bauch schwell an, morgens Erbrechen, die letzten 4 Tage Erbrechen nach jeder Nahrungsaufnahme. Seit 14 Tagen meistens gegen Morgen ein intensiver Husten mit Auswurf von schmutzig grauem Sputum. Stuhl unregelmässig, hart, manchmal fast schwarz.

Der Patient gibt an, früher viel Wein getrunken zu haben.

Physikal. Befund an den Lungen normal.

Das Herz nach links etwas vergrössert. Erster Aortenton unrein, zweiter accentuirt.

Leber nicht den Rippenrand überragend.

Status praesens. Der Kranke ist mittelgross, schlecht genährt, von starkem Knochenbau. Kopf proportionirt; an beiden Augen, Maculae corneae multiples. Pupillen gut reagirend, Bulbi gut beweglich. Zunge leicht belegt, Hals länger, dünn, Supraclaviculargruben eingesunken, Infraclaviculargruben wenig prominent. Herzstoss im 5. Intercolstalraume, nach innen von der Hamillarlinie. Puls hart, hochwellig, schwer unterdrückbar. Arterien gespannt.

Extremitäten normal.

Harn-Befund : Reaktion sauer, farbe strohgelb, spec. gew. 1010. Albumin mit allen Reaktionen nachweisbar. (Essbach 2 ‰).

Sediment : Im Sediment hyaline Cylinder, Nierenepithelien, Leukocyten.

Subjectiv klagt der Kranke über Kopf- und Rückenschmerzen, Brechreiz, Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit.

Ophthalmoskopischer Befund negativ.

Diagnose : Nephritis chronica.

Die Resultate der Untersuchung sind in Tab. III verzeichnet.

TAFEL III.

Tag.	Urin-Menge in cm ³ .	Specif. Gewicht.	Gesamt N. Menge des Eiweiss.	N. Menge des Eiweiss pro ‰.	Blutdruck nach Gärtners Tonometer.	Medikation.	Bemerkungen.
Normal-Periode.	1	3466	1009	2.94	0.846		
	2	3250	1009	1.96	0.602		
	3	3500	1011	2.64	0.754		
	4	2900	1013	1.96	0.671		
	5	3112	1012	1.59	0.510		
	6	2870	1009	1.49	0.520	160 mm. Hg.	
Durchschnittlich pro die.	3183		2.10	0.596			
Behandlungs-Periode.	7	3420	1011	2.12	0.618		+
	8	3180	1011	1.83	0.577		+
	9	3760	1010	1.94	0.516		+
	10	3880	1011	2.24	0.576		
	11	3030	1014	1.90	0.635		+
	12	3280	1011	1.70	0.519		
	13	3740	1011	1.96	0.524		
	14	3700	1011	2.17	0.586		+
	15	3500	1011	2.05	0.586		+
	16	3700	1012	2.26	0.610		+
	17	3230	1011	2.13	0.661		+
	18	3440	1011	1.96	0.571		+
	19	3500	1011	2.31	0.665		
	20	3570	1011	2.36	0.661		
	21	4080	1011	2.66	0.626		
	22	3800	1011	2.59	0.681		+
	23	3470	1010	1.73	0.499		+
	24	3720	1011	2.02	0.541		+
	25	3560	1011	2.01	0.564		+
	26	3850	1011	1.99	0.516		+
	27	4000	1009	2.48	0.618		
	28	2810	1011	1.90	0.677		
	29	3240	1011	1.78	0.548		
	30	3530	1011	1.60	0.454		+
	31	3600	1011	2.22	0.616	150 mm. Hg.	+
	32	3230	1012	1.29	0.400		+
	33	3260	1011	1.23	0.378		
	34	3320	1011	1.57	0.474		+
	35	3900	1009	2.00	0.512		
	36	3240	1009	1.51	0.464		
Durchschnittlich pro die.	3515		1.98	0.564			

In den mit + bezeichneten Tagen wurde Nieren-extract gegeben.

Auf Grund dieses Versuchs ist zu constatieren :

1. Die Urinmenge hat zugenommen und zwar bei Zugrundelegung der Durchschnittsziffern in der Normalperiode von 3183 cm^3 auf 3515 cm^3 in der Behandlungsperiode, d. i. um 10.4% .

2. Die absolute Eiweiss-Stickstoffmenge beträgt nach Durchschnittszahlen :

in der Normalperiode	2.10 gr. = 13.13 gr. Albumin
» Behandlungsperiode	1.98 gr. = 12.38 gr. »

Die Differenz beider Perioden beträgt Stickstoff-Eiweiss $0.12 \text{ gr.} = 0.75 \text{ gr. Albumin}$.

Die absolute Abnahme der Albuminmenge beträgt also bei Darreichung von Nierenextract 5.7% .

3. Die relative Albuminmenge in 1000 cm^3 Urin gerechnet, beträgt nach Durchschnittsziffern :

in der Normalperiode	$0.596 \text{ ‰} = 3.73 \text{ ‰ Albumin}$
» Behandlungsperiode	$0.564 \text{ ‰} = 3.50 \text{ ‰} \quad \text{»}$

Die Differenz beider Perioden ist Eiweiss-Stickstoff $0.032 \text{ ‰} = 0.20 \text{ ‰ Eiweiss}$.

Die relative Albuminmenge ‰ fiel bei Darreichung von Nierenextract um 5.1% .

4. Der Blutdruck fiel von 160 mm. Hg in der Normalperiode auf 150 mm. Hg in der Behandlungsperiode d. i. um 6.2% .

Die subjectiven Symptome erfuhren eine gute Besserung. Die Kopf- und Rückenschmerzen, Nausea und Erbrechen verschwanden. Durst vermindert, gehobener Kräftezustand, guter Schlaf.

Das Urinsediment viel spärlicher, mit bedeutend verringerter Zahl der Formelemente.

Fall IV.

B- A., 32 Jahr, Näherin.

Anamnese : Mutter starb an Tuberculose, von den Geschwistern sind drei am Leben, eine Schwester starb an Scrophulose, ein Bruder im Alter von $2 \frac{1}{2}$ Jahre an unbekannter Krankheit. Die Kranke selbst war nie ernstlich krank. In der Jugend litt sie zeitweise an heftigen Rückenschmerzen, in Folge eines Unfalls. Die Schmerzen waren in Brust- und Lendengegend am meisten ausgeprägt. In 7 Lebensjare entwickelte sich eine Kyphose. Menstruation von 19 Jahre, Menses regelmässig, ohne Schmerzen. Im März 1905 wurde sie gravid. In der Gebäranstalt wurde wegen Nephritis Frühgeburt eingeleitet. Seit zwei Jahren fühlt sie sich müde, leidet oft an eine ganze Woche anhaltenden Kopfschmerzen, hat Herzklopfen bei Bergsteigen, und Kurzatmigkeit; Erbrechen selten, Stuhl und Uriniren normal.

Physikalischer Befund der Lungen normal. Athemgeräusche vesiculär.

Herz leicht nach links vergrössert, Herzstos in 6 Intercostalraume in der Mammillarlinie, 2 Aortenton accentuirt.

Leber von der 6 Rippe zum Rippenbogen.

Uterus involvirt, nicht über der Symphyse tastbar.

Status praesens. Die Kranke ist von kleiner Gestalt, entsprechendem Knochenbau und Musculatur, schlecht genährt, anaemisch. Kopf regelmässig, Schleimhäute blass. Rechte Pupille etwas erweitert, beide Pupillen reagiren auf Licht und Accomodation entsprechend, Bulbusbewegung normal. Visus herabgesetzt. Zunge belegt, Hals kurz, Supra- und Infraclaviculargruben ausgefüllt, Thorax vorne namentlich in den oberen Partien stark nach vorne convex, Intercostalräume verstrichen.

Die obere Partie des Thorax lordotisch, zwischen den Scapula eine 3-4 cm. tiefe Vertiefung, Lordosis mit Maximum in der Höhe des 6 Brustwirbels, dann in der unteren Thoraxhälfte starke Kyphose bis in die Lumbalgegend reichend. Die Krümmung dieser Kyphose ist allmählich ansteigend, der Mittelpunkt der 2 Lendewirbel, die darüber liegende Haut schwielenartig verdickt.

Das Becken erweitert, die vorderen Enden der unteren Rippen herabgesunken, das Ende der 11 Rippe befindet sich unten und nach innen der Spina ant. super.

Herzstoss im 6 Intercostalraume ein cm. hinter der linker Mamillarlinie. wenig tastbar, etwas beschleunigt.

Bauch namentlich im Hypogastrium stark vorgewölbt und pigmentirt. Die Entfernung zwischer Proc. xyphoideus und Umbilicus viel kürzer als zwischen Umbilicus und Symphyse. Der Winkel der Symphyse ist leicht verengt, nach vorn vorneigend.

Extremitäten normal, Arterien leicht verdickt, Puls gespannt. Temperatur normal.

Urin-Befund. Urin von saurerer Reaction, lichtgelb; spec. Gewicht 1018. Eiweiss mit allen Reaktionen nachweisbar. (Albumin nach Esbach 2 ‰.)

Sediment sehr spärlich; Nieren- und Plattenepithelien, Leukocyten, spärliche hyaline und granulirte Cylinder.

Subjectiv klagt sie über Rückenschmerzen, schlechtes Sehen und Kurzsichtigkeit.

Ophthalmosk. Befund: Retinitis Brightica.

Diagnose: Nephritis chronica.

Die Resultate der Untersuchung sind in Tafel IV verzeichnet.

TAFEL IV.

Tag.	Urin-Menge in cm ³ .	Specif. Gewicht.	Gesamt N. Menge des Eiweiss.	N. Menge des Eiweiss pro ‰	Blutdruck nach Gärtners Tonometer.	Medikation.	Bemerkungen.
Normal-Periode.	1	850	1020	0.13	0.15		
	2	1200	1018	0.18	0.15		
	3	700	1020	0.67	0.17		
	4	640	1019	0.10	0.20		
Durchschnittlich pro die.	910		0.280	0.17			
Behandlungs-Periode.	5	800	1019	0.11	0.14		
	6	670	1019	0.10	0.14		
	7	1130	1017	0.145	0.12		
	8	980	1016	0.20	0.20	100 mm. Hg.	
	9	1240	1015	0.13	0.10		
	10	940	1019	0.09	0.090		
	11	1000	1019	0.15	0.15		+
	12	1550	1014	0.11	0.07		+
	13	1370	1015	0.10	0.070		+
	14	1480	1014	0.13	0.087		+
	15	1650	1014	0.11	0.067		+
	16	1400	1014	0.10	0.072		+
	17	800	1021	0.12	0.155		
	18	1750	1014	0.13	0.075		+
	19	1350	1015	0.10	0.075		+
	20	1550	1014	0.14	0.092		
	21	1300	1014	0.10	0.075		+
	22	1570	1015	0.09	0.058		
	23	1250	1015	0.095	0.076		+
	24	1330	1015	0.11	0.082		+
	25	1620	1016	0.111	0.068		+
	26	1420	1016	0.083	0.058		
	27	1340	1016	0.083	0.061		+
	28	1360	1016	0.11	0.079	100 mm. Hg.	+
	29	1900	1014	0.11	0.058		
	30	1700	1013	0.083	0.048		
Durchschnittlich pro die.	1346		0.0938	0.089			

In den mit + bezeichneten Tagen wurde Nieren-extract gegeben.

Die Versuchsergebnisse sind die folgenden :

1. Die Urinmenge ist vermehrt und zwar unter Zugrundelegung der

Durchschnittsziffern stieg die Urinmenge von 910 cm³ in der Normalperiode auf 1346 cm³ in der Behandlungsperiode, das ist um 47.6 %.

2. Die absolute Menge von Eiweiss-Stickstoff fiel (nach Durchschnittszahlen) :

von 0.280 gr. = 1.75 gr. Albumin in der Normalperiode
auf 0.094 gr. = 0.599 gr. » » Behandlungsperiode.

Die Differenz in beiden Perioden 0.186 gr. Stickstoff = 1.16 gr. Albumin.

Die absolute Albuminmenge fiel daher bei Darreichung von Nierenextract auf 66.28 %.

3. Die relative Menge von Albumin im Urin ‰ fiel :

von 0.17 ‰ = 1.06 ‰ Albumin in der Normalperiode
auf 0.09 ‰ = 0.56 ‰ » » Behandlungsperiode.

Die Differenz in beiden Perioden 0.08 ‰ N = 0.50 ‰ Albumin.

Die relative Albuminmenge fiel bei der Behandlung mit Nierenextract auf 47.2 %.

4. Der Blutdruck blieb constant.

5. Ophthalmoskopisch wurde constatirt : Papille proeminirt nicht mehr, ist wieder begrenzt, die Gefäße sind normal weit, in der Macula lutea einige Flecke nach Haemorrhagien.

Die Patientin konnte früher nicht lesen, liest jetzt ohne Beschwerden, sie fühlt sich vollkommen gesund. Bei Beobachtung durch einen Monat ohne jede Medikation blieb der Zustand gleich günstig.

Fall V.

Um die Frage zu beantworten, ob bei Behandlung mit Nierenextract nicht Veränderungen im Stoffwechsel stattfänden, wurde in diesem Falle die Harnstoffmenge bestimmt, um zu constatiren, ob nicht Differenzen zwischen der Ausscheidung des gesammten Stickstoffs und der Harnstoffmenge quantitativ bestehen.

Die gesammte Stickstoffmenge wurde nach der Methode von KJELDAHL berechnet, der Harnstoffstickstoff nach der Methode von MJÖRNER-SJÖQUIST.

Die Diät war die folgende :

2 Liter Milch	enthielt ca.	1201	Calorien.
50 gr. Gries	» »	173	»
30 » Semmeln	» »	210	»
30 » Butter (geschmolzen)		240	»

Bestand also die Kost des Kranken aus 1824 Calorien.

Um 7 Uhr früh bekommt der Kranke Milch mit Semmel, Mittags Griesbrei mit Milch und Butter zubereitet und Semmel, Abends Milch mit Semmel. Als Getränk neben Milch eine Flasche Königswarter Richardsquelle.

Nahrungs-Analyse.

Die Milch	enthält	0.654	%	Stickstoff.
Gries	»	1.72	%	»
Semmeln	»	1.74	%	»

Nahrungs-Rechnung.

2 Liter Milch	=	13.08	gr.	Stickstoff
50 gr. Gries	=	0.86	»	»
3 » Semmeln	=	1.56	»	»
30 » Butter	=		»	»

Stickstoff in der Nahrung betrug 15.50 gr.

A. V., Krankenwärter, 24 Jahre alt.

Vater gesund, Mutter starb an einer Nierenkrankheit. Zwei gesunde Geschwister. In der Jugend war er immer gesund. Vor 5 Jahren Ulcus durum, Spitals-aufenthalt 21 Tage. Die gegenwärtige Krankheit begann vor 7 Monaten mit intensiven Kopfschmerzen. Urinmenge gering, Urin schmutzig getrübt, mit etwas Blut. Oedeme der unteren Extremitäten, grosse Rückenschmerzen, Beinschwäche, häufiger profuses Nasenbluten, Störungen der Sehkraft. Im Pakauer Krankenhause wurde er mit Pilocarpinjectionen behandelt (im Ganzen 42 Injectionen). Danach sind die Oedeme vollkommen geschwunden. Vor einer Woche heftige Kopfschmerzen und Erbrechen, deshalb begab sich der Kranke ins Prager Krankenhaus.

Starker Abusus von Wein.

Physikal. Befund der Lungen normal. Herz vom unteren Rande der 4 bis zur 6 Rippe, links nicht die Mammillarlinie erreichend. Herztöne rein, nicht accentuirt.

Leber in normalen Grenzen, ebenso die Milz.

Bauch leicht aufgetrieben.

Status praesens. Mittelgross, entsprechend entwickelt, gut genährt. Haut und Schleimhäute anaemisch. Proportionirter Kopf. Bewegung der Augenlider, Bulbi, Pupillen normal. Zunge leicht belegt. Hals entsprechend lang, leichte sichtbare Carotidenpulsations. Thorax geräumig, gut gewölbt, Athmung von costo-abdominalem Typus. Herztoss nicht tastbar.

Bauchdecken elastisch, nicht empfindlich.

Extremitäten normal.

Puls leicht gespannt. Blutdruck 115 mm. Hg.

Urin-Befund. Der Harn strohgelb, sauer reagirend, mit reichlichen Uratsediment, Eiweiss mit allen Reactionen nachweisbar. Esbach 1/2 %.

Sediment : Spärlich. Platten- und Nierenepithelien, Leukocyten und granulierte Cylinder.

Ophthalmoskopischer Befund normal.

Subjectiv klagt der Patient über zeitweilige Ohnmachten mit Steigerung der Körpertemperatur, welche einige Tage anhalten soll.

Während der Behandlung war die Temperatur immer normal.

Diagnose : Nephritis chronica.

Die Resultate der Untersuchung sind in Tafel V verzeichnet.

TAFEL V.

Versuchs Tag.	Harn-Quantum in cm ³ .	Specif. Gewicht.	Δ	Gesamt N. des Harnes in gr.	N. des Eiweiss in gr.	N. des Eiweiss pro ‰	N. des Harnstoffs.	N. der Faeces.	Körpergewicht.	
Normal-Periode	1	2290	1012	— 0.52	12.69	0.26	0.11	12.60	3.06	54.2
	2	2690	1010	— 0.42	11.68	0.18	0.03	11.07	3.06	54.2
	3	2690	1010	— 0.40	12.66	0.17	0.05	10.97	3.06	54.1
	4	2600	1010	— 0.40	12.26	0.10	0.02	11.08	3.06	54.2
Durchschn. (*)	2568	—	—	12.32	0.13	0.05	11.43	3.06		
Behandlungs-Perde.	5	3340	1009	— 0.33	12.51	0.13	0.04	10.60	2.50	54.3
	6	2690	1010	— 0.39	11.73	0.045	0.01	9.80	2.50	54.6
	7	2820	1009	— 0.41	10.81	0.047	0.02	10.18	2.50	54.6
	8	3310	1010	— 0.40	11.59	0.032	0.01	10.10	2.50	55.0
	9	3750	1009	— 0.40	12.75	0.073	0.02	11.03	2.50	55.0
Durchschn.	3182	—	—	11.88	0.065	0.02	10.34	2.50		

(*) Vom 5-9 Tage wird täglich Nierenextract gegeben.

Aus dem Versuch ist zu constatiren :

1. Die Urinmenge stieg auf Grundlage der Durchschnittsziffern von 2568 cm³ der Normalperiode auf 3182 cm³ der Behandlungsperiode, das ist um 23.9 %.

2. Die absolute Eiweiss-Stickstoffmenge fiel (nach den Durchschnittsziffern) :

von 0.13 gr. = 0.813 Albumen in der Normalperiode

auf 0.065 gr. = 0.406 » » Behandlungsperiode.

Die Differenz beträgt 0.065 gr. = 0.407 Albumen.

Die Abnahme der absoluten Menge des Albumens beträgt bei Behandlung mit Nierenextract 50 %.

3. Die relative Albumenmenge in ‰ fiel im Durchschnitt :

von der N-Eiweiss-Menge in der Normalperiode 0.05 ‰ = 0.313 ‰

Albumen

auf N-Eiweiss-Menge in der Behandlungsper. 0.02 ‰ = 0.123 ‰

Albumen.

Die Differenz der beiden Perioden beträgt 0.04 ‰ = 0.190 ‰ Albumen.

Die Abnahme der relativen Albuminmenge beträgt bei Behandlung mit Nierenextract 60 %.

4. Bezüglich des Stoffwechsels herrschte in der Normalperiode Stickstoff-Gleichgewicht : mit der Nahrung empfing der Kranke 15.50 gr. Stickstoff; die Summe des Stickstoffs im Urin 12.32 gr.; in den Faeces 3.06 gr. und die absolute Menge des Albumens pro die 0.13 gr. N = 15.51 gr. Stickstoff.

In der Behandlungsperiode sank die Ausscheidung des Stickstoffes im Urin durchschnittlich auf 11.88 gr. und in den Faeces auf 2.50 gr.; es ist daher eine grössere Ausnützung der Eiweissstoffe im Darm ersichtlich.

Stickstoff wurde also in der Behandlungsperiode im Körper zurückgehalten, dementsprechend stieg das Körpergewicht.

Nierenextract bewirkt eine Art Rekonvalescenz durch bessere Ausnützung der Stickstoffnahrung.

Während der weiteren Behandlung wurde der Kranke renitent, verweigerte schliesslich den Nierenextract zu nehmen. Sein Zustand verschlimmerte sich allmählich.

Etwa nach einer Woche stieg die Körpertemperatur auf 39.4 °C. In der rechten Lungenspitze Rasselgeräusche, soporöser Zustand, es wurde Status uraemicus diagnostiziert und Pilocarpininjectionen gegeben. Im Urin wurden Albumosen nachgewiesen. In der Nacht grosse Unruhe und Delirien.

Neun- und dreissig Tage nach Beendigung des Versuchs starb der Kranke.

Bei der Section wurde nachgewiesen :

Tumor lienis cum abscessibus miliaribus. Pleuritis adhaesiva sinistra, fibrinosa-productiva lat. dextri. Hyperaemia, oedema pulmonum.

Nephritis interstitialis chronica, acute exacerbans; Hypertrophia muscul. cordis sinistri.

Aus den Ergebnissen der fünf mitgetheilten Fälle ergibt sich ein günstiger Einfluss der Behandlung mit Nierenextract bei chronischer Nephritis. Von acuter Nephritis kam leider während dieser Zeit kein einziger Fall auf die Klinik.

Der günstige Einfluss der Therapie : Objective Zunahme der Diurese, absolute und relative Abnahme der Albumenurie, Verminderung des Blutdruckes und in einigen Fällen Besserung der Sehkraft und des ophtalmoskopischen Befundes.

Ziffermässig lässt sich das Resultat in dieser Tabelle veranschaulichen.

	I.	II.	III.	IV.	V.
Die Harnmenge stieg in Procent :	13 8	30 72	10 4	47.6	23 9
Die absolute Abnahme der Albumen im ‰ :	25 1	*	5.7	66 2	50 0
Die Albumenmenge ‰ sank um ‰ :	30 2	5.7	5 1	47.2	60.0
Der Blutdruck sank um ‰ :	9 4-37	28 1	6 2	unverändert.	

Im Falle 2 stieg die absolute Albumenmenge um 21.2 ‰; obwohl der ausgeschiedene Urin weniger Albumen enthielt, wurde bei der erhöhten Diurese mehr Albumen ausgeschieden. Die Reparatur war nicht so vollkommen, dass bei vermehrter Diurese mehr Albumen zurückgehalten worden wäre.

Die günstigen Ergebnisse sind allerdings nur in uncomplicirten Fällen zu erwarten. So war in einem Falle von Nephritis chron. mit Herzinsufficienz Nierenextract ohne jede Wirkung gegeben. Bei der Application des Nierenextraktes mittelst einer subcutaner Injektion muss man immer die Gefahren vor Augen halten die mit einer jeden Injektion mit einer leicht zersetzlichen Substanz wie Nierenextrakt verbunden sind. Durch diesen Umstand kann man vielleicht die Ansichten der Autoren erklären die anfangs angeführt sind und die einige zu einer ungünstigen Beurtheilung dieser Opothérapie geführt haben.

Eines ist sicher, dass ein reiner steriler Nierenextract per os gereicht nicht gefährlich ist. In Bezug darauf kann die Therapie in dieser Art ausgeführt, empfohlen werden.

Herrn Professor Dr EMERICH MEIXNER sind wir zum grossem Dank verpflichtet, für die gütige Überlassung der Krankenfälle sowie für die Beschaffung von allen zu diesen Versuchen nothwendigen Apparaten, Ustensilien und Präparaten.

44. Digestion peptique de l'ovalbumine additionnée au préalable de diverses substances.

PAR

LE D^r CH. PONS.

FUJITANI, dans un travail récent (1), a recherché l'effet de diverses substances, surtout médicamenteuses, sur la digestion peptique artificielle du blanc d'œuf, à l'aide de la méthode de METT. On sait que cette méthode consiste à mesurer, après la digestion, la longueur d'albumine disparue d'un petit cylindre de blanc d'œuf coagulé. A cet effet, on aspire de l'albumine dans des tubes de verre de petit diamètre, on les plonge dans l'eau chaude; après coagulation, on en coupe des petits morceaux qu'on place dans le liquide digestif. A la fin de la digestion on mesure la longueur d'albumine restante; en la soustrayant de la longueur du petit tube de verre, on connaît la longueur de l'albumine qui a été digérée. On peut ainsi comparer le pouvoir digestif de divers suc gastriques. Cet auteur a mêlé les substances à expérimenter directement au liquide digestif. Les conclusions de son travail sont: que les sels minéraux exercent une action nuisible sur la digestion, l'acétate de soude seul, à faibles doses, accélérerait la digestion artificielle de l'albumine.

Nous nous sommes demandé si, en modifiant quelque peu les conditions des expériences, à savoir, en mêlant les sels à l'albumine avant

(1) Arch. intern. de pharmac. et de thérap., 1905, vol. XIV.

la coagulation de celle-ci, au lieu de les ajouter au liquide digestif, les résultats seraient les mêmes que ceux de FUJITANI. Des expériences entreprises de cette façon se rapprochent plus des conditions physiologiques ordinaires, en effet les diverses substances, sels et autres que nous ingérons, sont le plus souvent mêlées intimement aux aliments avant l'ingestion, tel NaCl dont on imprègne la viande avant la cuisson, les pommes de terre par l'ébullition, le blanc d'œuf par le battage.

Sur les conseils de M. le prof. HEYMANS, nous avons fait une série d'expériences sur les sels minéraux les plus employés, que nous avons mélangés, en proportions diverses, à l'albumine.

Comme l'albumine d'œuf s'altère assez vite à l'air nous l'avons remplacée avantageusement par de l'ovalbumine cristallisée de KÖNING, dont on faisait, au fur et à mesure des besoins, une solution à 12 % dans l'eau distillée; on se rapproche ainsi très près de la concentration de l'albumine d'œuf.

Par un contrôle, nous nous sommes assurés que l'ovalbumine se digère, à peu près, dans les mêmes proportions que l'albumine d'œuf.

Les solutions d'ovalbumine sont troubles, elles furent employées comme telles pour constituer nos solutions salines albumineuses.

Celles-ci sont préparées de façon suivante : On calcule la quantité de sel nécessaire à 4 cm³ de solution albumineuse, de façon à avoir la proportion d'une molécule gramme de sel pour un litre de solution. Cette quantité de sel est déposée dans une éprouvette et d'une burette graduée on laisse couler 4 cm³ d'une solution d'ovalbumine pure à 12 %. Il y a lieu de remarquer que cette solution de sel est légèrement inférieure à la solution normale, en effet, le sel plus 4 cm³ de liquide albumineux donnera un volume un peu plus grand que 4 cm³.

Cette solution est la plus concentrée et sert à constituer le tube indiqué par 1/1 dans mon tableau.

De cette solution, 1 cm³ est versé dans une seconde éprouvette et on y ajoute 3 cm³ du liquide albumineux.

C'est la seconde solution dont la valeur en sel est le 1/4 de la première.

Pour faire la troisième solution, nous avons pris 1 cm³ de la seconde solution auquel nous avons ajouté 3 cm³ de la solution albumineuse, son contenu en sel est 1/16 par rapport à la première solution; nous avons constitué ainsi six solutions contenant le sel en valeur décroissante et indiquées par 1/1 — 1/4 — 1/16. Ces diverses solutions furent aspirées dans des tubes de verre de 25 centim. de longueur et de 2-3 millim. de diamètre. Deux tubes sont remplis de solution d'ovalbumine pure et constituer des simples tubes de METT. On ferme les tubes à leurs extrémités avec des bouchons en caoutchouc, et on les plonge, tous ensemble, dans un bain de 90° pendant 5 minutes; retirés, on les essuie et on les

laisse refroidir. On coupe ensuite, de chaque tube, plusieurs morceaux de 3 cm. de long qu'on place dans des petits flacons d'ERLENMEYER contenant chacun 20 cm³ de liquide digestif artificiel.

D'un autre côté, on fait des solutions du même sel dans le liquide digestif, comme l'a fait FUJITANI.

On calcule la quantité de sel nécessaire à 40 mc³ de liquide digestif de façon à avoir une molécule gramme par litre.

Cette quantité est placée dans un cylindre gradué et on complète jusqu'à 40 cm³ de liquide digestif artificiel. Ici la solution est donc bien normale.

20 cm³ de cette solution constituent la solution la plus concentrée indiquée par 1/1.

On prend 10 cm³ de la première solution et on ajoute 30 cm³ de liquide digestif pur; 20 cm³ de celle-ci constituent la solution 2^o qui contient le 1/4 de sel de la première, on agit de même pour les autres solutions.

On constitue ainsi six solutions, contenant chacune le 1/4 de sel de la solution qui précède. Elles sont versées dans des petits flacons d'Erlenmeyer. On coupe alors une série de morceaux de tubes ne contenant que l'albumine pure; deux à trois morceaux sont plongés dans les solutions indiquées plus haut. Deux morceaux sont placés dans un flacon contenant 20 cm³ de liquide digestif pur et constituent les tubes contrôles. On bouche les flacons avec des petits chapeaux en caoutchouc et on les place tous ensemble dans une étuve à 38° pendant 12 à 17 heures; au bout de ce temps on retire les petits tubes, on les essuie et on lit la longueur d'albumine restante à l'aide d'une loupe et d'un vernier, en soustrayant cette longueur de la longueur totale du tube on obtient la longueur d'albumine digérée.

La mensuration de la longueur d'albumine restante est parfois difficile, surtout dans les concentrations élevées, l'albumine se contracte, se fragmente et parfois des petits morceaux sortent du tube de verre et la mensuration devient tout à fait impossible, ces cas sont indiqués par le signe ? dans nos tableaux.

Dans certains cas, les surfaces de digestion ne sont pas nettes, d'autres fois elles sont obliques par rapport à l'axe du tube, nous avons mesuré alors la distance la plus grande entre les deux extrémités du cylindre d'albumine et la distance la plus courte, en prenant la moyenne et en la soustrayant de la longueur totale du tube on obtient la longueur d'albumine digérée.

Les cas où l'albumine n'est pas attaquée sont indiqués par O.

Quand une solution du sel à la concentration indiquée n'est pas possible, on l'indique par le signe —.

Avec les valeurs obtenues, nous avons constitué trois tableaux.

D'abord un tableau comprenant les longueurs obtenues par notre procédé, et, à côté, les longueurs obtenues par le procédé de Fujitani. Ces valeurs résultent de deux expériences faites en même temps, dans la même étuve avec des tubes d'albumine dérivant de la même solution albumineuse et coagulés ensemble dans la même eau, pendant le même temps.

Dans un second tableau nous avons placé les longueurs obtenues par le procédé de FUJITANI; dans un troisième tableau nous avons réuni les valeurs obtenues par notre procédé, dans une série d'expériences plusieurs fois répétées.

Comme liquide digestif artificiel, nous avons pris un mélange de HCl et de pepsine (pepsin. purissimum de GRÜBLER).

Afin de nous guider un peu sur la valeur digestive de la pepsine employée avec la méthode de METT, nous avons institué plusieurs expériences, en modifiant, tantôt la quantité de pepsine, tantôt la concentration de HCl.

Les tableaux suivants donnent les résultats de ces expériences.

Variations de la quantité de pepsine.

HCl = 1,6 ‰. Étuve 38°.

Pepsine en ‰.	Longueur d'albumine digérée en mm.
0.5	13.9
1	16.5
2	15.6
3	0.9
4	0.7

Variations de la concentration de HCl.

Pepsine 1 ‰. Étuve 38°.

HCl en ‰.	Longueur d'albumine digérée en mm
0.5	7.9
1	14.6
2	19
3	12

Nous voyons que l'optimum de la digestion artificielle a lieu avec un suc artificiel contenant 1 ‰ de pepsine solide et 2 ‰ de HCl. C'est le mélange que j'ai employé dans toutes mes expériences.

Chlorure de Sodium (poids mol. 58.5).

Par la méthode de FUJITANI, l'action de NaCl est nuisible à toutes les concentrations; au contraire, par notre procédé, l'action nuisible disparaît à partir de 0.36 ‰. Dans certains cas, nous avons vu une accélération digestive se produire, toutefois elle ne se produit pas toujours à la même concentration (voir notre tableau).

De là, nous pouvons admettre que NaCl, dont nous imprégnons nos aliments, ne peut, en aucun cas, nuire à la digestion de l'albumine, pour autant que NaCl n'altère pas la sécrétion du suc gastrique. La plupart des auteurs sont d'accord pour dire que ce ne sont que les fortes doses de NaCl qui diminuent la sécrétion gastrique.

Concentration de NaCl.		D'après Fujitani.		D'après notre procédé.	
Grammes moléc. de 1 litre.	‰	Longueurs d'albumine digérées en millimètres.	D'après Fujitani.	D'après notre procédé.	
1/1	5.87	5	5	10.9	10.8
1/4	1.46	8.5	8.5	11.1	11.7
1/16	0.366	8.8	9	19.2	19.2
1/64	0.0914	17.2	17.3	19.8	20
1/256	0.0228	18.5	18.5	20.3	20.6
1/1024	0.0057	18.8	18.9	20	20
Contrôle.		19.5	19.5	19.5	19.5

Concentration de NaCl.		D'après Fujitani.			
Grammes moléc. de 1 litre.	‰	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contrôlé. ‰	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contrôlé. ‰
1/1	5.87	5	25.64	5	25.64
1/4	1.46	8.5	43.59	8.5	43.59
1/16	0.366	8.8	45.13	9	46.16
1/64	0.0914	17.2	88.20	17.3	88.41
1/256	0.0228	18.5	94.87	18.5	94.87
1/1024	0.0057	18.8	96.41	18.9	96.66
Contrôle.		19.5	100	19.5	100

Concentration de NaCl.		D'APRÈS NOTRE PROCÉDÉ.																		Moyenne par rapport au tube contrôle.
		1 ^{re} expérience		2 ^e expérience		3 ^e expérience		4 ^e expérience		5 ^e expérience		6 ^e expérience		7 ^e expérience		8 ^e expérience				
Gramm. mo/éc. dans 1 litre.	%	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contr. %	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contr. %	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contr. %	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contr. %	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contr. %	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contr. %	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contr. %	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contr. %			
1/1	5.87	10.9	55.9	10.8	55.38	8	54.42	8.7	46.52	8.5	60.7	9.5	48.97	9.5	48.97	9.1	46.67	52.07		
1/4	1.46	11.1	56.92	11.7	60	14.4	97.95	16.5	88.23	14.3	102.1	20.7	106.7	20.6	105	20.2	103.6	90.06		
1/16	0.366	19.2	98.46	19.2	98.46	14.4	97.95	18.4	98.39	14.2	101.4	20	103.1	19	95.97	19.5	100	99.22		
1/64	0.0914	19.8	101.5	20	102.5	13.9	94.53	18.8	105	14	100	19	97.99	19	95.97	19.5	100	99.68		
1/256	0.0228	20.3	104.1	20.6	106.6	13.7	93.19	18	96.24	14	100	19	97.99	18.8	94.95	20	102.4	99.44		
1/1024	0.0057	20	102.5	20	102.5	14.2	96.6	17.3	92.52	14.2	102.1	19.4	100	19.6	99.09	19.2	98.46	99.22		
Contrôle.		19.5	100	19.5	100	14.7	100	18.7	100	14	100	19.4	100	19.8	100	19.5	100	100		

Chlorure de Potassium (poids mol. 74.5).

Ce sel a une action nettement défavorable par le procédé de FUJITANI, cette action est moins marquée par notre procédé.

Concentration de KCl.		D'après Fujitani.	D'après notre procédé.	
Grammes moléc. de 1 litre.	%	Longueurs d'albumine digérées en millimètres.	Longueurs d'albumine digérées en millimètres.	%
1/1	7.45	3.5	4	9.8
1/4	1.86	6	7	16.8
1/16	0.466	8.2	8.8	17.8
1/64	0.46	15	15.9	18
1/256	0.0291	17.3	17.6	18.1
1/1024	0.0073	18	18.2	18.6
Contrôle.		19.5	19.5	19.5

Concentration de KCl.		D'après Fujitani.			
Grammes moléc. de 1 litre.	%	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contrôle. %	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contrôle. %
1/1	7.45	3.5	17.95	4	20.51
1/4	1.86	6	30.77	7	35.9
1/16	0.466	8.2	41.57	8.8	45.12
1/64	0.116	15	76.93	15.9	81.55
1/256	0.0291	17.3	88.72	17.6	90.25
1/1024	0.0073	18	92.31	18.2	93.33
Contrôle.		19.5	100	19.5	100

Concentration de KCl.		D'APRÈS NOTRE PROCÉDÉ.												
		1 ^{re} expérience		2 ^e expérience		3 ^e expérience		4 ^e expérience		5 ^e expérience		6 ^e expérience		Moyenne par rapport au tube contrôle. %
Grammes moléc. dans 1 litre.	%	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	
1/1	7.45	9.8	50.25	9.8	50.25	10	51.27	9.6	49.23	9.3	47.69	9.9	50.76	49.90
1/4	1.86	16.8	86.25	16.6	85.12	18.6	95.38	18.8	95.51	17.3	88.2	17	87.23	89.61
1/16	0.466	17.6	90.25	17.8	91.28	18.7	95.89	18.9	96.4	19	97.51	19	97.51	94.8
1/64	0.116	18.2	93.33	18	92.30	18.5	94.87	18.6	95.38	18.2	93.33	18	92.3	93.58
1/256	0.0291	18.1	92.82	18.5	94.87	19.2	98.46	19.5	100	18	92.3	17.7	90.76	94.93
1/1024	0.0073	18.3	93.84	18.6	95.38	19.2	98.46	19.2	98.46	18	92.3	17.8	91.28	94.95
Contrôle.		19.5	100	19.5	100	19.5	100	19.5	100	19.5	100	19.5	100	100

Chlorure d'Ammonium (poids moléc. 53.5).

Ce sel a un effet nuisible par les deux procédés.

Concentration de NH_4Cl .		D'après Fujitani.				D'après Fujitani.				
Grammes moléc. de 1 litre.	%	Longueurs absolues d'albumine digérées en millimètres.				Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contrôle. %	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contrôle. %	Moyenne par rapport au tube contrôle. %
1/1	5.35	5.7	5.8	8.9	9	5.7	31.67	5.8	32.22	31.94
1/4	1.34	8.1	7.9	16.5	17	8.1	44.99	7.9	43.89	44.44
1/16	0.334	9.4	9.3	16.9	16.2	9.4	52.22	9.3	51.67	51.94
1/64	0.0837	17	17	16.8	17	17	94.44	17	94.44	94.44
1/256	0.0210	17.7	17.7	17	16.9	17.7	98.34	17.7	98.34	98.34
1/1024	0.0052	18	17.8	16.3	16.5	18	100	17.8	98.88	99.44
Contrôle.		18	18	18	18	18	100	18	100	100

Concentration de NH_4Cl .		D'APRÈS NOTRE PROCÉDÉ.												
		1 ^{re} expérience		2 ^e expérience		3 ^e expérience		4 ^e expérience		5 ^e expérience		6 ^e expérience		Moyenne par rapport au tube contrôle.
Grammes	% dans 1 litre.	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	o/e
1/1	5.35	8.9	49.46	9	50	9.3	50	9.4	50.53	9.4	50.53	9.6	51.60	50.35
1/4	1.34	16.5	91.69	17	94.45	17.8	95.68	17.4	93.52	18.5	99.43	18.5	99.43	95.7
1/16	0.334	16.9	93.92	16.2	90.02	17.7	95.13	17.3	93	18.6	100	18.5	99.43	95.25
1/64	0.0837	16.8	93.35	17	94.45	17	91.37	17	91.38	17.5	94.06	17.2	92.45	92.84
1/256	0.0210	17	94.46	16.9	93.92	17	91.37	16.8	90.51	18	96.75	18.5	99.43	94.39
1/1024	0.0052	16.3	90.58	16.5	91.69	17	91.37	17	91.58	18	96.75	17.8	95.68	92.7
Contrôle.		18	100	18	100	18.6	100	18.6	100	18.6	100	18.6	100	100

Sulfate de Sodium ($\text{Na}_2\text{SO}_4 + 10 \text{H}_2\text{O}$; poids mol. 322).

Par le procédé de FUJITANI nous n'obtenons qu'une action nuisible, tandis que par notre procédé on obtient une accélération à partir de 0,5 %.

Concentration de Na_2SO_4 .		D'après Fujitani.		D'après notre procédé.	
Grammes moléc. de 1 litre.	%	Longueurs d'albumine digérées en millimètres.			
1/1	32.2	—	—	—	—
1/4	8.05	6.4	6.5	8.7	8.6
1/16	2.01	9.5	9.4	16.2	16.4
1/64	0.503	10.5	11	16.3	16.6
1/256	0.125	11.8	14	17.2	17.1
1/1024	0.031	15.7	15.2	17.4	17.4
Contrôle.		16	16	16	16

Concentration de Na_2SO_4 .		D'après Fujitani.					
Grammes moléc. de 1 litre.	%	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contrôle. %	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contrôle. %	Long. abs. en mm.	Moyenne par rapport au tube contrôle. %
1/1	32.2	—	—	—	—	—	—
1/4	8.05	6.4	40	6.5	40.62	40.31	40.31
1/16	2.01	9.5	59.38	9.4	58.75	59.06	59.06
1/64	0.503	10.5	65.62	11	69.39	67.50	67.50
1/256	0.125	11.8	73.75	14	87.50	80.62	80.62
1/1024	0.031	15.7	98.12	15.2	95	96.56	96.56
Contrôle.		16	100	16	100	16	100

D'APRÈS NOTRE PROCÉDÉ.

Concentration de Na ₂ SO ₄ .		1 ^{re} expérience		2 ^e expérience		3 ^e expérience		4 ^e expérience		5 ^e expérience		6 ^e expérience		Moyenne par rapport au tube contrôle. %
		Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	
1/1	32.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1/4	8.05	8.7	54.3	8.6	53.7	9.6	66.21	9.6	66.21	10.9	51.91	11	51.17	57.23
1/16	2.01	16.2	101.2	16.4	102.5	10	68.97	10	68.97	11.6	55.25	11.4	53.03	74.98
1/64	0.503	16.3	101.9	16.6	103.8	15.5	109.4	15.9	109.7	20	95.24	20.1	93.5	102.5
1/256	0.125	17.2	107.5	17.1	106.9	16.3	112.4	16	110.3	21.5	102.4	21.6	100.5	107
1/1024	0.031	17.4	108.8	17.4	108.5	16.6	114.5	16.2	111.7	21.9	104.3	21.7	100.9	108.2
Contrôle.		16	100	16	100	14.5	100	14.5	100	21	100	21.5	100	100

Sulfate de Magnésium (poids mol. 246).

L'effet de ce sel se rapproche de celui de Na_2SO_4 . Il exerce une accélération à partir de 0.4 % par notre procédé.

Concentration de MgSO_4 .		D'après Fujitani.		D'après notre procédé.		Concentration de MgSO_4 .						
Grammes moléc. de 1 litre.	%	Longueurs absolues d'albumine digérées en millimètres.	D'après Fujitani.	Longueurs absolues d'albumine digérées en millimètres.	D'après notre procédé.	Grammes moléc. de 1 litre.	%	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contrôlé. %	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contrôlé. %	Moyenne par rapport au tube contrôlé. %
1/1	24.6	0	0	9.3	9.5	1/1	24.6	0	0	0	0	0
1/4	6.75	7.5	7.5	10	10	1/4	6.75	7.5	42.86	7.5	42.86	42.86
1/16	1.54	9	9	17.7	18	1/16	1.54	9	51.43	9	51.43	51.43
1/64	0.38	10	10	18	18	1/64	0.38	10	57.14	10	57.14	57.14
1/256	0.098	10.3	10.1	18	17.9	1/256	0.098	10.3	58.85	10.1	57.71	58.28
1/1024	0.025	17.1	17.3	18.3	18.7	1/1024	0.025	17.1	97.71	17.3	98.86	90.28
Contrôle.		17.5	17.5	17.5	17.5	Contrôle.		17.5	100	17.5	100	100

Concentration de Mg SO ₄ .		D'APRÈS NOTRE PROCÉDÉ.											
Grammes molécules dans 1 litre.	%	1 ^{re} expérience		2 ^e expérience		3 ^e expérience		4 ^e expérience		Moyenne par rapport au tube contrôlé.			
		Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %		
1/1	24.6	9.3	53.14	9.5	54.22	9	47.3	9	47.3	9	47.3	50.49	
1/4	6.75	10	57.14	10	57.14	9.5	50	9.6	50.62	9.6	50.62	53.7	
1/16	1.54	17.7	101.1	18	102.8	17.8	93.60	17.7	93.34	17.7	93.34	97.7	
1/64	0.38	18	102.8	18	102.8	19.4	102.3	19.6	103.5	19.6	103.5	102.85	
1/256	0.098	18	102.8	17.9	102.3	19.9	104.9	19.6	103.5	19.6	103.5	103.37	
1/1024	0.025	18.3	104.5	18.7	106.8	19.6	103.3	19.4	102.3	19.4	102.3	104.22	
Contrôle.		17.5	100	17.5	100	19	100	19	100	19	100	100	

Iodure de Potassium (poids mol. 166).

Concentration de KI.		D'après Fujitani.		D'après notre procédé.	
Grammes moléc. ds 1 litre.	%	Longueurs d'albumine digérées en millimètres.	Longueurs d'albumine digérées en millimètres.	Grammes moléc. ds 1 litre.	%
1/1	16.6	0	10.5	11	0
1/4	4.15	5.6	17.5	17.5	5.5
1/16	1.037	7.4	17.5	17.8	7.5
1/64	0.259	13.4	18	18	13.5
1/256	0.069	17.2	18.2	18.2	17.1
1/1024	0.0162	17.3	17.5	17.5	17.3
Contrôle.		18.3	18.3	18.3	18.3
Concentration de KI.		D'après Fujitani.			
Grammes moléc. ds 1 litre.	%	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contrôlé. o/o	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contrôlé. o/o
1/1	16.6	0	0	0	0
1/4	4.15	5.6	30.60	5.5	30.06
1/16	1.037	7.4	40.43	7.5	40.99
1/64	0.259	13.4	73.22	13.5	73.76
1/256	0.069	17.2	93.99	17.1	93.44
1/1024	0.0162	17.3	94.53	17.3	94.53
Contrôle.		18.3	100	18.3	100
		Moyenne par rapport au tube contrôlé. o/o			
				30.33	
				45.71	
				73.48	
				93.71	
				94.53	

Concentration de KI.		D'APRÈS NOTRE PROCÉDÉ.											
		1 ^{re} expérience		2 ^e expérience		3 ^e expérience		4 ^e expérience		Moyenne par rapport au tube contrôlé.			
Grammes molécules dans 1 litre.	%	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %
1/1	16.6	10.5	57.38	11	60.11	10.6	64.25	10	66.66				62.10
1/4	4.15	17.5	95.63	17.5	95.63	15	90.92	14.2	94.66				94.21
1/16	1.037	17.5	95.63	17.8	97.27	15.2	92.12	14.4	96				95.26
1/64	0.259	18	98.36	18	98.36	15.4	93.33	15	100				97.51
1/256	0.069	18.2	99.45	18.2	99.45	16	96.97	15	100				98.97
1/1024	0.0162	17.5	95.63	17.5	95.63	16.4	99.39	15	100				97.66
	Contrôle.	18.3	100	18.3	100	16.5	100	15	100				100

Par le procédé de FUJITANI les trois premières solutions se colorent en brun par suite de la mise en liberté de l'iode. En effet $\text{HCl} + \text{KI} = \text{KCl} + \text{IH}$. IH se décompose à l'air et donne H_2O et I .

Acétate de Soude ($\text{CH}_3\text{CO}_2\text{Na} + 3\text{H}_2\text{O}$; poids moléc. 136).

Je n'ai pu observer l'accélération que FUJITANI signale; par les deux procédés, j'ai obtenu un effet nuisible.

Concentration de $\text{C}_4\text{H}_5\text{O}_2\text{Na}$.		D'après Fujitani.		D'après notre procédé.		D'après Fujitani.						
Grammes moléc. ds 1 litre.	%	Longueurs absolues d'albumine digérées en millimètres.		Longueurs absolues d'albumine digérées en millimètres.		Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contrôle. $\frac{o}{o}$.	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contrôle. $\frac{o}{o}$.	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contrôle. $\frac{o}{o}$.	Moyenne par rapport au tube contrôle. $\frac{o}{o}$.
1/1	13.6	0	15.8	0	14.4	0	0	0	0	0	0	0
1/4	3.4	1	15.4	1	15.2	1	5.71	1	5.71	1	5.71	5.71
1/16	0.85	2	16.3	1.8	15.7	2	11.42	1.8	9.14	1.8	10.28	10.28
1/64	0.212	16	16.2	16	16.1	16.5	94.28	16	91.43	16	92.85	92.85
1/256	0.052	17	16.2	16.8	16.1	17	97.15	17	96	16.8	96.57	96.57
1/1024	0.0133	17.3	17.2	17.2	16.4	17.3	98.86	17.2	98.28	17.2	98.57	98.57
Contrôle.		17.5	17.5	17.5	17.5	17.5	100	17.5	100	17.5	100	100

Concentration de $C_2H_3O_2 Na$.		D'APRÈS NOTRE PROCÉDÉ.											
		1re expérience		2e expérience		3e expérience		4e expérience		Moyenne par rapport au tube contrôle.			
Grammes molécules dans 1 litre.	%	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. o/o	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. o/o	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. o/o	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. o/o	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. o/o	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. o/o
1/1	13.6	15.8	90.28	14.4	82.28	10.2	86.40	10	84.75				85.92
1/4	3.4	15.4	89.84	15.2	86.85	11.4	96.61	11.5	97.46				92.69
1/16	0.85	16.3	93.73	15.7	89.71	11.6	98.29	11.6	98.29				95.02
1/64	0.212	16.2	92.36	16.1	92	11.6	98.29	11.8	100				95.63
1/256	0.052	16.2	92.36	16.1	92	11.5	97.46	11.5	95.46				94.32
1/1024	0.0133	17.2	98.28	16.4	93.71	11.2	94.91	11.5	95.46				95.59
Contrôle.		17.5	100	17.5	100	11.8	100	11.8	100				100

Formiate de Soude (poids moléc. 68.02).

Ce sel exerce une accélération à partir de 0.4 %.

Concentration de HCO ₂ Na.		D'après Fujitani.		D'après notre procédé.		D'après Fujitani.					
Grammes moléc. d'1 litre.	%	Longueurs absolues d'albumine digérées en millimètres.		Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contrôlé. %	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contrôlé. %	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contrôlé. %	Moyenne par rapport au tube au tube contrôlé. %	
1/1	6.802	0	12.8	0	11	0	0	0	0	0	0
1/4	1.70	1.5	16.9	1	17.1	1.5	8.10	1	5.40	6.75	6.75
1/16	0.425	4	19.1	3.5	19.2	4	21.62	3.5	18.91	20.26	20.26
1/64	0.146	16.5	19.5	16	19.7	16.5	89.19	16	86.48	87.83	87.83
1/256	0.0265	17.9	19.4	17.9	19	17.9	96.75	17.9	96.76	96.75	96.75
1/1024	0.0066	18	19	18.5	19	18	97.30	18.5	100	98.65	98.65
Contrôle.		18.5	18.5	18.5	18.5	18.5	100	18.5	100	100	100

Concentration de $\text{HCO}_3 \text{ Na}$.		D'APRÈS NOTRE PROCÉDÉ.											
		1 ^{re} expérience		2 ^e expérience		3 ^e expérience		4 ^e expérience		Moyenne par rapport au tube contrôlé.			
Grammes moléc. dans 1 litre.	o/o	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. o/o	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. o/o	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. o/o	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. o/o	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. o/o	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. o/o
1/1	6.80	12.8	69.19	11	59.5	12	66.67	12.2	68.56				65.98
1/4	1.70	16.9	91.36	17.1	92.4	17.5	97.22	18	100				95.24
1/16	0.425	19.1	103.2	19.2	103.5	18.3	101.6	18.4	102.2				102.62
1/64	0.146	19.5	105.4	19.7	109	18	100	18.3	101.6				104
1/256	0.0265	19.4	104.9	19	102.7	18.4	102.2	19	105.5				103.8
1/1024	0.0066	19	102.7	19	102.7	17.9	99.99	18	100				103.3
Contrôle.		18.5	100	18.5	100	18	100	18	100				100

Borax (poids moléc. 382).

Le Borax a une action défavorable par les deux procédés.

Concentration du Borax.		D'après Fujitani.		D'après notre procédé.	
Grammes moléc. de 1 litre.	%	Longueurs d'albumine digérées en millimètres.	Longueurs d'albumine digérées en millimètres.	Longueurs d'albumine digérées en millimètres.	Longueurs d'albumine digérées en millimètres.
1/1	38.2 (1)	—	—	—	—
1/4	9.55	0	0	0	0
1/16	2.4	0	0	17.4	17.6
1/64	0.6	11.2	11	18.1	17.9
1/256	0.15	18	18.2	18	18.7
1/1024	0.037	18.9	18.8	18.8	19
Contrôle.		19	19	19	19

Concentration du Borax.		D'après Fujitani.			
Grammes moléc. de 1 litre.	%	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contrôle. %	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contrôle. %
1/1	38.2	—	—	—	—
1/4	9.55	0	0	0	0
1/16	2.4	0	0	0	0
1/64	0.6	11.2	58.94	11	57.88
1/256	0.15	18	94.74	18.2	95.70
1/1024	0.037	18.9	99.49	18.8	98.95
Contrôle.		19	100	19	100

(1) On ne peut pas obtenir une solution de cette concentration.

Concentration du Borax.		D'après notre procédé.					
Grammes molécules dans 1 litre.	%	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contrôlé. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contrôlé. %	Moyenne par rapport au tube contr. %	
1/1	38.2	—	—	—	—	—	
1/4	9.55	0	0	0	0	0	
1/16	2.4	17.4	91.75	17.6	92.63	92.1	
1/64	0.6	18.1	95.26	17.9	94.20	94.73	
1/256	0.15	18	94.74	18.7	98.42	96.58	
1/1024	0.037	18.8	98.95	19	100	99.47	
Contrôle.		19	100	19	100	100	

Peptone Witte.

Cette substance a une action retardatrice sur la digestion dans les deux méthodes.

Teneur en peptone grammes ‰	D'après Fujitani.		D'après notre procédé.		Teneur en peptone grammes ‰	D'après Fujitani.				
	Longueurs absolues d'albumine digérées en millimètres.	Longueurs absolues d'albumine digérées en millimètres.	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contrôle. ‰		Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contrôle. ‰	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contrôle. ‰	Moyenne par rapport au tube contrôle. ‰
5	1.5	2	18.4	18.9	5	1.5	7.38	2	9.85	8.62
1.25	6.8	6.8	20	20	1.25	6.8	33.5	6.8	33.5	33.5
0.311	16.5	16.6	19.8	20	0.311	16.5	81.30	16.6	81.78	81.54
0.078	19.5	19.6	19.8	19.9	0.078	19.5	96.07	19.6	96.57	96.32
0.0195	19.4	19.7	19.8	19.1	0.0195	19.4	95.58	19.7	97.06	96.32
0.0048	19.7	19.5	19.6	19.2	0.0048	19.7	97.07	19.5	96.07	96.52
Contrôle.	202	202	202	202	Contrôle	202	100	202	100	100

Teneur en peptone grammes ‰	D'APRÈS NOTRE PROCÉDÉ.											
	1 ^{re} expérience		2 ^e expérience		3 ^e expérience		4 ^e expérience		Moyenne par rapport au tube contrôle. ‰			
	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. ‰	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. ‰	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. ‰	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. ‰				
5	18.4	91.08	18.9	93.57	19.03	84.28	19.8	87.22	89.04			
1.25	20	99.01	20	99.01	21.06	94.42	22	96.91	97.34			
0.311	19.8	98.02	20	99.01	22	96.07	21.7	95.59	97.15			
0.078	19.8	98.02	19.9	98.51	21.2	92.5	20.9	92.07	97.27			
0.0195	19.8	98.02	19.1	94.55	20.4	89.08	20.7	91.19	93.21			
0.0048	19.6	97.03	19.2	95.05	18.4	80.35	17.8	78.41	87.72			
Contrôle.	202	100	202	100	22.8	100	22.7	100	100			

Saccharose.

Par notre méthode l'effet du sucre est plutôt favorable.

Teneur en sucre grammes %	D'après Fujitani.		D'après notre procédé.
	Longueurs absolues d'albumine digérées en millimètres.		
30	10.1	10.4	19
7.5	11	11.2	17.7
1.875	16	16	17
0.469	16.6	16.5	17.7
0.116	16.9	16.8	18
0.029	17	17	17.6
Contrôle.	17	17	17

Teneur en sucre grammes %	D'après Fujitani.			
	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contrôle. %	Long. abs. en mm.	Par rapport au tube contrôle. %
30	10.1	59.41	10.4	61.17
7.5	11	64.69	11.2	65.88
1.875	16	94.12	16	94.12
0.469	16.6	97.64	16.5	97.06
0.116	16.9	99.41	16.8	98.83
0.029	17	100	17	100
Contrôle.	17	100	17	100

D'APRÈS NOTRE PROCÉDÉ.

Teneur en sucre grammes %	1 ^{re} expérience		2 ^e expérience		3 ^e expérience		4 ^e expérience		Moyenne par rapport au tube contrôle. %
	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	Longueurs absolues en mm.	Par rapport au tube contr. %	
30	19	111.8	19	111.8	22.2	111	22.2	113.9	112.1
7.5	17.7	104.1	18	105.8	19.5	97.5	20.7	106.2	103.4
1.875	17	100	17	100	18.5	92.5	18.7	95.90	97.1
0.469	17.7	104	17	100	19.5	97.5	19	97.44	99.67
0.116	18	105.8	18	105.8	20	100	19	97.44	102.27
0.029	17.6	103.6	17.5	102.9	19.5	99	19.5	100	101.2
Contrôle.	17	100	17	100	19.5	100	19.5	100	100

Valeurs obtenues par notre procédé, exprimées en % par rapport aux tubes contrôlés.

Grammes molécules dans 1 litre.						
	1/1	1/4	1/16	1/64	1/256	1/1024
<i>Sels</i>	%	%	%	%	%	%
NaCl	57.07	90.06	99.22	99.68	99.44	99.22
KCl	49.90	89.61	94.80	93.58	94.93	94.95
NH ₄ Cl	50.35	95.7	95.25	92.84	94.39	92.07
10 H ₂ O + Na ₂ SO ₄	—	57.23	74.98	102.5	107	108.2
7H ₂ O + Mg SO ₄	50.49	53.7	97.7	102.85	103.37	104.22
KI	62.10	94.21	95.26	97.21	98.97	97.66
CH ₃ CO ₂ Na + 3H ₂ O	85.92	92.69	95.02	95.63	94.32	95.59
HCO ₂ Na	65.98	95.24	102.62	104	103.8	103.3
Na ₂ Bo ₄ O ₇	—	0	92.1	94.73	96.58	99.47
<i>Substances</i>						
Saccharose	112.1	103.4	97.1	99.67	102.27	101.2
Peptone	89.04	97.39	97.15	95.27	93.21	87.72

Valeurs obtenues par le procédé de Fujitani, exprimées en % par rapport aux tubes contrôlés.

	%	%	%	%	%	%
<i>Sels</i>						
NaCl	25.46(?)	43.59	45.64	88.41	94.87	96.66
KCl	19.23(?)	33.33	43.34	79.24	89.43	92.32
NH ₄ Cl	31.94(?)	44.44	51.94	94.44	98.34	99.44
Na ₂ SO ₄ + 10 H ₂ O	—	40.31	59.06	67.50	80.62	96.56
Mg SO ₄ + 7H ₂ O	0	42.86	51.43	57.14	58.28	90.28
KI	0	30.33	45.71	73.48	93.71	94.53
CH ₃ CO ₂ Na + 3H ₂ O	0	5.71	10.28	92.85	96.57	98.57
HCO ₂ Na	0	6.75	20.26	87.83	96.75	98.65
Na ₂ Bo ₄ O ₇	—	0	0	58.41	95.22	99.22
<i>Substances</i>						
Saccharose	60.29	65.28	94.12	97.35	99.12	100
Peptone	8.62	33.5	81.54	96.52	96.32	96.52

1/1 — 30 gr. saccharose; — 1/1 — 5 gr. peptone.

Conclusions.

Les expériences entreprises suivant notre méthode, nous font voir, sous un jour tout nouveau, l'effet de divers sels sur la digestion peptique de l'albumine.

Alors que la plupart des auteurs et nous même, par le procédé habituel, nous n'obtenons qu'un effet nuisible, en se plaçant dans d'autres conditions d'expérimentation, on peut obtenir un effet favorable. Il est à remarquer, qu'en fortes concentrations, tous les sels retardent la digestion.

Parmi les sels examinés, Na_2SO_4 , MgSO_4 , et le formiate de soude inclus dans l'albumine nous ont donné une accélération de la digestion :

Na_2SO_4 , à partir de . . .	0,05 %
MgSO_4 , » » . . .	0,38 %
Formiate » » . . .	0,42 %

Parmi les substances, autres que les sels minéraux, le sucre de canne est plutôt favorable à la désaggrégation de l'albumine, tandis que la peptone nuit à sa digestion,

Comment expliquer l'action utile de certains sels sur la digestion peptique artificielle de l'albumine? Leur effet sur la pepsine ne peut être que défavorable; comme le montrent les expériences faites d'après FUJITANI, il faut admettre que les sels agissent sur l'albumine.

On conçoit que par notre procédé, l'effet des sels ne soit pas aussi nuisible; en effet, si les tubes d'albumine préparés par notre méthode et les solutions digestives contenant le sel, préparées d'après Fujitani, sont équivalents deux à deux en sel, la quantité de sel renfermée dans le petit cylindre est infiniment moindre que dans les solutions; en se peptonisant, le cylindre d'albumine lâche son sel petit à petit et l'on comprend que l'effet néfaste sur la pepsine soit ainsi moins intense que par le procédé ordinaire. Mais cela n'explique pas les cas où le sel accélère la digestion. Peut-être que l'albumine contenant le sel est moins compacte, et offre moins de résistance à l'attaque du suc gastrique que l'albumine pure; de plus, le sel a un pouvoir osmotique qui attire le liquide digestif dans l'albumine.

HOFMEISTER (1) et SPIRO (2) ont montré que les colloïdes se gonflent plus quand ils se trouvent dans un milieu salin et qu'ils absorbent alors plus d'eau. Hofmeister a trouvé que c'est dans les solutions de Na_2SO_4 que ce phénomène se produit le plus intensément. Or, dans notre cas, c'est

(1) HOFMEISTER : Archiv. f. exper. pathol. 27 et 28.

(2) SPIRO : Hofmeister's Beiträge 1903.

précisément Na_2SO_4 qui agit le plus favorablement; on peut admettre que ce sel inclus dans l'albumine active l'imbibition de cette albumine par le suc digestif, et hâte ainsi la peptonisation.

Si, par le procédé de FUJITANI, Na_2SO_4 agit défavorablement, c'est que l'effet utile de l'imbibition plus intense est annihilé par l'effet nuisible de ce sel sur la pepsine. En résumé, si d'un côté un sel agit favorablement sur la digestion de l'albumine en facilitant l'imbibition, d'un autre côté, il altère la pepsine. La quantité d'albumine digérée sera le résultat de la lutte entre ces deux facteurs.

De ces expériences *in vitro*, on peut tirer quelques conclusions pratiques. Nous avons vu que NaCl ajouté à l'albumine facilite dans certains cas la digestion de celle-ci, tandis que si NaCl se trouve dissout dans le liquide digestif, son action est toujours nuisible; cela démontre la nécessité qu'il y a de saler les aliments avant la cuisson; en effet, grâce à celle-ci le sel pénètre et se répand uniformément dans les aliments et nous nous trouvons dans les conditions des expériences entreprises suivant notre méthode.

L'art culinaire recommande d'ailleurs de procéder ainsi, non parce que la digestion se fait alors plus facilement, ce qu'on ignorait, mais parce que le goût est plus satisfait.

Nous avons vu, dans le procédé de FUJITANI, les solutions de KI se colorer en brun par suite de la mise en liberté de I sous l'influence de HCl du liquide digestif. Or, I irrite l'estomac, ce qui expliquerait l'inappétence que provoque l'administration de KI chez certaines personnes.

Il serait donc utile de ne donner KI que quand l'estomac ne contient pas de HCl , ou bien d'incorporer ce sel dans un véhicule non attaqué par HCl , mais que l'alcalinité intestinale pourrait dissoudre.

Das Ylang-Ylang-Öl

pharmakologisch untersucht

VON

DR. P. KETTENHOFEN

Arzt aus Trier.

Ein deutscher Jäger auf Java, Graf BERCHTOLD, lenkte neuerdings die Aufmerksamkeit auf das Ylang-Ylang-Öl und seine therapeutische Verwendung. In einem Bericht vom Jahre 1903 sagte er unter anderm dies :

« *Uvaria odorata*, malayischer Name *Cananga wangi*, gilt als wirksames Mittel gegen Malariafieber und zwar werden von den inländischen Dukuns (Heilkünstlern) speziell die wohlriechenden Blüten oder auch die Wurzelrinde angewendet. Dieser grosse Baum, der in keiner der die Niederlassungen der Eingeborenen überschattenden und umsäumenden Baumanlagen fehlt, wird in allen bewohnten Strecken Javas vorgefunden. Die duftreichen Blüten desselben sind ein gesuchter Marktartikel und werden auch zur Bereitung des wohlriechenden *Cananga*-Öles verwendet. »

« Die Blüten oder allein die Wurzelrinde werden wie folgt als Tee zubereitet : Man füllt ein Gefäss zur Hälfte mit Blüten oder Rinde und giesst dieses hierauf voll mit Wasser; sodann wird der Inhalt über einem gelinden Feuer langsam zum Sieden gebracht und so lange gekocht, bis sich das Teequantum durch Verdampfung ungefähr auf die Hälfte vermindert hat. Nun wird der Tee abgossen und dem Kranken morgens, mittags und abends je eine Tasse voll verabreicht. »

Zusammensetzung und Eigenschaften.

Das Ylang-Ylang-Öl gehört, wie schon angedeutet, zur Gruppe der milden ätherischen Öle, ist von hellgelber Farbe, klarer, durchsichtiger

Beschaffenheit und besitzt einen feinen, blumigen Geruch. Was seine chemische Zusammensetzung anbelangt, so ist es ein Gemisch verschiedener Stoffe. GAL wies zuerst im Jahre 1873 Benzoësäure und später REYCHLER Essigsäure darin nach, und zwar beide in Ätherform. An alkoholischen Bestandteilen enthält es Linalool, Geraniol und den Methyläther des p.-Kresols; diese drei letztern sind charakteristisch für den Geruch.

Ausserdem sind noch eine Anzahl Riechstoffe teils mit Sicherheit nachgewiesen und isoliert, teils als sehr wahrscheinlich in dem Öl vorhanden festgestellt worden. Ich verweise auf die genauen Angaben bei GILDEMEISTER und HOFFMANN S. 468. Das Öl ist in Alkohol schwer, in fetten Ölen leicht löslich und gibt in alkoholischer Lösung mit Eisenchlorid die für die Anwesenheit von Phenol charakteristische violette Farbreaktion. Sein spezifisches Gewicht liegt zwischen 0,930 und 0,950.

Die Kenntnis der Bestandteile des Öles hat die Hauptvertreterin der Ylang-Ylang-Gewinnung, die Firma SCHIMMEL & Co, veranlasst, ein synthetisches Ylang-Ylang-Öl darzustellen, das den Vorzug besitzt, dass es stets von ganz gleichmässiger chemischer Beschaffenheit ist. Ich bediente mich des natürlichen Öls, das mir die Firma SCHIMMEL u. Co. in liberalster Weise zur Verfügung gestellt hatte.

Bei der pharmakologischen Untersuchung des Ylang-Ylang-Öles waren nun eine ganze Anzahl von Umständen zu berücksichtigen, ehe man daran denken konnte, seine viel gerühmte spezifische Wirkung bei Malaria am Menschen zu erproben. Da der Erreger der Malaria bekanntlich zu den Protozoën und zwar den Amöben gehört, so lag die Frage am nächsten: Ist das Ylang-Ylang-Öl überhaupt imstande, Mikroorganismen wie die Malariaamöbe zu lähmen und abzutöten, wie dies ja in evidenter Weise vom Chinin durch die Arbeiten von C. BINZ und seinen Nachfolgern bewiesen ist? Nach Bejahung dieser Frage konnte man dann daran denken, die Wirkungen des Öles auf den Organismus der höhern Tiere zu untersuchen.

Folgendes war vor allem zu beantworten:

1/ Wie reagieren nach Einführung des Öles das Gehirn und das Rückenmark, die peripheren Nerven, das Herz, Blut und Atmung?

2/ Liefert die Untersuchung an dem in seinen Lebenstätigkeiten gut zu beobachtenden Frosch ein Ergebnis, das sich auf den Warmblüter übertragen und an ihm vervollständigen liesse?

3/ Ist schliesslich eine Übertragung der eventuellen Ergebnisse auf den Menschen möglich und zulässig?

Was seine Wirkung auf die äussere Haut anbetrifft, so verhielt es sich indifferent. Unverdünnt in diese eingerieben, war es auch nach geraumer Zeit nicht imstande, Rötung oder Ekzem zu erzeugen. Auf die Dauer dürfte beides nicht ausbleiben.

Die Wirkung auf Mikroorganismen.

Die ersten Versuche sollten sich mit der Frage beschäftigen: Vermag das Ylang-Ylang-Öl niedere Lebewesen wie die Malariaamöbe zu lähmen und abzutöten? — Da mir zu den Untersuchungen keine Malariaamöben zur Verfügung standen, so mussten die Versuche mit andern, den Erregern der Malaria in ihrem Wesen ähnlichen Mikroorganismen ange stellt werden. Ich benutzte Kolpoden, Pilze und Fäulnisbakterien, die sich gut in Heu- und Lactuca-Infusen erzeugen lassen, und konnte so zugleich die antiseptische und fäulniswidrige Kraft des Öles prüfen.

Versuch.

In zwei gleichen Zylindergefässen wurde je eine kleine Quantität ziemlich frischen Heues mit 120 ccm. Brunnenwasser übergossen. Dann wurden dem einen Infuse 20 Tropfen Ylang-Ylang-Oel zugesetzt und beide an einen mässig warmen Ort gestellt. Nach acht Tagen wurden beide Infuse einer mikroskopische Prüfung unterzogen. In dem ölfreien Infuse zeigten sich eine Menge Kolpoden und bei einer zwei Tage später vorgenommenen erneuten Untersuchung auch massenhaft Pilze und Fäulnisbakterien. Auch nahm das Präparat allmählich einen fauligen Geruch an. In dem mit dem Oele versetzten Infuse dagegen war keine Spur von Mikroorganismen wahrzunehmen. Tägliche, eine Woche lang fortgesetzte Untersuchungen wiesen stets dasselbe Resultat auf: In dem ölfreien Infuse eine Menge Mikroorganismen, in dem ölhaltigen keine Spur davon.

Die Ergebnisse dieses Versuches zeigen schon recht deutlich, dass das Oel stark bakterizide Eigenschaften besitzt. Es schien mir nun noch angebracht, seine Wirkung auf die lebenden Mikroorganismen direkt zu beobachten.

Versuch.

Einen Tropfen eines Heuinfuses, in dem die verschiedensten Arten von Mikroorganismen umherwimmeln, wird unter dem Mikroskop ein Tröpfchen einer Aufschwemmung des Ylang-Ylang-Oeles mit Wasser, worin es sich nur sehr wenig löst, zugesetzt. Mit dem Eindringen dieser sehr verdünnten Lösung entsteht eine lebhaftere Bewegung unter den Tieren, sie schiessen aufgeregt durcheinander, eine Bestätigung der überall sichtbaren Erfahrung, dass alle lähmende Stoffe zuerst und bei kleiner Gabe erregend wirken. Doch bald werden die Bewegungen langsamer und bereits nach fünf Minuten zeigen die grössern Tiere kein Leben mehr, während die kleinen Bakterien noch umher schwimmen. Nach weitem 10 Minuten sind sämtliche in dem Präparat ent haltenen Mikroorganismen regungslos.

In analoger Weise wurden drei weitere Versuche angestellt, die stets denselben Erfolg hatten.

Die Versuche dieser Reihe stellen also in übereinstimmender Weise fest, dass das Öl sehr wohl Mikroorganismen zu lähmen und abzutöten vermag, eine Eigenschaft, die ja auch anderen ätherischen Ölen zukommt. Es sei hier Gelegenheit genommen, eine bereits bei früheren Prüfungen

bakterizider Stoffe festgestellte Tatsache zu bestätigen, dass die Wirkung solcher Stoffe je nach der Grösse der Bakterien verschieden ist, und dass diese um so eher absterben, je grösser sie sind.

Einen weiteren Beweis für die bakterientötende Wirkung des Öles lieferte der folgende Versuch. Bekanntlich finden in der Milch unter dem Einfluss von Mikroorganismen chemische Umsetzungen statt, so vor allen Dingen die Bildung der Milchsäure aus dem Milchzucker. In ähnlicher Weise sind die Spaltpilze der Milch befähigt, aus dem der Milch zugesetzten Schwefel Schwefelwasserstoff zu bilden. Davon kann man sich leicht überzeugen, wenn man der Milch in einem Reagenströhrchen etwas Schwefel zusetzt und über die Öffnung des Röhrchens ein Stück mit Bleiacetatlösung getränkten Fliesspapiere bringt. Nach einiger Zeit tritt Schwärzung des Papiere ein : Es hat sich durch Einwirkung des entstehenden H_2S schwarzes Schwefelblei gebildet.

Um nun festzustellen, ob und in welcher Konzentration das Ylang-Ylang-Öl diese Bildung von H_2S zu verhindern vermag, also die Bakterien der Milch zu lähmen und abzutöten imstande ist, wurde folgender Versuch nach der von BRÜNING angegebenen Methode angestellt :

Versuch.

In 10 Reagenströhrchen wurden je 10 ccm. rohe Kuhmilch gebracht. Dann wurde den einzelnen Röhrchen das Ylang-Ylang-Oel tropfenweise zugesetzt, und zwar in folgender Reihe : 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 32 Tropfen. Ausserdem wurden 3 Kontrollgläser mit je 10 ccm. Milch beschickt, ohne Zusatz von Oel. Nunmehr wurde allen 12 Gläsern eine Messerspitze Schwefel in der Form des Sulfur praecipitatum zugesetzt und das Ganze gut durchgeschüttelt. Mittels eines festschliessenden Wattepfropfens wurde sodann in die Oeffnung der Röhrchen ein mit Bleiacetat getränktes Stück Fliesspapier geklemmt. Dann wurden die Röhrchen in den Brütschrank gebracht und 24 Stunden lang bei 35° C. darin belassen.

Der Versuch ergab folgendes Resultat : Das Bleiacetatpapier der 3 Kontrollgläser zeigte eine intensive Schwärzung. Ebenso wiesen die Präparate mit 1, 2, 4, 6, 8 Tropfen Oelzusatz eine starke Schwärzung auf. Bei dem mit 12 Tropfen Oel versetzten Präparate war die Schwärzung nur mehr gering und bei den andern 4 fehlte sie vollkommen. Also genügte der Zusatz von 16 Tropfen Ylang-Ylang-Oel, um die H_2S -Entwicklung zu hindern oder, was dasselbe ist, die Milchbakterien zu lähmen.

Die Wirkung auf die farblosen Blutzellen.

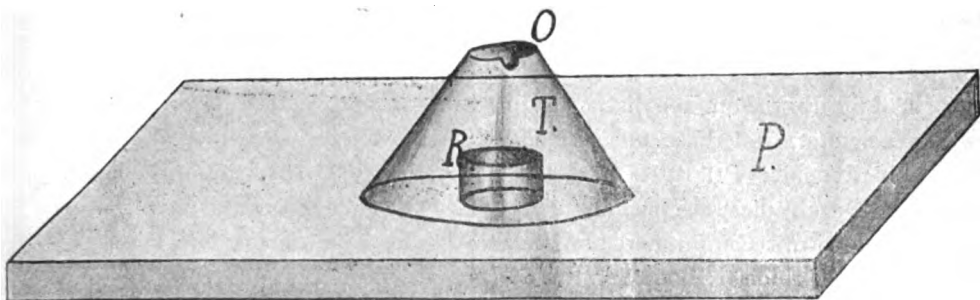
Nachdem die energische Wirkung des Öles auf die verschiedensten Arten von Mikroorganismen durch diese Versuche klargestellt, war zu untersuchen, ob eine derartige Wirkung sich auf die amöboiden Bewegungen der farblosen Blutzellen und ihre Auswanderung aus der Blutbahn übertragen lasse. Ähnliche Wirkungen sind ja nicht nur für andere ätherische Öle, sondern auch für eine Anzahl anderer Stoffe, so besonders

von C. BINZ und KOBERT für das Chinin nachgewiesen worden (1). Es lag also die Frage nahe: Ist das Ylang-Ylang-Öl imstande, die farblosen Blutzellen zu lähmen und ihre Auswanderung aus der Blutbahn zu verhindern?

Zu diesen Versuchen wählte ich das Mesenterium des Frosches, an dem man die Auswanderung der Leukozyten sehr schön beobachten kann. Es wurde zu diesem Zweck an vorher durch Curare oder Urethan gelähmten Fröschen das Mesenterium präpariert; dann wurde dasselbe den Dämpfen des Öles ausgesetzt und ihre Wirkung auf die Leukozyten unter dem Mikroskop beobachtet.

Ich benutzte bei diesen Versuchen den von C. BINZ speziell für derartige Untersuchungen konstruierten, ebenso einfachen wie praktischen Apparat, der hier zum erstenmal abgebildet ist.

Auf der Glasplatte P ist ein Glastrichter T aufgekittet, über dessen obere Öffnung O das vorher präparierte Mesenterium eines Frosches vorsichtig ausgebreitet wird. Am Boden des Trichters ist ferner ein Glasring R aufgekittet, der sich genau unter der Öffnung des Trichters



befindet. Ein am oberen Rande des Trichters befindlicher Ausschnitt ermöglicht es, mittels eines Kapillarröhrchens einige Tropfen des Öles in den Trichter zu bringen, ohne das dabei das Präparat verschoben oder gezerrt wird. Das Öl befindet sich dann in den Räume zwischen der Trichterwand und dem Glasring. Dadurch erreicht man, dass die Dämpfe des Öles das über die Öffnung gespannte Mesenterium in seiner ganzen Ausdehnung treffen und ihre volle Wirksamkeit auf es entfalten können; anderseits verhütet man, dass das Öl in das Gesichtsfeld eindringt und so zu störenden Verhältnissen der Lichtbrechung Veranlassung gibt.

Bei all diesen Versuchen wurde stets ein Kontrollpräparat angefertigt, um vor Irrtümern geschützt zu sein.

(1) KOBERT und SCHUMACHER, Dorpater Arbeiten. 1894. X. 1–65. *Neue experimentelle Bestätigung der Resultate* von C. BINZ. — Ferner dieses Archiv IV. 289.

Versuch.

Zwei Frösche von gleicher Grösse und Beschaffenheit werden mit je 0,15 g. Urethan narkotisiert. Dann wird bei beiden das Mesenterium in der angegebenen Weise präpariert. Das eine Präparat, das ich mit O bezeichnen will, wird dann auf dem Binz'schen Apparate den Dämpfen des Ylang-Ylang-Oeles ausgesetzt, während das Kontrolpräparat, das ich mit K bezeichnen will, kein Oel erhält. Dann werden beide Präparate in gewissen Zwischenräumen unter dem Mikroskope beobachtet.

Bereits nach zwei Stunden ist bei K die Auswanderung der Leukozyten im Gange, während bei O davon nichts wahrzunehmen ist. Nach 5 Stunden bietet sich folgendes Bild: Bei K ist die Auswanderung der farblosen Zellen lebhaft vor sich gegangen; besonders zwischen den Gabelungen der Kapillargefässe liegen die Leukozyten in grosser Zahl angehäuft. Bei O dagegen sind ausserhalb der Blutbahn keine Leukozyten wahrzunehmen, eine Diapedesis hat nicht stattgefunden. Nur erscheinen die Konturen der Bindegewebsfibrillen etwas deutlicher und leicht gewellt, was auf eine geringe Koagulation des Eiweisses durch die Oeldämpfe zurückgeführt werden kann.

Diesen Versuch habe ich noch viermal wiederholt, stets mit genau dem gleichen Resultat. Ich gebe hier die Abbildung. Während man in dem Controlpräparat K die Leukozyten über das ganze Gesichtsfeld zerstreut als dunkle Punkte liegen sieht, ist das andere Präparat O vollständig frei davon. Ich habe die Präparate mit schwacher Vergrösserung gezeichnet, weil diese uns ein klares Bild von dem prinzipiellen Unterschied beider Präparate gibt und eine bessere Uebersicht ermöglicht.

Durch diese Versuche ist der Beweis geliefert, dass das Ylang-Ylang-Öl mit Chinin und andern Stoffen die Eigenschaft teilt, lähmend auf die farblosen Blutzellen zu wirken und ihre Auswanderung aus der Gefässbahn zu verhindern. Und zwar tun das schon die bei Zimmerwärme abgegebenen geringen unsichtbaren Dämpfe.

Die Allgemeinen Wirkungen auf den Kaltblüter.

Nachdem durch diese ganze Reihe von Versuchen die bakterientötende Kraft des Öles, seine antiseptischen und fäulniswidrigen Eigenschaften, seine lähmende Wirkung auf bewegliches Protoplasma in hinreichender Weise klargestellt war, konnte man dazu übergehen, seine allgemeinen Wirkungen auf den Organismus höherer Tiere zu erproben. Denn wenn irgend ein therapeutischer Vorteil aus den vorher beschriebenen Eigenschaften des Öles gezogen werden sollte, musste erst der Beweis geliefert werden, dass es bei höher organisierten Tieren, also auch beim Menschen, nicht giftig wirkt. Die Versuche wurden zunächst am Frosch angestellt. Es gelangten gesunde Eskulenten und Temporarien in mittleren Gewicht von 30—40 g zur Verwendung. Es wurden im

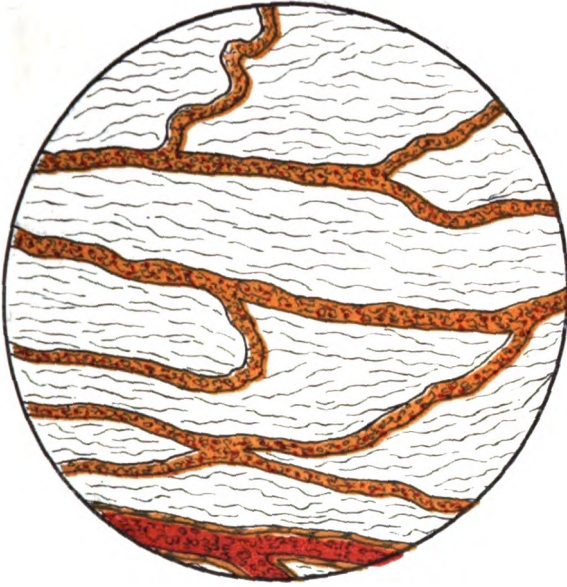


Fig. II. Präparat O.

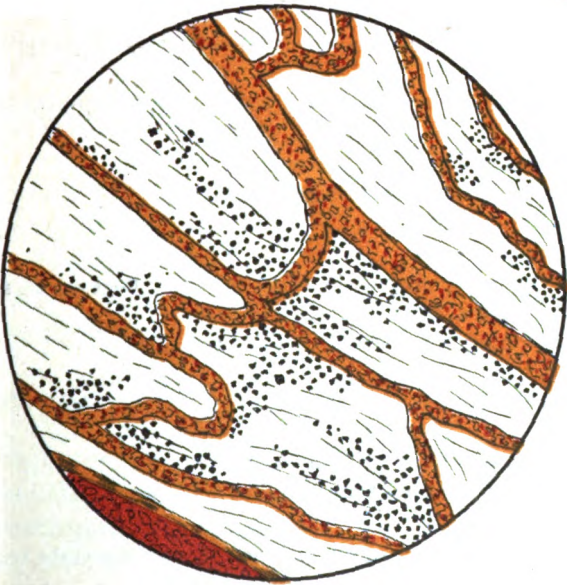


Fig. I. Präparat K.

Schwache Vergrößerung.

ganzen 8 Versuche gemacht, bei denen das Öl stets subkutan injiziert wurde.

Versuch.

Muntere Eskulenta, 35 g. schwer.

11 h. Injektion von 0,05 ccm. Ylang-Ylang-Oel unter die Rückenhaul.

12 h. Tier etwas träge, verträgt die Rückenlage noch nicht; Atmung gut.

6 h. Trägheit hat zugenommen, Atmung ist gesunken. Rückenlage wird 10—12 Sekunden lang ertragen. Das Tier erhebt sich schwerfällig; Augen fast geschlossen.

Am folgenden Tage 11 h. Lähmung vollständig, jedoch noch schwache Reflexe auf sensible Reize. Atmung steht still. Das blossgelegte Herz zeigt 12 ziemlich kräftige Schläge in der Minute.

5 h. 30'. Reflexe vollständig erloschen. In der Minute 12 schwache Herzschläge. Augen geschlossen.

6 h. 45'. Tier tot.

Versuch.

Gesunde Eskulenta 31 g. schwer. Herz 31, Atmung 56 die Minute.

11 h. 30'. Injektion von 0,05 ccm. Oel unter die Rückenhaul.

5 h. 30'. Tier vollständig gelähmt. Reflexe auf sensible Reize noch vorhanden. Atmung steht still. In der Minute 20 ziemlich kräftige Herzschläge. Augen halb geschlossen.

Am folgenden Tag 10 h. Tier tot.

Versuch.

Eskulenta 30 g. schwer. Das freigelegte Herz zeigt in der Minute 44 Schläge.

10 h. 54'. Injektion von 0,1 ccm. Oel in den Rückenlymphsack. Bereits nach 3 Minuten verträgt das Tier die Rückenlage.

10 h. 58. 32 Herzschläge pro Minute.

11 h. Reflexe noch schwach vorhanden. Herz 32.

11 h. 4'. Herz 26.

11 h. 10'. Herz 25.

11 h. 20'. Herz 20. Atmung steht still. Das Tier liegt regungslos auf dem Rücken und reagiert nicht mehr auf sensible Reize.

12 h. Herz 18 ziemlich schwache Schläge pro Min.

12 h. 22'. Herz 18.

12 h. 44'. Herz 15.

1 h. 36'. Herz 12.

3 h. 20'. Herz 12 sehr schwache Schläge.

6 h. 25'. Das Herz steht in Diastole still.

Wir sehen aus diesen 3 Versuchen, dass schon die Gabe von 0,05 ccm genügt, um Frösche von mittlerer Grösse und mittlerem Gewichte zu lähmen und zu töten. Zuerst tritt die Wirkung am centralen Nervensystem in die Erscheinung, die Tiere werden träge, vertragen die Rückenlage, bis schliesslich der ganze Körper von Lähmung befallen ist.

An zweiter Stelle werden die Atmungszentren ergriffen, die Atmung sinkt und hört schliesslich ganz auf. Zuletzt greift die Lähmung auf das Herz über, es folgt Abnahme der Frequenz und Stärke der Herzschläge und schliesslich Herzstillstand. Auch hier ist das Herz wiederum das « ultimum moriens ».

Nach diesen Ergebnissen war es das nächste, die für den Frosch *tödliche Gabe* annähernd zu bestimmen.

Eine Reihe von Versuchen ergab, dass sie als subkutane Einspritzung für einen mittleren Frosch zwischen 0,02 und 0,03 ccm. liegt. Anders ist es mit den *Dämpfen* des Öles. Sie vermögen selbst nach längerer Einwirkung ausser vorübergehender Trägheit und geringem Absinken der Atemfrequenz, keinerlei schwerere Erscheinungen zu machen. Das mag folgender Versuch lehren :

Versuch.

10 h. 25'. Ein frisch gefangener, ganz unversehrter Frosch wird unter eine Glasglocke gesetzt, in der sich eine mit 15 Tropfen Ylang-Ylang-Oel getränktes Schwämmchen befindet, und zwar so, dass er das Oel nicht berühren kann, sonder nur seine Dämpfe einatmet. Atmung 76 in der Minute.

11 h. 25'. Keine Erscheinungen; das Tier bewegt sich innerhalb der Glocke ohne Zeichen von Trägheit, Atmung 76 pro Minute.

12 h. 30'. Zustand unverändert. Zeitweilig springt das Tier innerhalb der Glocke umher. Atmung 78.

5 h. Tier scheint etwas träge; Atmung gesunken, 66 die Minute. Sonst keinerlei Erscheinungen von Lähmung.

Am folgenden Tag 10 h. 30'. Tier vollkommen normal; bei Berührung springt es munter in der Glocke auf und ab. Atmung wieder gestiegen auf 74 in der Minute. Auch im Laufe des Tages tritt keine Aenderung auf.

Nach diesen einleitenden Versuchen am Kaltblüter wurde zum Warmblüter übergegangen. Als Weg zum Beibringen des Öles wurde sowohl die subkutane und intravenöse Injektion, als auch die Schlundsonde benutzt. Die Versuche wurden sämtlich unter Zuhilfenahme eines Kontrolltieres angestellt.

Die allgemeinen Wirkungen auf den Warmblüter.

Zu dem ersten Versuche dieser Reihe wählte ich eine Ratte. Alle übrigen Versuche wurden mit weissen und grauen Kaninchen in verschiedenen Gewichtslagen ausgeführt.

Versuch.

Weisse Ratte 200 g. schwer, Atmung 112.

10 h. 15'. Subkutane Injektion von 0,5 ccm. Ylang-Ylang-Oel.

10 h. 30'. Tier sitzt still mit halbgeschlossenen Augen.

11 h. Trägheit hat zugenommen; die Atmung ist etwas schwerer geworden, 100 pro Minute. Zeitweilig öffnet das Tier die Augen und schnuppert umher, um sich gleich wieder hinzukauern.

12 h. Zustand unverändert; Atmung 198.

5 h. Die Erscheinungen von Trägheit sind teilweise zurückgegangen, das Tier scheint noch etwas müde. Augen fast ganz geöffnet. Atmung 108.

Tags darauf 10 h. 30'. Trägheit vollkommen geschwunden; das Tier ist wohl und munter. Atmung 108 pro Minute.

12 h. Das Tier unterscheidet sich in seinem Verhalten nicht von dem Kontrolltier.

5 h. Tier ist munter und frisst. Atmung 100. Atmung des Kontrolltieres 102. Das Tier bleibt auch in der Folge vollkommen normal.

Versuch.

Graues Kaninchen 2050 gr. schwer.

12 h. Injektion von 0,05 ccm. Ylang-Ylang-Oel in die Ohrvene.

Nach kurzer Zeit wird die Atmung etwas rascher und oberflächlicher, das Tier liegt träge mit gespreizten Beinen.

1 h. Die Erscheinungen haben nicht zugenommen. Das Tier frisst. Atmung noch etwas rasch.

5 h. 30'. Tier noch etwas träge, sonst unverändert.

Am folgenden Tag 11 h. Erscheinungen von Trägheit nicht mehr wahrnehmbar, das Tier ist vollkommen munter und frisst.

Versuch.

11 h. Einem weissen Kaninchen von 2400 g. Gewicht wird 0,5 ccm. Ylang-Ylang-Oel, das *Zehnfache* des im vorigen Versuch gegebenen, in die Ohrvene direct injiziert. Puls 116, Atmung 90 in der Minute.

11 h. 30'. Tier sitzt still; Atmung etwas unregelmässig.

12 h. Tier ist träge und schläfrig, Atmung ziemlich schwer, 94 in der Minute, Puls 108.

12 h. 30'. Unverändert.

2 h. Atmung schwer und rasch, 160 in der Minute. Puls 100. Das Tier macht einen schläfrigen und ziemlich elenden Eindruck.

5 h. 15'. Tier sehr elend; Augen halb geschlossen. Atmung, 130 die Minute.

Gegen 7 h. tritt unter Krämpfen der Tod ein.

Die *Sektion* ergab folgenden Befund: Die Lunge ist ausserordentlich blutreich und von zahlreichen Hämorrhagien durchsetzt. Einzelne Teile der Lunge fühlen sich fest an; herausgeschnitten und in Wasser gelegt, sinken sie sofort unter. Die Teile, die sich nicht fest anfühlen, schwimmen auf dem Wasser und entleeren bei Druck eine schaumige Flüssigkeit. Das Ganze erweist sich als disseminierte Pneumonie mit grossen Inseln von Hämorrhagien.

Offenbar hat das ätherische Oel, ziemlich unverdünnt vom rechten Herzen in die Lunge kommend, hier einen heftigen Reiz veranlasst, von dem die geschilderten Zustände die unmittelbare Folge waren. Solche Folgen von grössern Mengen in die Lungen eindringender ätherischer Oele sind bekannt.

Die Krämpfe müssen wir als Erstickungskrämpfe ansprechen, hervor-

gerufen durch die so rasch bewirkte Verstopfung der Bronchiolen und Alveolen der Lunge. Für eigene Erregung von Krämpfen durch das Oel, etwa wie der Kampfer sie macht, liegt nicht der geringste Anhalt vor.

Versuch.

11 h. 20'. Einem grauen Kaninchen, 2100 g. schwer, wird 0,5 ccm. des ätherischen Oeles an zwei verschiedenen Stellen unter die Rückenhaut injiziert. Atmung 132, Puls 92 in der Minute. Temperatur 37,8° C.

12 h. 15'. Keine Veränderungen wahrnehmbar.

5 h. 15'. Augenfällige Erscheinungen sind nicht eingetreten. Das Tier ist vielleicht etwas träger als das Kontrolltier. Atmung 130, Puls 100 die Minute. Temperatur 38,1°.

Am folgenden Tag 11 h. Verhalten und Aussehen des Tieres von dem des Kontrolltieres nicht verschieden. Atmung 130. Puls 98. Temperatur 38,0°.

5 h. 20'. Unverändert. Tier frisst.

Versuch.

Graues Kaninchen, 1350 g. schwer. Atmung 142, Puls 100 die Minute. Temperatur 38,2°.

10 h. 30'. Injektion von 0,32 ccm. des Oeles an zwei verschiedenen Stellen des Rückens.

12 h. Ohne Besonderheiten. Keine merkliche Trägheit vorhanden. Atmung 130, Puls 100 pro Minute. Temperatur 38,2°.

5 h. 30'. Das Tier verhält sich etwas ruhig; sonst keinerlei Erscheinungen von Vergiftung. Atmung etwas gestiegen, 142. Puls 100. Temperatur 38,6°.

6 h. 30'. Tier etwas munterer, hüpf zeitweise umher.

Folgenden Tags 10 h. 30'. Tier wohl und munter, hüpf umher. Atmung 144. Puls 100. Temperatur 38,5°.

Das Tier wurde, ebenso wie alle andern, noch einige Tage unter Aufsicht gehalten, ohne dass sich irgend etwas krankhaftes eingestellt hätte.

Versuch.

Graues Kaninchen, 1430 g. schwer. Atmung 140, Puls 120. Temperatur 38,8°.

11 h. 30'. Das Tier erhält 1 ccm. des Oeles in 6—7 ccm. Wasser aufgeschwemmt durch die Schlundsonde. Der im Reagenzröhrchen zurückbleibende Rest wird mit einigen Tropfen Alkohol versetzt, nachgegossen.

12 h. 30'. Atmung gesunken 108 pro Minute. Puls 108. Temperatur 39,2°. Sonst ist das Tier munter und zeigt keine Trägheit.

1 h. 20'. Zustand nicht verändert.

5 h. 15'. Atmung 120, Puls 112. Temperatur 39,2°. Tier lebhaft und hüpf umher.

6 h. 30'. Dasselbe.

Andern Tags 10 h. 30'. Das Tier zeigt ein vollständig normales Aussehen. Atmung 120, Puls 108. Temperatur 39,1°.

12 h. Keine neuen Erscheinungen hinzugekommen.

5 h. 15'. Atmung 130, Puls 120. Temperatur 39,1°. Im übrigen ist der Zustand ein normaler.

Das Tier bleibt auch an den folgenden Tagen frei von jeglichen Vergiftungserscheinungen.

Während das Öl beim Frosch schon in ziemlich geringer Gabe eine allgemeine Lähmung herbeiführt, ruft es bei Ratten und Kaninchen nur geringe Erscheinungen hervor. Wohl zeigen sich bei einzelnen Versuchen Schwankungen in der Atem- und Pulsfrequenz, die man auf Rechnung des Öles setzen muss. Kontrolliert man jedoch ein gesundes, unversehrtes Kaninchen längere Zeit, so wird man finden, dass auch bei ihm Atmung und Puls geringen Schwankungen unterliegen. Immerhin kann man annehmen, dass das vorübergehende Abnehmen der Zahl der Atemzüge und Pulsschläge der Wirkung des Öles zuzuschreiben ist. Ähnliche Wirkungen sind ja auch von andern milden ätherischen Ölen bekannt. Auch die Temperatur erleidet durch das Öl keine wesentliche Veränderung. Sicher ist das Öl, wie uns der frühere Versuch lehrt, imstande, heftige Reiz- und Entzündungserscheinungen mit tödlichem Ausgang hervorzurufen, wenn es in grösserer Menge unmittelbar in den Kreislauf gelangt.

Der Einfluss auf die Atemgrösse.

Nachdem wir gesehen haben, dass das Ylang-Ylang-Öl im allgemeinen ein für den Warmblüter nicht giftig in den gewöhnlichen Sinne zu nennender Stoff ist, konnte dazu übergangen werden, seine Wirkung auf die einzelnen Funktionen im speziellen zu prüfen. Wir sahen, dass es Atem- und Pulsfrequenz vorübergehend etwas herabsetzt. Daraus ergab sich die Frage: Wie wirkt das Öl auf Atemgrösse und Blutdruck? Die Versuchsanordnung war die bekannte von GEPPERT und ZUNTZ angegebene. Die Versuchstiere, und zwar sämtlich Kaninchen, wurden vorher mit Urethan narkotisiert.

Versuch.

Kaninchen, 2000 g., eine halbe Stunde vorher mit 2 g. Urethan narkotisiert. Tracheotomie, Anschliessen an die Gasuhr. Messung der normalen Atemgrösse in Kubikzentimetern in vier Ablesungen:

I.	II.	III.	IV.
400	400	400	360
370	380	360	350
360	360	410	400
410	380	380	400
420	400	400	420
<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
1960	1920	1950	1930

3 h. Injektion von 1 ccm. Ylang-Ylang-Oel in 5 ccm. Ol. amygd. dulc. gelöst unter die Nackenhaut. Dann wurde eine Stunde gewartet, um dem Oel Zeit zur Resorption zu lassen.

4 h. Wiederaufnahme der Messung :

I.	II.	III.	IV.
300	320	300	340
390	350	330	300
350	360	370	350
330	340	340	360
320	300	380	370
<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
1690	1670	1720	1720

4 h. 45'. Dritte Messung :

I.	II.	III.	IV.
260	240	250	240
270	260	250	250
250	270	220	250
220	250	260	220
240	250	240	240
<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
1240	1270	1220	1200

Die Atemgrösse ist also seit der Injektion des Oeles um rund 700 ccm. gesunken oder, in Prozenten ausgedrückt, um 36,8 %. Gegen Abend beginnt sie wieder zu steigen und hat um 8 h. wieder im Mittel 1800 ccm. erreicht.

Versuch.

Kaninchen, 2400 g. Urethannarkose. Normale Atemgrösse in vier Ablesungen :

I.	II.	III.	IV.
340	310	300	340
290	310	270	300
350	320	310	280
320	300	320	260
290	310	290	300
<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
1590	1550	1490	1480

12 h. 30'. Subkutane Injektion von 0,8 ccm. des Oeles in 4 ccm. Ol. amygd. dulc. gelöst.

Fortsetzung der Messung nach einer Stunde :

1 h. 30'.

I.	II.	III.	IV.
280	220	220	160
280	230	230	140
250	270	210	210
230	250	160	250
220	210	210	240
<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
1260	1180	1030	1000

Diese Messung zeigt ein konstantes, ziemlich gleichmässiges Absinken der Atemgrösse.

2 h. 40'.

I.	II.	III.	IV.
200	200	180	240
190	140	180	170
200	180	200	160
180	200	170	180
180	250	160	150
<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
950	970	890	900

Wie die letzte Messung zeigt, ist die Atemgrösse erheblich gesunken, und zwar um rund 600 ccm. = 40 %.

Um festzustellen, ob das in diesen Versuchen beobachtete, ziemlich starke Absinken der Atmung der Wirkung des Öles zuzuschreiben ist, wurde ein Kontrollversuch mit einem gleichgültigen Stoff und zwar dem Süssmandelöl allein gemacht.

Versuch (Kontrollversuch).

Kaninchen, 3500 g. Eine halbe Stunde vorher Urethannarkose. Atemgrösse in 4 Ablesungen :

I.	II.	III.	IV.
500	520	560	470
530	540	470	530
520	520	600	540
510	530	530	580
540	670	450	530
<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
2600	2680	2610	2650

10 h. 30'. Injektion von 4 ccm. Ol. amygd. dulc. subkutan. Nachdem auch hier eine Stunde gewartet war, wurde mit der Messung der Atemgrösse fortgefahren.

11 h. 30'.

I.	II.	III.	IV.
500	500	470	450
450	480	480	500
490	450	450	500
480	500	510	480
480	540	500	490
<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
2400	2470	2410	2420

12 h. 35'. Zweite Messung :

I.	II.	III.	IV.
470	490	510	490
500	470	500	520
480	480	480	500
480	500	460	480
510	470	480	510
<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
2440	2410	2430	2500

Wir sehen auch hier einen Abfall der Atemgrösse nach Injektion des Süßmandelöles, doch steht derselbe in keinem Verhältnis zu dem starken Absinken nach Aufnahme des Ylang-Ylang-Oles. Es beträgt bei diesem Kontrollversuch 7,7 %, während sie bei den Versuchen mit Ylang-Ylang-Öl zum mindesten 21,5 % betrug; einmal betrug der Abfall der Atemgrösse sogar 40 %. Der Abfall im Versuch ohne Ylang-Öl war offenbar die Folge der durch das Urethan verursachten allgemeinen Ruhe des Tieres. Auch erreichte die Atemgrösse bei den Versuchen mit Ylang-Ylang-Öl erst nach 6—7 Stunden wieder annähernd die Norm, während dies beim Kontrollversuch schon nach 3—4 Stunden der Fall war. Wir sind also wohl berechtigt anzunehmen, dass das Ylang-Ylang-Öl durchweg eine, wenn auch nicht übermässig langdauernde, so doch ziemlich erhebliche *Abnahme* der Atemgrösse zu bewirken imstande ist, zumal da die andern, nicht hier angeführten Versuche ganz analog ausfielen. Die Atemzüge sind dabei ruhig und gleichmässig.

Der Einfluss auf den Blutdruck.

Auch bei diesen Versuchen wurde das Tier stets mit 1 zu 1000 seines Körpergewichts Urethan narkotisiert. Zum Beibringen des Öles wurde die intravenöse Injektion und die Schlundsonde in Anwendung gebracht.

Versuch.

Kaninchen, 1750 g., eine halbe Stunde vorher mit 1,75 g. Urethan narkotisiert. Injektionskanüle in die Vena jugularis, Blutdruck von der Carotis. Dann wird solange gewartet, bis der Druck während 5 Minuten konstant bleibt.

Zeit.		Blutdruck in mm. Hg.
11 h. 30'.	120
11 h. 45'.	1 ccm. Ylang-Ylang-Oel in 10 ccm. Wasser durch die Schlundsonde.	
11 h. 55'.	128
12 h. 05'.	122
12 h. 15'.	112
12 h. 25'.	112
12 h. 35'.	112
12 h. 40'.	Injektion von 0,1 ccm. Oel in die Jugularis	110
12 h. 45'.	Weitere Injektion von 0,3 ccm. in 30'. Plötzliches Absinken auf	40
12 h. 55'.	Dann allmähliches Ansteigen auf Der Blutdruck bleibt auf 96 mm. konstant	96

Versuch abgebrochen.

Versuch.

Kaninchen, 1700 g., Urethannarkose. Präparation wie vorher. Um festzustellen, ob die im vorhergehenden Versuch beobachtete, vorübergehende Steigerung des Blutdruckes beim Beibringen des Oeles mittels der Schlundsonde durch mechanischen Reiz bedingt war, erhält das Tier zuerst 10 ccm. physiologischer NaCl-Lösung in den Magen. Wie vorher, wird auch hier und bei den folgenden Versuchen gewartet, bis der Blutdruck während 5 Minuten konstant bleibt.

Zeit.		Blutdruck in mm. Hg.
11 h. 28'.	100
11 h. 30'.	10 ccm. NaCl-Lösung d. die Schlundsonde.	
11 h. 40'.	108
11 h. 45'.	105
11 h. 55'.	1,5 ccm. Ylang-Ylang-Oel in 10 ccm. NaCl-Lösung per os.	
12 h.	110
12 h. 04'.	110
12 h. 05'.	108
12 h. 10'.	101
12 h. 15'.	102
12 h. 20'.	97
12 h. 25'.	100
12 h. 30'.	100
12 h. 35'.	96
12 h. 40'.	94
12 h. 45'.	94
12 h. 47'.	88
12 h. 50'.	88
12 h. 55'.	88

Der Blutdruck ist um 12 mm. abgesunken. Versuch abgebrochen.

Das anfängliche Steigen des Blutdruckes ist also lediglich durch den örtlichen und mechanischen Reiz, den das Einführen der Schlundsonde setzt, bedingt. Es erfolgt nämlich auch, wie dieser Versuch zeigt, wenn man einen indifferenten Stoff wie NaCl-Lösung beibringt. Dagegen bleibt die anfängliche Steigerung bei der intravenösen Injektion aus, weil die vorher eingebundene gläserne Injektionskanüle den Reiz verhinderte. Im Gegenteil sinkt der Blutdruck bei der intravenösen Injektion ziemlich unvermittelt, steigt dann wieder an, bleibt aber auch hier merklich unter der Norm.

Versuch.

Kaninchen, 1700 g., Urethannarkose.

Zeit.		Blutdruck in mm. Hg.
11 h. 25'.	100
11 h. 35'.	Injektion von 0,2 ccm. des ätherischen Oeles in die Jugularis.	
11 h. 36'.	90
11 h. 38'.	90
11 h. 44'.	84
11 h. 48'.	90
11 h. 51'.	92
11 h. 55'.	90
12 h.	90
12 h. 05'.	Weitere Injektion von 0,2 Oel in die Jugularis. Nachspülen mit NaCl-Lösung, da ein Teil des Oeles in der Kanülenkappe hängen bleibt. Dauer der Injektion 30'.	90
	Plötzliches Absinken auf	40
	dann Ansteigen auf	60
12 h. 15'.	50
12 h. 20'.	48
12 h. 24'.	Gerinnung	

Versuch abgebrochen.

Versuch.

Kaninchen, 1550 g., Urethannarkose.

Zeit.		Blutdruck in mm. Hg.
11 h. 30'.	87
	Injektion von 1 ccm. NaCl-Lösung in die Ohrvene.	
11 h. 33'.	87
11 h. 35'.	85
11 h. 40'.	Injektion von 0.2 ccm. Ylang-Ylang-Oel in die Ohrvene innerhalb 30'. Absinken des Blut- druckes auf	87 55
11 h. 45'.	Ansteigen auf	77

Zeit.		Blutdruck in mm. Hg.
11 h. 48'.	80
11 h. 50'.	79
11 h. 51'.	Injektion von 0,2 ccm. Oel innerhalb 30''.	79
	Absinken auf	52
11 h. 55'.	Ansteigen auf	75
	Nachspülen mit 1 ccm. NaCl.	
	Vorübergehendes Absinken auf	69
	dann Ansteigen	75
12 h.	75
11 h. 05'.	75

Versuch abgebrochen.

Fassen wir die Ergebnisse dieser vier Versuche zusammen, so kommen wir zu dem Schluss, dass auch hier der Einfluss des Öles ein herabsetzender auf die Zentren ist, der sich durch einen Abfall des Blutdruckes kund gibt. Dieser Abfall tritt, wie ja erklärlich ist bei der intravenösen Injektion rascher ein und ist bedeutender, als bei der langsamern Resorption des Öles vom Magen aus. Während ferner beim Beibringen des Öles mittels der Schlundsonde infolge des Reizes anfänglich eine Steigerung des Druckes zu beobachten ist, der allerdings bald dem Absinken desselben weicht, tritt bei der intravenösen Injektion ein plötzliches und starkes Absinken in die Erscheinung, worauf dann ein mehr oder weniger rasches Ansteigen folgt, jedoch so, das der Blutdruck noch geraume Zeit erheblich unter der Norm bleibt.

Die Wirkung auf normale Reflexerregbarkeit.

Bei den einleitenden Versuchen über die allgemeinen Wirkungen des Ylang-Ylang-Öles am Frosch haben wir bereits gesehen, dass die Lähmung durchweg von einer starken Herabsetzung der Reflexerregbarkeit begleitet war. Was nun überhaupt die Wirkung ätherischer Öle auf die Reflexerregbarkeit anbetrifft, so hatten C. BINZ und GRISAR bereits 1873 experimentell nachgewiesen, dass das Öl von Baldrian, Fenchel, Kamille und Eukalyptus sowohl im normalen, als auch im durch Krampfgifte gesteigerten Zustande eine starke Herabsetzung der Reflexerregbarkeit bewirkt, ja sogar in letzterem Falle die *Krämpfe* zu *verhüten* vermag. Spätere Untersuchungen zeigten, dass dies auch für das Öl vom

Terpentin, von der Pfefferminze, vom Rosmarin u. a. gilt. Ich war also geneigt anzunehmen, dass ähnliche Eigenschaften auch dem Ylang-Ylang-Öl zukämen.

Versuch.

Eine frisch gefangene, unversehrte Eskulenta wird durch einen lose um die Vorderbeine geschlungenen Faden aufgehängt. Ebenso wird das eine Hinterbein mittels eines Fadens angeschlungen und aufgehängt, um zu verhüten, dass das Tier die Prüfungsflüssigkeit von dem andern Beine abwischt. Dann wird das andere Bein zeitweise zur Reflexprüfung in ein Schälchen mit einer Schwefelsäurelösung von 1 : 750 getaucht. Die Anzahl der Sekunden, die bis zur Auslösung des Reflexes verstreicht, wird notiert. Nach jeder Prüfung Abspülen mit Wasser.

12 h.

1.	Reflex nach	17".
2.	»	» 15".
3.	»	» 13".
4.	»	» 13".
5.	»	» 17".
6.	»	» 19".
7.	»	» 19".
8.	»	» 19".
9.	»	» 17".
10.	»	» 18".

167" = 16,7" im Mittel.

12 h. 20'. Subkutane Injection von 0,2 ccm. Ylang-Ylang-Oel in den linken Oberschenkel.

12 h. 40'. Wiederaufnahme der Reflexprüfung. Linkes Bein vollständig reflexlos;

Rechts :

1.	Reflex nach	20".
2.	»	» 20".
3.	»	» 25".
4.	»	» 70".

Dann fehlt auch rechts der Reflex.

Elektrische Reizung des blossgelegten linken Ischiadicus erfolglos, rechts ganz schwach.

1 h. 10'. Reflex des rechten Ischiadicus ebenfalls erloschen.

In einem folgenden Versuch sank unter dem Einflusse von 0,1 ätherischem Öl die Reflexerregbarkeit von 2,8 Sekunden im Mittel auf 6—7,9—8,2—13,7 Sekunden im Mittel, d. h. die Reflexerregbarkeit wurde schwächer und gebrauchte *mehr* Zeit, bis sie sich betätigte. Ja, als in einem der weiteren Versuche nur 0,01 ccm als Einspritzung genommen wurde, sank die Erregbarkeit von 8,4 auf 19,0 Zeit im mittel. Dieser Versuch wurde mit demselben Erfolg wiederholt.

Um festzustellen, ob das Öl direkt auf das Zentralnervensystem wirkt, wurde folgender Versuch angestellt.

Versuch.

Gesunde Eskulenta. Unterbindung der rechten Arteria iliaca. Freilegen der beiderseitigen Nervi ischiadici.

10 h. 20'. Injektion von 0,2 ccm. Ylang-Ylang-Oel in den Halslymphsack. Schon nach 7 Minuten verträgt das Tier die Rückenlage; die Lähmung hat bereits begonnen. Elektrische Reizung der Nervi ischiadici ruft beiderseits eine gleich starke Zuckun hervor. Auch vom Muskel aus bei Reizung mit dem elektrischen Strom beiderseits deutliche Zuckung.

Bald darauf, 10 h. 36'. Herzstillstand in Diastole.

Das Oel entfaltet seine Wirking also direkt auf das Zentralnervensystem und zwar, wie aus dem folgenden Versuche ersichtlich ist, auf das Rückenmark.

Versuch.

Ein vorher präparierter « Reflexfrosch » d. h. ein solcher, dem das Gehirn durch einen in der Verbindungslinie der hintern Augenpole verlaufenden Schnitt vom Rückenmark getrennt ist, wird mit Türck'scher Schwefelsäurelösung auf die Reflexerregbarkeit geprüft.

10 h. 50'.

1.	Reflex nach	10''
2.	»	» 10''
3.	»	» 10''
4.	»	» 10''
5.	»	» 9''
6.	»	» 6''
7.	»	» 7''
8.	»	» 8''
9.	»	» 8''
10.	»	» 8''

$86'' = 8,6''$ im Mittel.

11 h. 10' erhält das Tier 0,1 ccm. einer 10 % igen Lösung des ätherischen Oeles in Ol. amygd. dulc. = 0,01 ccm. Ylang-Ylang-Oel subkutan.

11 h. 20'.

1.	Reflex nach	9''
2.	»	» 9''
3.	»	» 10''
4.	»	» 8''
5.	»	» 13''
6.	»	» 10''
7.	»	» 18''
8.	»	» 18''
9.	»	» 20''
10.	»	» 30''

$145'' = 14,5''$ im Mittel.

11 h. 40'.

1.	Reflex	nach	18''
2.	»	»	10''
3.	»	»	20''
4.	»	»	15''
5.	»	»	30''
6.	»	»	55''
7.	»	»	40''
8.	»	»	40''
9.	»	»	60''
10.	»	»	60''

348'' = 34.8'' im Mittel.

Die Reflexerregbarkeit hat also auch hier stark abgenommen und zwar wirkt das ätherische Öl, wie durch Ausschaltung des Gehirnes bewiesen ist, auf das Rückenmark.

Es handelte sich nun darum, seine Wirkung bei pathologisch gesteigerter Reflexerregbarkeit zu prüfen und festzustellen, ob im ähnliche Eigenschaften innewohnten wie etwa dem Baldrianöl, dem Eukalyptusöl und den übrigen, vorher angeführten ätherischen Ölen.

Die Wirkung bei gesteigerter Reflexerregbarkeit.

Die Versuche dieser Reihe wurden sämtlich an Kaninchen ausgeführt. Um eine gesteigerte Reflexerregbarkeit hervorzurufen, benutzte ich das *Bruцин* in einer 1 %igen, wässrigen Lösung und zwar wurde diese Lösung unter Zusatz von einigen Tropfen HCl bereitet, da das Bruцин allein in Wasser schwer löslich ist. Die Versuche werden auch hier sämtlich unter Zuhilfenahme eines Kontrolltieres angestellt. Die Versuchsanordnung war dabei folgende: Beide Tiere erhielten anfangs eine kleine Dosis Bruцин, die solange gesteigert wurde bis deutliche Streckkrämpfe auftraten. Ausserdem erhielt das eine Tier durchschnittlich eine Stunde vorher 1—1,5 ccm Ylang-Ylang-Öl subkutan. Ich will der Einfachheit halber auch hier wieder das mit Öl behandelte Tier mit O und das Kontrolltier mit K bezeichnen.

Versuch.

Zwei ziemlich gleiche, graue Kaninchen, O 1400 g., K 1200 g. schwer.

10 h. 25'. O erhält 1 ccm. Ylang-Ylang-Oel subkutan.

11 h. 25 h'. Beide Tiere erhalten 0,01 g. Bruцин subkutan.

12 h. Da noch keinerlei Vergiftungserscheinungen aufgetreten sind, erhalten beide Tiere abermals 0,01 g. Bruцин.

12 h. 20'. Tier K hat ausgesprochene Streckkrämpfe. Bei O keine Spur von Krämpfen. Nur zeigt sich beim Berühren eine geringe Erhöhung der Reflexerregbarkeit. Das Tier schnuppert an dem in Krämpfen liegenden Tier K umher,

12 h. 25'. Tier K tot. Tier O unverändert.

12 h. 40'. Da O noch immer keine Zeichen von Vergiftung aufweist, wird es in den Stall zurückgebracht.

Um 6 h. Abends wird O tot im Stalle gefunden.

Das Tier war irrtümlicherweise, statt in den geheizten Stall, in einen kalten gebracht worden. Nun ist es eine bekannte Tatsache, dass mit Krampfgiften wie Strychnin, Brucin u. s. w. vergiftete Tiere sehr empfindlich auf niedere Temperaturen reagieren. Da nun grade um diese Zeit eine ziemliche Kälte mit Frost herrschte, liegt die Vermutung nahe, dass der Tod im wesentlichen durch diesen Irrtum verschuldet war, zumal als alle folgenden, ganz analogen Versuche ein für die krampfverhütende Wirkung des Oeles sprechendes Resultat ergaben.

Im übrigen ist der Unterschied zugunsten des ätherischen Oels auch ohnehin sehr deutlich.

Versuch.

Weisse Kaninchen; O 875 g., K 875 g. schwer.

10 h. 25'. O erhält eine subkutane Injektion von 1 ccm. Ylang-Ylang-Oel.

11 h. 25'. Beide Tiere erhalten 0,006 g. Brucin subkutan.

12 h. 10'. Bei beiden Tieren eine geringe Steigerung der Reflexerregbarkeit vorhanden. Beide erhalten weitere 0,005 Brucin.

12 h. 30'. K hat starke Streckkrämpfe mit Opisthotonus und ist nach 3 Minuten tot.

O zeigt Reflexsteigerung die sich durch kurzes Zucken beim Berühren äussert; keine Krämpfe. Daz Tier liegt ruhig.

1 h. 40'. Tier O kann sich nur langsam und steif vorwärts bewegen; keine Krämpfe.

6 h. 15'. Das Tier hat sich fast vollkommen erholt, frisst und hüpfet umher. Nur noch geringe Erhöhung der Reflexerregbarkeit vorhanden.

Am folgenden Tage zeigt O keinerlei Vergiftungserscheinungen mehr und bleibt auch weiterhin gesund.

Versuch.

Graue Kaninchen, O 1700 g., K 1600 g.

10 h. 30'. O erhält 1,5 ccm. Ylang-Ylang-Oel subkutan.

11 h. 30'. Bei O subkutane Injektion von 0,007 g. Brucin, bei K subkutane Injektion von 0,006 g. Brucin.

12 h. 30'. Unverändert. O erhält 0,006 g. Brucin, K erhält 0,005 g. Brucin.

1 h. 20' K hat stark gesteigerte Reflexe, bei O nur Andeutungen von Reflexsteigerung vorhanden. O erhält weiter 0,003 g. K 0,002 g. Brucin.

1 h. 35'. K hat starke Streckkrämpfe. Bei O keine Krämpfe: Reflexerregbarkeit etwas gestiegen.

1 h. 37'. K tot. O unverändert.

6 h. 15'. O hat sich erholt und frisst.

Das Tier bleibt leben.

Versuch.

Zwei graue Kaninchen, O 1600 g., K 1700 g.

10 h. 40'. O erhält 1,5 ccm. Ylang-Ylang-Oel subkutan injiziert.

11 h. 40'. Beide Tiere erhalten 0,01 g. Brucin subkutan.

12 h. 15'. O erhält 0,005 g., K 0,006 g. Brucin.

12 h. 35'. Bei beiden Tieren eine Steigerung der Reflexerregbarkeit.

12 h. 40'. Die Reflexsteigerung nimmt bei K zu.

12 h. 45'. K zeigt bereits Andeutung von Krämpfen, O nicht.

1 h. 10'. K hat starke Streckkrämpfe mit Opisthotonus und ist nach etwa 2 Minuten tot.

O zeigt ausser der erwähnten gesteigerten Reflexerregbarkeit keine Erscheinungen einer schwereren Vergiftung.

6 h. Das Tier ist munter und frisst. Reflexsteigerung kaum mehr vorhanden.

Tags darauf 10 h. 10'. Tier ist wohl und munter.

Versuch.

Graue Kaninchen, O 1520, K 1600 g.

10 h. 20'. O erhält 1,5 ccm. Ylang-Ylang-Oel unter die Nackenhaut injiziert.

11 h. 20'. Beide Tiere erhalten eine subkutane Injektion von 0,01 g. Brucin.

11 h. 50'. Unverändert.

12 h. 05'. O erhält weitere 0,005 g., K 0,006 g. Brucin.

12 h. 25'. Bei beiden erhöhte Reflexerregbarkeit vorhanden; noch keine Krämpfe.

12 h. 36'. K hat Streckkrämpfe; O unverändert.

12 h. 39'. K tot. O sitzt still, ohne Anzeichen von Krämpfen.

5 h. 10'. Das Tier zeigt noch etwas gesteigerte Reflexe; sonst hat es sich ziemlich erholt und hüpfert bereits zeitweise umher.

Tags darauf 10 h. Tier vollkommen gesund.

Ich mache eigens darauf aufmerksam, dass in allen fünf Versuchen die Gaben des Brucins absichtlich etwas höher genommen wurden bei dem gleichzeitig mit dem ätherischen Öl behandelten Tier als bei dem freigebliebenen, beides auf das Körpergewicht berechnet. Die Resultate sind also einwandfrei. Sie bestätigen auch für das Ylang-Öl das, was zuerst von C. BINZ 1873 an einigen andern, in der Praxis als krampf- und schmerzstillend bewährten ätherischen Ölen nachgewiesen wurde.

Fassen wir die Ergebnisse der sämtlichen Untersuchungen über die verschiedenen Wirkungen des Ylang-Ylang-Öles zusammen, so können wir folgendes sagen :

1/ Das Ylang-Ylang-Öl verhütet Fäulnis und Gärung und zwar beruht diese Eigenschaft des Öles auf seiner Wirkung auf das Protoplasma der Fermente.

2/ Ein ähnliches Verhalten zeigt es den farblosen Blutzellen gegenüber, es lähmt sie und verhindert ihre Auswanderung aus der Blutbahn d. h. es ist imstande, eine beginnende Eiterung zu unterdrücken.

3/ Seine Wirkungen auf den Organismus der Tiere sind verschieden : Beim Kaltblüter erzeugt es schon in geringer Gabe eine allgemeine

Lähmung. Beim Warmblüter setzt das Öl vorübergehend Funktionen herab. Puls- und Atemfrequenz werden geringer, Atemgrösse und Blutdruck sinken.

4/ Ueberträgt man diese Resultate auf den Menschen, so kann man schliessen, dass das Öl, wenn es in nicht allzu starken Gaben beigebracht wird, ausser den erwähnten Erscheinungen keine ernstern Symptome hervorruft.

5/ Das Öl setzt bei Tieren die normale Reflexerregbarkeit herab und hebt sie bei genügend hoher Gabe auf.

6/ Bei einer durch Krampfgifte gesteigerten Reflexerregbarkeit mildert es diese und verhindert die Krämpfe.

Wollen wir nun aus all diesen Eigenschaften des Ylang-Ylang-Öles einen Schluss auf seine *therapeutische Verwendbarkeit* ziehen, so ergibt sich etwa folgendes :

7/ Als Antiseptikum kann das Ylang-Ylang-Öl ebenso in Anwendung kommen, wie andere ätherischen Öle.

8/ Die beim Tier beobachtete Eigenschaft des Öles, Krämpfe zu verhüten, wird für den Menschen vielleicht weniger praktische Bedeutung haben, da die Rücksicht aus das Gehirn und die Nieren die entsprechenden Gaben nicht wohl gestatten wird; immerhin kann es als krampf- und schmerzlinderndes Mittel versucht werden.

9/ Es ist möglich, dass das Öl bei leichteren Fällen von Malaria die Heilung günstig beeinflusst und beschleunigt. Insbesondere wäre es bei den Fällen zu versuchen, in denen aus irgendwelchen Gründen das Chinin nicht gegeben werden kann oder nicht vertragen wird. Dabei ist freilich nicht zu übersehen, dass bisher von den vielen Ersatzmitteln des Chinins gegen Malaria sich keines diesem gleichwertig erwiesen hat.

10/ Der Preis des Öles ist bis jetzt ein ziemlich hoher — 10 g kosten 5 Mark — ein Umstand, der nicht an letzter Stelle seine ausgiebige Anwendung erschweren dürfte. Doch liesse sich da Wandel schaffen, wenn das Öl wirklich in seiner therapeutischen Anwendung das hält, was von ihm versprochen wird, denn die das Ylang-Ylang-Öl liefernde Pflanze kann bei richtigem Anbau und zweckmässiger Ausbeute sehr grosse Mengen der Droge schaffen.

Bonn, 1907.

Literatur.

C. BINZ : *Ueber einige Wirkungen ätherischer Öle*. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. 1876. Bd. 5, S. 109; 1878. Bd. 8, S. 50.

GILDEMEISTER und HOFFMANN : *Die ätherische Öle*. Berlin 1899, S. 468.

- Berichte* von SCHIMMEL u. Co., Leipzig-Miltiz : Oktober 1896, S. 73, April 1897, S. 50, Oktober 1897, S. 64, Oktober 1901, S. 57, April 1902, S. 62, April 1903, S. 78, April 1904, S. 91, April 1905, S. 82.
- V. V. GRISAR : *Experimentelle Beiträge zur Pharmakodynamik der ätherischen Öle*, Inaug.-Diss., Bonn 1873.
- M. LAVDOWSKY : *Mikroskopische Untersuchungen einiger Lebensvorgänge des Blutes*. Virch. Archiv. Bd. 96, S. 60, Bd. 97, S. 177.
- C. BINZ : *Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Chininwirkung*. Berlin 1868.
- J. COHNHEIM : *Ueber Entzündung und Eiterung*. Virch. Archiv, Bd. 40, S. 1.
- H. BRÜNING : *Ätherische Öle und Bakterienwirkung in roher Kuhmilch*. Centralblatt für innere Medizin 1906, Nr. 14.
- G. DRAGENDORFF : *Die Heilpflanzen der verschiedenen Völker und Zeiten*. Stuttgart 1898, S. 216.

Über Blutviskosität und Harnabsonderung

VON

I. FUJITANI,

Assistent des Institutes.

Die Nierenfunktion gehört heutzutage noch zu dem Gebiete der Physiologie, auf welchem am meisten geforscht wird, das aber keineswegs endgültig aufgeklärt worden ist. Die Fragen z. B. wo die einzelnen Harnbestandteile sezerniert werden, ob einmal ausgeschiedene Flüssigkeit wieder resorbiert wird, und welche Rolle die Veränderungen des arteriellen Drucks und der Blutgeschwindigkeit sowie die Schwankung der prozentischen Zusammensetzung des Blutes bei der Harnsekretion spielen, bildeten öfters das Thema der experimentellen Untersuchungen, haben aber teilweise eine nur mangelhafte Beantwortung erfahren. Doch kann die Ansicht HEIDENHAIN's (1), dass der Grad der sekretorischen Tätigkeit der Niere zum Teil durch die Blutgeschwindigkeit in den Nierenkapillaren bestimmt wird, kaum gänzlich geleugnet werden, da die Versorgung des Nierenparenchyms mit harnfähigen Substanzen lediglich davon abhängig ist.

Den physikalischen Gesetzen zufolge sind nun für die Blutgeschwindigkeit der Druckunterschied zwischen Arterie und Vene, die Kapillarenweite und die Viskosität d. h. die innere Reibung des Blutes massgebend. Folgerichtig muss die Diurese ausser von den verschiedenen physiologischen Momenten auch physikalisch von der Blutviskosität beeinflusst werden. Mit Recht könnte man somit auch sagen, dass die Diurese bei der sogenannten Hydrämie, welche durch vermehrte Wasser- oder Salzzufuhr hervorgerufen wird, — die letztere indirekt durch die osmotische Wasserentziehung aus den Geweben, — zum Teil die Folge der durch diese Faktoren herabgesetzten Blutviskosität ist.

(1) HEIDENHAIN: in Hermann's Handbuch. Bd. 5, Teil 1, S. 362, 1883.

Durch die bisherigen Untersuchungen wurde festgestellt, dass die Blutviskosität den mannigfaltigsten Einflüssen unterliegt. Dieselbe scheint namentlich von der Jahreszeit (HÜRTHLE (1)), vom Ernährungszustand, überhaupt von der Nahrung (BURTON-OPITZ (2)), JACOB (3)), TROMMSDORF (4)) und von dem Zuckergehalt des Blutes (BURTON-OPITZ (5)) abhängig zu sein. HEUBNER (6) gibt sogar an, dass sie an demselben Tiere an verschiedenen Tagen recht verschieden gefunden werden kann. Wie sie sich bei den pathologischen Zuständen verhält, darüber wissen wir noch sehr wenig. HIRSCH und BECK (7) haben bei gewissen Nierenkranken, die kein Ödem hatten, eine deutliche Zunahme der Blutviskosität konstatiert, während bei solchen mit Ödem das Gegenteil angetroffen wurde.

Wenn nun aber die Blutviskosität solchen Schwankungen ausgesetzt ist, so ist das genauere Studium ihrer Beziehung zur Diurese gewiss eine praktisch sehr wichtige Aufgabe. Theoretisch gedacht ist ihre Wirkung auf die letztere gar keine einfache. Wir wissen, dass die Viskosität des Blutes fast ausschliessch durch seinen Gehalt an kolloidalen Substanzen und körperlichen Elementen bestimmt wird (8). Nach der bekannten Theorie von LUDWIG bilden nun die Kolloide und Blutkörperchen den Teil des Blutes, welcher bei der Glomerulusfiltration zurückbleibt. Somit muss solches Blut, welches eine geringere Viskosität zeigt, d. h. bei sonst gleichen Bedingungen schneller durch die Kapillaren fließt, auch bei der gleichen Zirkulationsgeschwindigkeit mehr Filtrat geben. Die Diurese, die bei der Durchleitung solchen Blutes stattfindet, hängt also teilweise von der Filtrationsgeschwindigkeit, teilweise aber von der vermehrten Blutversorgung, der beschleunigten Zirkulation, ab. Wir können vorderhand nicht messen, welchen Anteil jeder von beider Faktoren daran nimmt. Doch in praktischer Hinsicht kommt es nur darauf an, wie und in welchem Masse die Viskositätsänderung auf die Harnabsonderung wirkt.

Damit beschäftigen sich nun meine Versuche, zu deren Beschreibung ich nunmehr übergehe.

(1) HÜRTHLE: Pflüger's Archiv. Bd. 82, S. 441, 1900.

(2) BURTON-OPITZ: *ibid.* S. 447.

(3) JACOB: Vortrag in den med. Gesellschaft in Göttingen; Sitzung am 10. Jan. 1901. Deutsche med. Wochenschr. 1901. No 8.

(4) TROMMSDORF: Archiv für exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 45, S. 78, 1901.

(5) BURTON-OPITZ: The Journal of the exp. Medicine. Vol. 8, p. 240, 1901.

(6) HEUBNER: Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 53, S. 298, 1905.

(7) HIRSCH u. BECK: D. Archiv f. klin. Medizin. Bd. 72, S. 560, 1902.

(8) Weil die Viskosität hier auch von den geformten Elementen abhängt, so ist für das Blut das Wort « Viskosität » ethymologisch nicht ganz zutreffend. Die Bezeichnung « innere Reibung » ist eigentlich besser.

I. Durchströmung der überlebenden Nieren mit Nährflüssigkeiten verschiedener Viskosität.

In dieser Versuchsreihe habe ich es unternommen, den Einfluss der Viskositätsänderung auf die Nierenzirkulation und die Diurese *extra corpus* zu studieren.

Zur Bestimmung der Zirkulationsgeschwindigkeit in der Niere hat man bisher zwei Wege eingeschlagen. Entweder wurde die Blutmenge, die aus der Nierenvene herausfließt, direkt durch Messung bestimmt, oder die Volumveränderung der Niere onkometrisch bestimmt und daraus indirekt die Nierenzirkulation abgeschätzt. Dem Prinzip nach kann die erste Methode in jedem Falle angewendet werden, während die zweite nur unter gewissen Verhältnissen brauchbar ist. Wo die physikalischen Eigenschaften des Blutes konstant bleiben, kann die Geschwindigkeit nur durch Veränderung der Gefäßweite bedingt sein und muss infolgedessen mit dem Onkometerstand Hand in Hand gehen. Wenn aber durch das Organ Blut verschiedener Viskosität fließt, so variiert die Durchströmungsgeschwindigkeit auch bei gleichbleibendem Organvolumen; und in solchen Fällen versagt die Onkometrie.

Also, wenn MAGNUS⁽¹⁾ und ebenso GOTTLIEB und MAGNUS⁽²⁾ aus ihren Infusionsversuchen, bei welchen der Onkometerstand nicht mit den Harnflut parallel ging, sondern starke Diurese manchmal gerade bei normalem Nierenvolumen beobachtet wurde, auf « eine weitgehende Unabhängigkeit der Diurese von einer starken Durchblutung der Niere » schliessen wollen, so haben sie nicht ganz Recht. Die Versuche zeigen nur, dass vermehrte Diurese auch bei gleichbleibender Gefäßweite eintreten kann. Die Nierenzirkulation kann dabei aber als Folge der Salzinfusion und dadurch hervorgerufener Viskositätserniedrigung mehr oder weniger beschleunigt sein.

Dem Zweck meiner Untersuchung entsprechend musste die Nierenzirkulation direkt durch Messung der aus der Vene abfließenden Blutmenge bestimmt werden. Die Messung kann, wie SCHWARZ⁽³⁾ angibt, bei den Tieren, deren Blut vorher defibriniert ist, an den Nieren *in situ* gemacht werden. Doch, abgesehen von der technischen Schwierigkeit bietet die Methode den unvermeidlichen Nachteil, dass dabei die Zirkulation unter dem Einfluss des Nervensystems und des allgemeinen

(1) MAGNUS, *Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak.* Bd. 44, S. 424, 1900.

(2) GOTTLIEB u. MAGNUS, ebenda. Bd. 45, S. 242, 1901.

(3) SCHWARZ, *Archiv f. exp. Pathol. u. Pharmak.* Bd. 43, S. 1, 1899.

Blutdrucks steht. Um von diesen Faktoren vollständig unabhängig zu sein, habe ich die Versuche schliesslich an überlebenden Nieren nach der Methode von KOBERT und THOMSON (1) angestellt.

Ob die ausgeschnittene überlebende Niere für den Diureseversuch brauchbar ist, darüber sind die Ansichten geteilt. Jedoch behauptet ABELES (2), dass die Ureterflüssigkeit der überlebenden Niere « ein harnähnlicher Sekret » ist, weil darin die Krystalloide in weit grösserer Menge vorhanden waren als das die Nieren durchströmende Blut, und weil ihre Bildung durch Diuretika, wie Harnstoff, beschleunigt wurde. Auch I. MUNK (3) sagt, dass die durchblutete Niere ein dem Harn ähnliches Sekret, « einen künstlichen Harn » zu liefern vermag. Der einzige Unterschied zwischen dieser Ureterflüssigkeit und dem natürlichen Harn besteht darin, dass jene stets eiweisshaltig gefunden wird. Dieses Uebel stellt sich aber auch bei den Versuchen an normalen Nieren ein, wenn man gleichzeitig Zirkulationsgeschwindigkeit und Harnmenge bestimmen will, denn SCHWARZ hat bei seinen Versuchen an in situ gelassenen Nieren den Harn ebenfalls immer eiweisshaltig gefunden. Wir sind daher nach meiner Ansicht berechtigt, die Resultate der an überlebenden Nieren ausgeführten Untersuchungen auf die Tätigkeit der intakten Organe übertragen zu können.

Zur Viskositätsbestimmung wurden bis jetzt verschiedene, darunter auch am lebenden Tiere anwendbare Methoden vorgeschlagen. Ich habe mich des Ostwald'schen neuen Viskosimeters (4) bedient, welcher sehr praktisch ist und für meine Zwecke vollständig ausreicht. Nur muss man beim Blut das Absetzen der Blutkörperchen vermeiden. Diese Gefahr ist aber, wie ich mich überzeugen konnte, nicht so gross, vorausgesetzt dass die Messung nicht zu lange dauert. Das ergibt sich daraus, dass bei mehrmaligen Messungen die Sekundenzahl der ersten und der letzten Beobachtung in guter Übereinstimmung gefunden wurden.

Die Messung wurde immer in einem Wasserbadthermostat von 35° C. vorgenommen. Das benutzte Viskosimeter war von solchem Kaliber, dass destilliertes Wasser zum Durchfliessen 71,9 Sekunden brauchte. Die für eine beliebige Flüssigkeit gefundene Durchflusszeit dividiert durch 71,9 gibt also die relative Viskosität derselben an.

Die zahlreichen, an frisch ausgeschnittenen Kaninchennieren angestellten Durchströmungsversuche zeigten übereinstimmend, dass sowohl die Durchflussgeschwindigkeit als auch die Harnsekretion zunehmen,

(1) KOBERT, Lehrbuch d. Intoxikationen. 2. Aufl. Bd. I, S. 572, Stuttgart, 1902.

(2) ABELES, Wiener Sitzungsbericht. Bd. 87, III. Abteilung, S. 187, 1883.

(3) J. MUNK, Virchow's Archiv. Bd. 107, S. 321, 1887.

(4) OSTWALD, Lehrbuch d. allgem. Chemie. 2. Aufl. 1903. Bd. I, S. 550, Fig. 35.

je mehr das Blut mit der Ringer-Lösung verdünnt wurde. Das unverdünnte, defibrierte Kaninchenblut, dessen relative Viskosität bei 35° C. 3,75 beträgt⁽¹⁾, strömte sehr langsam und lieferte kaum etwas Harn; das mit gleichem Volumen der Ringer-Lösung vermischte Blut (relative Viskosität: 1,97) floss schon deutlich rascher durch das Organ. Wie regelmässig dieses Verhältnis ist, zeigt das folgende Beispiel :

Versuch I.

Kaninchenniere. Druck : 80 mm. Hg. Beobachtung : jede 10 Minuten. Es wurden folgende zwei Mischungen abwechselnd durchgeleitet :

Mischung I. 1 Teil defibriertes Blut und 7 Teile Ringer-Lösung. Relative Viskosität beträgt 1,24.

Mischung II. 1 Teil defibriertes Blut und 2 Teile Ringer-Lösung. Relative Viskosität beträgt 1,46.

Zeit.	Durchströmungs- flüssigkeit.	Ausfluss- menge des Blutes in ccm.	Ureter- flüssigkeit in ccm.	Temperatur der Organe.	Temperatur des Blut- reservoirs.
1 h. 50' - 2 h.	Mischung I.	71	1,0	37,1—38,2	37,6—38,0
2 h. 0' - 10'	»	82	2,7	38,2—37,8	38,0—37,6
10' - 20'	Mischung II.	76	0,8	37,8—37,7	37,6—37,5
20' - 30'	Mischung I.	106	3,4	37,7—37,8	37,5—37,6
30' - 40'	»	114	5,8	37,8	37,6
40' - 50'	Mischung II.	91	1,8	37,8—38,0	37,6—37,7
50' - 3 h.	Mischung I.	141	7,0	38,0—37,9	37,7—37,8
3 h. 0' - 10'	»	134	7,6	37,9	37,8—37,9
10' - 20'	Mischung II.	94	3,5	»	37,9

Aus diesen Versuchszahlen ersieht man zunächst, dass die Ausflussmenge des Blutes der Viskositätsgrösse desselben genau umgekehrt proportional ist. Die Viskosität der beiden Blutmischungen verhält sich wie 1 : 1,18 und die Blutmenge in beiden entsprechenden Perioden wie 1,24 : 1. Die Zunahme der Blutgeschwindigkeit ist also in diesem Falle fast ausschliesslich durch die Veränderung der physikalischen Eigenschaft des Blutes hervorgerufen. Die vasodilatatorische Wirkung der Salzlösung, die man oft konstatierte, hat hier nicht in nennenswerter Weise stattgefunden.

(1) Nach TROMMSDORF (Archiv f. exp. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 45, S. 82, 1901), beträgt die relative Viskosität des defibrierten Kaninchenblutes bei 15° C. im Durchschnitt 3,47.

Die Harnmenge schwankt in gleichem Sinne mit der Durchströmungsgeschwindigkeit, und zwar in noch grösserem Masse. Das Verhältnis der Harnmenge in beiden Versuchsperioden erreicht oft höhere Werte als 1 : 3. Hier spielen die anderen Momente, z. B. die bessere Filtrierbarkeit des hydrämischen Blutes (1), direkte reizende Wirkung des Salzes auf die sezernierenden Teile der Niere usw., vielleicht auch eine Rolle.

Ich habe noch eine Reihe von Durchströmungsversuchen mit verschiedenen konzentrierten Lösungen von Gummi arabicum, in Ringer'scher Flüssigkeit, angestellt. Obwohl die Lösung vorher mit Sauerstoff gesättigt wurde, verlieren die Nieren dabei doch allmählich ihre Lebensfähigkeit. Nur am Anfang der Durchströmung ist das Verhalten der Zirkulationsgeschwindigkeit und der Harnmenge gegenüber verschiedener Viskosität der Gummilösung dem oben angegebenen analog. Schnell nimmt aber sowohl die Geschwindigkeit der aus den Venen abfließenden Flüssigkeit als auch die Menge der Ureterflüssigkeit ab und lässt sich auch durch die nachträgliche Durchströmung mit verdünnterer Lösung nicht mehr erhöhen. In den meisten Versuche nimmt die Venenflüssigkeit später, etwa nach zwei Stunden, an Menge spontan wieder zu, und zwar ganz gleich, ob dabei eine konzentrierte oder eine verdünnte Gummilösung zur Verwendung kam. Die Harnmenge nimmt dagegen stetig ab und zeigt niemals mehr ein Ansteigen.

Wie schon TAMMANN und KOBERT (2) gezeigt haben, geht das Gummi durch den Glomerulus in den Harn über. Wie man sich durch die Viskosimetrie des Harns überzeugen kann, schwankt der Gummigehalt desselben zwar je nach der Konzentration des Gummis in der Durchströmungsflüssigkeit, doch ist er viel kleiner als in der letzteren. Die Versuchsdaten waren folgende :

Durchströmungsflüssigkeit.	Relative Viskosität der Durchströmungsflüssigkeit.	Relative Viskosität des Harns.
3 % Gummi-Ringerlösung.	1,52	1,05
1,1 % Gummi-Ringerlösung.	1,23	1,04
Kontrolle : Blut-Ringer 1 : 2.	1,46	1,02

(1) Vergl. LOEWI u. ALCOCK, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 53, S. 38, 1995.

(2) TAMMANN, Zeitschrift f. physikal. Chemie. Bd. 20, S. 181, 1896.

2. Einfluss der Salzinfusion.

Die Versuche an lebenden Tieren geben nicht so einfache Resultate wie an ausgeschnittenen Nieren. Denn einerseits bleibt die künstlich hervorgerufene Viskositätsveränderung nicht konstant, vielmehr wird sie nach gewissen Zeiträumen einigermaßen ausgeglichen, und andererseits übt die Veränderung der gesamten Blutmenge, verursacht durch Infusion, Aderlass usw., auf die Diurese einen grossen Einfluss aus. In folgenden Versuchsreihen habe ich beabsichtigt, die Beziehung der Blutviskosität und Harnmenge bei verschiedenen Eingriffen annähernd zu bestimmen. Von der direkten Messung der Zirkulationsgeschwindigkeit habe ich Abstand genommen, da die Schwarz'sche Methode, wie GOTTLIEB u. MAGNUS (l. c.) angeben, keine einwandfreie ist und wir vorläufig keine bessere besitzen. Zunächst werde ich die Resultate der Infusionsversuche anführen.

Die Wirkung der Infusion der Ringer'schen Flüssigkeit auf die Blutviskosität war, wie erwartet, eine starke Verminderung, die gleich mit der Infusion eintritt und allmählich abklingt.

Versuch II.

Kaninchen. Blutentziehung aus A. carotis. Ringer-Infusion in V. jugularis. Viskositätsmessung nach Defibrinieren bei 35°C.

12 h. 55' Entziehung von 25 ccm. Blut. Relative Viskosität : 3,49.

1 h. 5' Infusion von 100 ccm. Ringer-Lösung.

1 h. 12' Entziehung von 25 ccm. Blut. Relative Viskosität : 2,64.

2 h. 10' Entziehung von 25 ccm. Blut. Relative Viskosität : 2,67.

Man bemerkt, dass in diesem Versuche der niedrige Wert der dritten Viskosimetrie nicht lediglich die Folge der Infusion ist. Er ist vielmehr von der zweimaligen Blutentziehung abhängig, welche allein, wie weiter unten gezeigt wird, schon starke Verminderung der Blutviskosität verursachen kann. Wenn also vorher kein Aderlass vorgenommen wurde, so muss er noch viel höher sein, d. h. die Blutviskosität muss eine Stunde nach der Infusion ziemlich zur Norm zurückgekehrt sein.

Als eine konstante Folge der Infusion Ringerscher Lösung tritt eine Zunahme der Harnsekretion auf. Die Diurese erscheint sofort nach oder schon während der Infusion, und das Sekretionsmaximum fällt immer innerhalb der ersten Viertelstunde, was gerade das Charakteristische der Infusionsdiurese ist.

Was die Menge anbetrifft welche noch gerade wirksam ist, so reicht die Infusion von 15 ccm. p. Kilo Tier aus, um bei einem Kaninchen eine etwa halbstündige mässige Diurese hervorzurufen. Bei der Infusion von 30 ccm. p. Kilo Tier erreicht die Sekretion manchmal einen über zehn-

mal höheren Wert als im Normalen. Doch dauert diese Diuresis kaum über eine Stunde hinaus an.

Versuch III.

Kaninchen von 2820 g. Harn wird durch Blasenkanüle gesammelt. Die Zahlen geben die Harnmenge von je 20 Minuten in ccm. an.

Vor der Infusion : 1,0 — 0,8 — 1,6 — 2,1.

Infusion von 84,6 ccm. = 30 ccm. p. Kilo Ringer'scher Flüssigkeit :
 18,6 — 24,0 — 7,0 — 2,2 — 2,6 — 2,9 — 4,8 — 4,5 — 2,9 — 2,1 — 9,0 — 2,2 —
 6,8 — 2,4 — 7,0 — 2,4 — 2,6 — 1,4 — 1,6 — 0,9 — 0,7 — 1,8 — 1,1 — 1,3 —
 1,1 — 1,5. Versuch abgebrochen.

An dieser kolossalen Zunahme der Harnmenge in der ersten Stunde wird ausser der verminderten Viskosität und der grossen Filtrierbarkeit des Blutes auch die Zunahme der absoluten Blutmenge, oder besser stärkere Füllung der ganzen Gefässystems beteiligt sein. Die Zunahme beträgt ja in diesem Falle beinahe die Hälfte der eigentlichen Blutmenge.

In diesem Versuche sehen wir noch, dass in der ersten Stunde etwa die Hälfte der einverleibten Flüssigkeit durch die Niere eliminiert wird. Die andere Hälfte muss dagegen von dem Gewebe fixiert worden sein, um die normale Blutviskosität nahezu wenigstens wieder herzustellen. Die weitere Ausscheidung geschieht allmählich auf lange Zeiträume verteilt.

3. Einfluss der Bluttransfusionen.

Nach der Transfusion gibt das Blut den Geweben rasch einen Teil seines Wassers samt den darin gelösten Salzen ab, um das Gefässsystem von der Überfüllung zu entlasten. Infolgedessen wird es reicher an Eiweiss und Blutkörperchen, sodass eine starke Viskositätszunahme, die nach meiner Untersuchung mehrere Stunden lang andauert, hervorgebracht wird.

Versuch IV.

Kaninchen von 2910 gr.

10 h. o' Entziehung von 18 ccm. Blut. Relative Viskosität : 3,66.

6' — 9' Transfusion von 93 g. Blut (1).

12 h. o' Blutentziehung. Relative Viskosität : 4,10.

Über die Beziehung zwischen Transfusion und Diuresis liegt schon die genauere Untersuchung von MAGNUS (2) vor. Dieser Autor gibt an, dass die vermehrte Harnsekretion nach der Transfusion entweder nicht oder nur in geringerem Masse und auch dann nur in der ersten Viertelstunde eintritt.

(1) Die Menge des transfundierten Blutes wurde durch Wägung des blutspendenden Kaninchens vor und nach der Transfusion bestimmt.

(2) MAGNUS, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 45, S. 210, 1901

Bei meinen Versuchen habe ich auch konstatiert, dass die Diurese nach der Transfusion in der Tat viel schwächer ist, als nach der Infusion der gleichen Menge Ringerscher Lösung. Eine Transfusion bis zu 20 g. p. Kilo übt kaum einen Einfluss auf die Harnsekretion aus; die Harnmenge liegt meist innerhalb der Grenze der normalen Schwankung. Die Transfusion noch grösserer Mengen Blutes hat mehr oder weniger deutliche Diurese zur Folge. Doch tritt dieselbe in der Mehrzahl der Fälle, entgegen der MAGNUS'schen Angabe, nicht direkt nach der Transfusion, sondern erst nach einer halber Stunde oder sogar noch später zu Tage. Der Grund der Abweichung ist vielleicht darin zu suchen, dass MAGNUS die Tiere, sowohl das blutbekommende als auch das blutgebende, vorher mehrere Tage lang hungern liess.

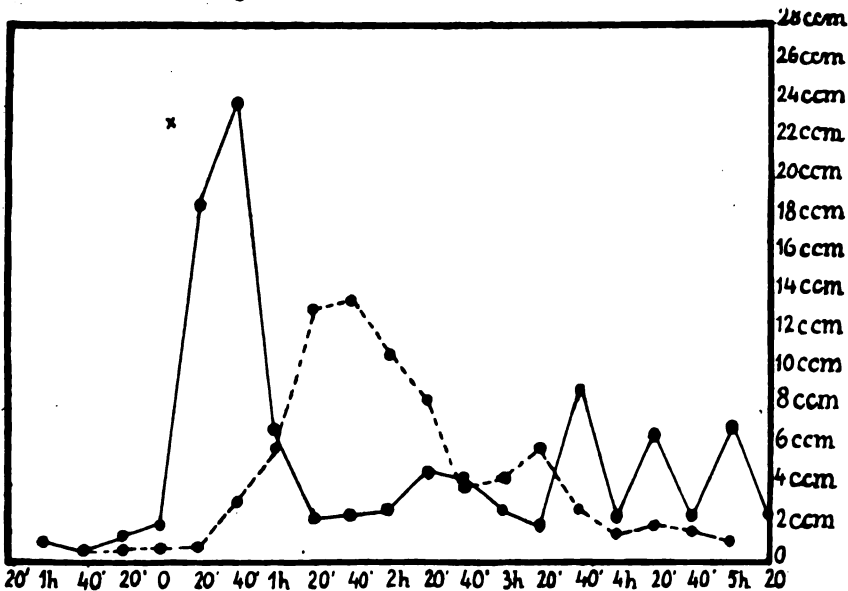
Versuch V.

Kaninchen von 2600 g. Versuchsordnung wie Versuch III.

Vor der Transfusion: 1,0 — 0,8 — 1,0 — 1,0.

Transfusion von 31 g. p. Kilo: 1,0 — 3,4 — 6,0 — 13,2 — 13,6 — 10,8 — 8,6 — 4,2 — 4,2 — 6,0 — 2,8 — 1,6 — 2,0 — 1,6 — 1,4. Versuch abgebrochen.

Der Unterschied zwischen der Wirkung der Transfusion und der Infusion auf die Harnabsonderung besteht also ausser in quantitativer Hinsicht darin, dass das Maximum der Zunahme bei dieser ganz früh und bei jener erst später eintritt. Zur besseren Veranschaulichung des Unterschiedes werde ich die Resultate von Versuch III. und V. in Kurvenform wiedergeben.



————— Infusionsversuch (Versuch III).

- - - - - Transfusionsversuch (Versuch V).

Bei X werden 30 ccm. (resp. 31 g.) p. Kilo infundiert (resp. transfundiert).

Während bei den Infusionsversuchen die Beziehungen der Diurese zur Blutviskosität sich wie die an ausgeschnittenen Nieren beobachteten Befunde verhielten, sodass die vermehrte Harnsekretion immer mit der Viskositätserniedrigung parallel ging, wurde ein solches Verhalten bei der Transfusion vollständig vermisst. Im Gegenteil fällt das Sekretionsmaximum gerade in eine Zeit, zu welcher eine höhere Blutviskosität angetroffen wird. Die Blutzunahme spielt unzweifelhaft hier die Rolle.

4. Einfluss des Aderlasses.

Bekanntlich tritt nach Blutentziehung eine starke Transsudation der eiweissarmen Flüssigkeit aus den Geweben ein, um den Blutdruck und die Spannung der Gefässe aufrecht zu erhalten, und es sinkt infolgedessen die Blutviskosität. Wie stark die letztere herabgezsetzt wird, kann man aus dem folgenden Versuche ersehen.

Versuch VI.

Kaninchen von 2550 g.

9 h. 50'	Blutentziehung	: 25 ccm.	Relative Viskosität	: 3,64.
12 h. 25'	»	: 25 ccm.	»	: 3,16.
1 h. 30'	»	: 25 ccm.	»	: 2,88.
2 h. 35'	»	: 25 ccm.	»	: 2,41.

In diesem Versuche wird etwa ein Siebentel der gesamten Blutmenge durch Aderlass dem Tiere entzogen. Die Viskositätsabnahme nach jedem Aderlass beträgt 13-7-16 % der ursprünglichen Grösse.

Wenn man vorläufig annimmt, dass die Abnahme der Blutviskosität quantitativ der Verdünnung proportional ist, — in Wirklichkeit ist es aber nicht ganz der Fall,⁽¹⁾ sondern die Viskosität wird in höherem Grade vermindert als es nach der Berechnung der Fall wäre — und wenn man ebenfalls annimmt, dass der entzogene Teil des Blutes durch Wasser ersetzt ist, so erhält man nach der Formel :

$$\frac{p_1 v_1 + p_2 v_2}{100} = V,$$

wo p_1 und p_2 das Mengenverhältnis der beiden Flüssigkeiten in Prozenten, v_1 und v_2 ihre relative Viskosität und V die relative Viskosität der neuentstandenen Mischung bedeuten, für den Wert der zweiten Viskositätsmessung die Zahl 3,12.

Die gute Übereinstimmung der berechneten Ziffer mit der gefundenen weist darauf hin, dass das entzogene Blut im Laufe der zwei Stunden wirklich durch Wasser oder sehr kolloidarme Flüssigkeit beinahe

(1) Vergl. OSTWALD, l. c. S. 558.

vollständig ersetzt wurde. Durch die dritte und vierte Bestimmung wissen wir noch, dass die Ersetzung durch Transsudation schon am Ende der ersten Stunde ungefähr fertig ist.

Es fragt sich nun, ob bei dieser Hydrämie, die nach dem Aderlass entstanden war, auch eine Harnzunahme eintritt. Dass die Sekretion direkt nach dem Aderlass, entsprechend der Blutdrucksenkung, stockt, ist schon mehrfach beobachtet worden. Meine Versuche zeigen nun, wie aus dem folgenden Beispiel ersichtlich, dass sie auch da keine Vermehrung erfährt, wo die Hydrämie schon lange existieren musste.

Versuch VII.

Kaninchen von 2700 g. Harn aus der linken Niere durch Ureterkanüle gesammelt. Die Messung geschah jede 20 Minuten.

Vor der Blutentziehung: 1,7 - 1,8 - 2,3 - 2,0 - 1,8.

Blutentziehung von 25 ccm.: 0,4 - 0,2 - 0,2 - 0,4 - 0,4 - 0,3 - 0,4 - 0,3 - 0,3 - 0,3 - 0,2 - 0,2. Versuch abgebrochen.

Obwohl der Aderlass eine ziemlich hochgradige Hydrämie und Viskositätsverminderung verursacht hat, so ist er doch nicht im Stande, eine Zunahme der Harnmenge hervorzubringen. Da ein unvollständiger Ersatz des entzogenen Blutes durch den Gewebssaft, also eine mangelhafte Wiederherstellung der normalen Blutfüllung, trotz der oben erörterten Faktoren sehr unwahrscheinlich scheint, dabei doch die Aufmerksamkeit auf sich lenkt, so habe ich folgende Versuchsreihe angestellt.

Einem Tiere wurde zunächst ein gewisses Quantum Blut durch Aderlass entzogen und nach einer bestimmten Zeit, zu der das Stadium der Hydrämie vermutet wurde, das Blut eines anderen Tieres transfundiert. Auf solche Weise musste das Tier ausser der normalen Blutmenge noch die aus den Geweben transsudierte Flüssigkeit von der niedrigen Viskosität in seinem Gefässsystem haben, ein Zustand, wie er nach der Salzinfusion stattfindet. Daher muss die Harnmenge sogleich nach der Transfusion zunehmen, wie beim Versuch III.

Die Resultate entsprachen nicht der Erwartung, wie das folgende Beispiel zeigt :

Versuch VIII.

Kaninchen von 2240 g. Die Zahlen geben die Harnmenge von je 20 Minuten, die durch die Blasenkanüle gesammelt wurde, in ccm. an.

Vor dem Aderlass. 0,3 - 0,7 - 0,6.

Blutentziehung: 37 ccm. 0,4 - 0 - 0,2 - 0,2.

Transfusion: 52 gr. 0,2 - 1,3 - 2,3 - 3,1 - 3,0 - 4,3 - 3,3 - 4,0 - 2,6 - 3,7 - 3,6. Versuch abgebrochen.

Obgleich die physikalischen Eigenschaften des Blutes und der Füllungsgrad der Gefässe in diesem Falle ähnlich denen bei der Infusion

Ringerscher Lösung sein mussten, ist das Verhalten der Harnsekretion ein ganz anderes. Die Zunahme der Urinmenge nach dem Aderlass ist gering und ihr Maximum wird ungefähr nach Ablauf einer Stunde erreicht. Die ganzen Verhältnisse ähneln dem Ergebnis der blossen Transfusion.

Wie solch eine paradoxe Erscheinung zustande kommt, lässt sich schwer erklären. Der Unterschied der chemischen Zusammensetzung und somit der physiologischen Wirkung zwischen der transsudierten Flüssigkeit und der Ringer'schen Salzmischung kommt vielleicht auch dabei in Betracht. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass die erstere für die Nierentätigkeit ganz indifferent ist, während die künstlich zugeführte Salzlösung, wie von manchen betont wird (1), direkt auf das Nierenepithel reizend wirkt.

5. Einfluss der Infusion von Gummilösungen.

Noch eine Reihe von Versuche habe ich angestellt, um zu sehen, wie die Gummilösung von verschiedener Konzentration auf die Diurese wirkt. Das Gummi ist, in die Vene gegeben, für Tiere gar nicht gleichgültig und ruft manchmal einen blutigen Harn hervor (2). Bei der Infusion der konzentrierten Lösung trat diese Erscheinung besonders auffällig und fast regelmässig ein. Die Resultate dieser Versuchsreihe sind also streng genommen nicht ganz einwandfrei. Doch werde ich sie hier in Kürze mitteilen.

Die Gummilösung wurde immer mit Hilfe Ringerscher Flüssigkeit zubereitet. Eine solche Lösung, die 8-9 % des arabischen Gummis enthält, hat beinahe dieselbe Viskosität wie das defibrinierte Kaninchenblut. Die Viskosität der nicht defibrinierten Blutes ist noch höher, weil sie durch die Entfernung des Fibrins vermindert wird.

Die Wirkung der Gummiinfusion ist nach der Konzentration der Lösung verschieden. Bei solchen Lösungen, deren Viskosität die des Blutes nicht sehr übertrifft (9-15 % Gummi-Ringerlösung), kommt deutliche Sekretionszunahme gleich nach der Infusion zu stande, gleich als ob eine einfache Salzlösung injiziert worden wäre. Hier besteht also kein Zusammenhang zwischen Blutviskosität und Diurese, da jene in diesem Falle gar nicht geringer geworden ist.

Die gefundene Tatsache steht einigermaßen mit den Ergebnissen der weiter oben angegebenen mit Gummilösung ausgeführten Durchströmungsversuchen im Einklang. Sie lässt sich nämlich durch die Durch-

(1) Z. B. BRODIE u. CULLIS, *Journal of Physiology*. Vol. 34, p. 224. 1906.

(2) Beachtenswert ist die Angabe von CZERNY, dass konzentrierte Gummilösung den Kaninchen infundiert Blutungen an verschiedenen Organen verursacht. Ob dabei der Harn blutig war, gibt er nicht an. *Archiv. f. exp. Pathol. u. Pharmak.* Bd. 34. S. 277, 1894.

lässigkeit der Niere für das Gummi teilweise erklären. Der Harn nach der Gummiinfusion zeigte auch hier höhere Viskosität als sonst (s. Versuch X.).

Versuch IX.

Kaninchen von 1820 g. Harn durch Blasenkanüle gesammelt. Ablesung : jede 20 Minuten.

Vor der Infusion : 0,9 — 1,3 — 4,1 — 6,7 — 5,0.

Infusion von 30 ccm. p. Kilo einer 9% igen Gummi-Ringerlösung : 27,0 — 20,0 — 5,4 — 0,5 — 0,6 — 5,4 — 2,1 — 2,5 — 1,5 — 3,0.

Versuch X.

Kaninchen von 2710 g.

Vor der Infusion : 9,5 — 7,0.

Infusion von 31 ccm. p. Kilo einer 15% igen Gummi-Ringerlösung : 14,5 — 8,4 — 4,0 — 3,2 — 3,5 — 2,0 — 6,3 — 3,7.

Relative Viskosität des Harns. Vor der Infusion : 1,21. Nach der Infusion : 1,27.

Wenn eine Gummilösung von stärkerer Konzentration infundiert wird, so ist die Zunahme der Harnmenge nicht ausgiebig und ihr Maximum fällt erst auf einen späteren Zeitpunkt; wir haben mithin dasselbe Bild vor uns wie nach der Transfusion. Hier zeigt sich also der Einfluss der Zunahme der Blutviskosität.

Versuch XI.

Kaninchen von 2220 g. Harnmenge von je 20 Minuten.

Vor der Infusion : 2,8 — 2,8 — 2,3 — 1,9 — 2,0.

Infusion von 36 cmm. p. Kilo einer 25% igen Gummi-Ringerlösung : 1,8 — 3,6 — 10,8 — 12,3 — 11,8 — 9,5 — 5,8 — 8,4 — 5,0 — 4,0 — 3,8 — 3,1 — 3,2 — 3,8 — 3,5 — 3,5.

Zusammenfassung.

Die Resultate können folgendermassen zusammengestellt werden :

1. Bei der überlebenden Niere ist die Zirkulationsgeschwindigkeit umgekehrt proportional der Blutviskosität. Die Harnmenge geht mit der Zirkulationsgeschwindigkeit parallel.

2. Gummilösung vermag die Funktion der ausgeschnittenen Niere nicht auf der Norm zu erhalten, auch wenn sie isotonisch gemacht wird und mit Sauerstoff gesättigt ist. Bei der Durchleitung solcher Lösung geht das Gummi in den Harn über.

3. Die Ringersche Flüssigkeit, in die Vene injiziert, vermehrt sofort stark die Harnmenge. Die Diuresis klingt etwa nach einer halben Stunde ab.

4. Nach der Autotransfusion nimmt die Blutviskosität zu. Die Harn-

zunahme tritt in diesem Falle erst nach einer halben Stunde oder noch später ein.

5. Der Aderlass ruft Abnahme der Blutviskosität hervor, u. zw. in solchem Grade, dass man annehmen muss, dass das entzogene Blut im Körper durch eine sehr kolloïdarme Flüssigkeit ersetzt werde. Die Harnmenge nimmt ab.

6. Die nach einem Aderlass vorgenommene Transfusion verhält sich bezüglich ihrer Folgen auf die Harnsekretion wie eine einfache Transfusion, die Infusion der Gummilösung von nicht zu starker Konzentration (9-15 %) wie eine einfache Salzinfusion und die Infusion einer konzentrierten Gummilösung (25 %) wie die Autotransfusion.

ISTITUTO DI FARMACOLOGIA SPERIMENTALE DELLA R. UNIVERSITÀ DI PARMA.

L'acido solfidrico come antidoto generale del mercurio dal punto di vista fisico-chimico

DEL

PROF. L. SABBATANI.

I.

Lo studio degli antidoti nelle varie forme di avvelenamento da mercurio prende oggi un aspetto ed un'importanza del tutto nuova di fronte alle teorie fisico-chimiche delle soluzioni, e ciò non solo per la cura dell'avvelenamento, ma anche per le dottrine che sorgono da esso, circa le forme chimiche sotto cui il mercurio trovasi nell'organismo ed il modo con cui spiega l'azione sua farmacologica.

È per questo che da alcuni anni vado studiando l'un dopo l'altro gli antidoti del mercurio, considerando come tali non solo quelli precipitanti, come l'albumine d'ovo e l'acido solfidrico, ma anche quelli che, pur non precipitando i sali di mercurio, ne modificano però la dissociazione elettrolitica in guisa, che vengono a fare diminuire grandemente la concentrazione dei joni liberi di mercurio. E con tutti questi sperimento non già per vedere l'antidotismo gastrico volgarmente noto contro il sublimato che ancora non venne assorbito; ma per mettere in evidenza quello di gran lunga più importante che si può avere contro il mercurio già assorbito, circolante nei liquidi dell'organismo, già fissato nei protoplasmici, che sta svolgendo un' intossicazione acuta, o semplicemente un' azione farmacologica.

Dapprima studiai l'azione combinata del cloruro mercurico e tiosolfato di sodio, perchè questi formano un tiosolfato doppio, nella dissociazione elettrolitica del quale il mercurio passa all'anione; e per potere comprendere meglio i risultati che otteneva, estesi le ricerche anche all'azione

combinata del tiosolfato col rame, argento e piombo (1). Dipoi rivolsi la mia attenzione ai sali doppi alogenati del mercurio, cloro-, bromo-, jodo-mercurato di sodio (2) nei quali si ha principalmente la formazione di anioni complessi HgX_4'' , la cui stabilità cresce col peso atomico dell'alogeno. Attualmente il mio Assistente Dott. Simon sta facendo uno studio fisico-chimico sull'azione antidotica delle albumine verso il cloruro mercurico, ed io intendo occuparmi in modo speciale del solfuro mercurico, quasi insolubile, pochissimo dissociato elettroliticamente, il quale dà una concentrazione di mercuri-joni minore di quella che si può ottenere con tutti gli altri mezzi fino ad ora noti.

Si verrà così a completare tutto un ciclo di ricerche sugli antidoti del mercurio, ed a mettere sempre più in evidenza negli animali superiori i rapporti strettissimi che passano fra le azioni farmacologiche e tossiche del mercurio e le leggi fisico chimiche delle soluzioni, analogamente a quello che KRÖNIG e PAUL hanno fatto da tempo rispetto all'azione antisettica sua (3).

*
* *

Per la farmacologia del solfuro mercurio sono da ricordare quattro ordini di fatti, molto importanti, ma studiati fino ad ora incompletamente e separatamente l'uno dall'altro, mentre li possiamo studiare uniti, come dipendenti da condizioni fisico-chimiche di solubilità e dissociabilità elettrolitica.

Il primo di questi fatti si è che il solfuro mercurio nero (etiope minerale) ed anche il solfuro rosso, quando viene usato per via esterna, od introdotto per bocca è privo d'azione locale e generale, o tutt'al più ne ha solo una veramente minima. Venne usato come antelmintico, come antisifilitico, come profilattico nel colera, ed in varie altre malattie infettive, venne usato pure contro la scrofola, ma sempre a dosi alte, fino a gr. 1 al giorno nei bambini, a gr. 1.50 negli adulti. CANTANI (4) giustamente osservava che l'uso di questo farmaco in terapia è puramente illusorio, poichè passa inalterato nelle feci, e dichiarava che l'unico caso d'avvelenamento descritto da LOWNDES deve essere riferito ad impurità del preparato.

(1) SABBATANI, L. : *La dissociazione elettrolitica e la tossicologia dell'argento, rame e mercurio*. Archivio di Psichiatria, Medicina Legale ed Antropologia crimin. Vol. XXV (1904). — Arch. ital. de biologie. T. XLIV (1905).

(2) SABBATANI, L. : *Dissociazione elettrolitica ed azione farmacologica dei sali doppi alogenati del mercurio*. Archivio di fisiologia. Vol. III (1905).

La bibliografia chimica e biologica delle questioni attinenti a quest'ordine di studi l'ho riportata nei due lavori ora citati, e però qui non la ripeto.

(3) KRÖNIG und PAUL : *Die chemischen Grundlagen der Lehre von der Giftwirkung und Desinfection*. Zeit. Hyg. und Infect., Bd. XXV (1897).

(4) CANTANI, A. — *Manuale di Materia Medica e Terapeutica*. Milano F. Vallardi, 1869. Vol. II, p. 1253.

Il secondo fatto cui sopra accennava si è che l'acido solfidrico in soluzione acquosa è stato proposto e raccomandato da molti come antidoto nell'avvelenamento da sublimato corrosivo per via gastrica, e questo allo scopo di far passare il mercurio in forma insolubile, impedirne l'assorbimento ed evitare una forma molto grave di avvelenamento generale.

Il terzo fatto si è che, secondo alcuni sifilografi, l'uso di acque solfidriche renderebbe più tollerati i preparati di mercurio.

Il quarto fatto infine si è che secondo ALMKVIST (1) il solfuro mercurico sarebbe la causa della colite e stomatite mercuriale.

Rispetto a questi quattro fatti restava però ancora da vedere se il solfuro mercurico sia del tutto indifferente anche quando viene introdotto per altre vie, che non sia quella del tubo digerente, poichè esso va soggetto a decomposizione lenta per opera di processi ossidativi, i quali, mentre mancano sempre nel tubo digerente, non mancano mai in tutte le altre parti dell'organismo; e restava da vedere ancora di confronto come si comporti nell'organismo il solfuro ordinario e quello colloidale, perchè questo offre indubbiamente una superficie maggiore d'attacco alle reazioni chimiche, che tendono a decomporlo.

Restava da vedere se l'antidotismo col solfidrico si ottenga, oltre che nel tubo digerente, anche in altre parti dell'organismo, e se riesca a combattere le manifestazioni localie generali, che si hanno dopo l'assorbimento del mercurio.

L'azione terapeutica combinata dei preparati di mercurio e del solfidrico, mancando fino ad ora gli elementi fisico-chimici per lo studio farmacologico, restava nell'empirismo, e noi crediamo si possa condurre nel campo rigoroso dell'esperienza e della critica scientifica.

L'ipotesi di ALMKVIST in fine non pare affatto sostenibile, sia per le considerazioni chimiche che andremo svolgendo in questo lavoro, che per molte altre considerazioni tossicologiche ed anatomiche; ma di questo mi occuperò in un prossimo lavoro sulla — *dottrina fisico-chimica dell'azione farmacologica e tossica del mercurio* — (2).

Da tutto questo si comprende quindi come lo studio farmacologico del solfuro mercurico presenti oggi un interesse assai maggiore di quello che non presentasse per lo addietro, e noi procederemo in esso per gradi, sperimentando successivamente l'azione isolata del cloruro e del solfuro

(1) ALMKVIST : *Experimentelle Studien über die Lokalisation des Quecksilbers*. Nord. med. Arkiv., 1903, Abteilung II.

ALMKVIST, J. : *Ueber die Pathogenese der merkuriellen Colitis und Stomatitis*. Dermatologische Zeitschrift, XIII (1906), 827-846.

(2) Di prossima pubblicazione.

mercurico, poi quella combinata del cloruro mercurico e solfidrico; sperimentando in vitro rispetto alla coagulabilità delle albumine, e nei tessuti rispetto alla coagulazione, causticazione e fissazione loro; sperimentando l'azione farmacologica locale e generale; sperimentando in fine sempre di confronto l'effetto del solfidrico con quello degli altri antidoti del mercurio.

II. — Della reazione fra sali di mercurio e solfidrico.

Tutti i sali di mercurio ed anche molte combinazioni organiche di esso danno sempre coll'acido solfidrico e coi solfuri alcalini del solfuro mercurico, nero, amorfo. I sali al massimo danno un precipitato nero di solfuro mercurico e mercurio metallico (1); quelli al minimo danno dapprima un precipitato bianco, costituito da sali doppi, il quale con un eccesso di solfidrico passa gradatamente al giallo, al bruno, ed in fine al nero deciso del solfuro mercurico. Se poi quella porzione di mercurio che resta libero nel primo caso, trovasse nell'ambiguità in cui la reazione avviene condizioni favorevoli per ossidarsi e per trasformarsi di nuovo in sale di mercurio, essa pure, incontrando dell'acido solfidrico si trasformerebbe in solfuro. Quindi è che in tale ambiente, qualunque fosse lo stato chimico del mercurio, sempre si avrebbe una trasformazione totale di esso in solfuro; lenta ed in due tempi coi sali mercuriosi, rapida ed in un tempo solo coi sali mercurici.

La formazione di questo solfuro nella massima parte dei casi avviene in modo facile e rapido; ed una volta formatosi, è poi molto stabile, resiste all'azione degli acidi e si scioglie solo nell'acqua regia. È uno dei composti meno solubili di mercurio che si conoscano, dà una concentrazione ionica ostremente piccola, e la conducibilità elettrica sua in soluzione satura è stata trovata da VAN NAME (2) di appena $X_{25} = 0.01 - 0.02 \times 10^{-6}$.

Da ciò ne viene che tutti i composti di mercurio, anche quelli meno dissociati e che non danno le reazioni comuni del jone mercurico, come è del cianuro o dei jodomercurati, precipitano ancora col solfidrico; ne viene che l'acido solfidrico diventa il reattivo più sensibile del jone mercurico, e diventa il mezzo più pronto e sicuro per allontanare il mercurio dallo stato di jone.

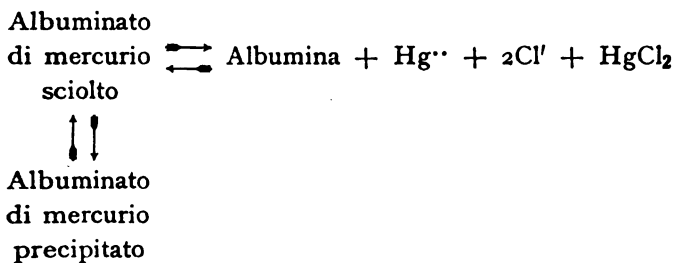
(1) *Il solfuro mercurioso si può formare ed è stabile solo a temperature inferiori a 0°.* (ANTONY U. e SESTINI Q. : *Solfuro mercurioso* Hg₂S. — *Gazzetta chimica italiana*, Anno XXIV (1894), Vol. I, 193-198.

(2) VAN NAME, R. G. : *Ueber die Leitfähigkeit gesättigter wässriger Lösungen von schwarzen und roten Quecksilbersulfid.* — *Zeitschr. f. Anorg. Chem.* XXXIX (1904), 108-111.

La formazione del solfuro mercurico avviene anche in presenza di colloidi, quali la gomma, la gelatina, l'albume d'ovo, il siero di sangue, il che si riconosce facilmente dalla scomparsa dell'odore di solfidrico e dalla comparsa del color nero del solfuro; ma come avviene sempre dei precipitati amorfi, che quando dovrebbero formarsi in presenza di colloidi restano essi stessi allo stato colloidale, così avviene anche del solfuro mercurico, il quale non precipita, resta colloidale, e pur lasciando il liquido del tutto limpido, lo rende nerissimo. A questo proposito però dobbiamo ricordare che i fatti procedono diversamente a seconda che si esperimenta sopra colloidi quali la gomma arabica e la gelatina, o sopra colloidi albuminosi, come l'albume d'ovo ed il siero di sangue. Con questi ultimi la soluzione mercurica dà un precipitato fioccoso di albuminato mercurico, il quale secondo le ricerche di GALEOTTI (1), fatte sopra altri albuminati, dobbiamo considerarlo come una combinazione labile, a composizione variabile e reversibile, la cui composizione dipende dalla soluzione che resta in contatto di esso, secondo la legge termodinamica degli equilibrii chimici.

L'albuminato di mercurio si ridiscioglie poi prontamente con aggiunta di acido solfidrico, e ciò avviene perchè, come già dimostrai altra volta, la formazione del precipitato è legata ad una determinata concentrazione ionica di mercurio, la quale, venendo a diminuire fino a valori bassissimi coll'aggiunta successiva di solfidrico, provoca la scomposizione dell'albuminato, ed il precipitato si ridiscioglie.

Possiamo rappresentare le condizioni generali dell'esperimento nostro in vitro così :



e da ciò vediamo come tutte quelle condizioni fisiche e chimiche le quali senza alterare le proprietà dell'albumina possono fare aumentare o diminuire la concentrazione degli Hg — joni debbano necessariamente spostare le condizioni d'equilibrio o verso sinistra nel primo caso e provo-

GALEOTTI, G. : *Ueber die sogenannten Metallverbindungen der Eiweisskörper nach der Theorie der chemischen Gleichgewichte*. Zeitschr. f. physiologische Chemie, Bd. LX (1904). S. 492-549. — *Ueber die Konzentration der Metalle in eiweisshaltigen Silbernitratlösungen*, *ivi*, S. 330-342.

care una maggiore precipitazione di albuminato, o verso destra nel secondo caso, e provocare una ridissoluzione del precipitato. Così da una parte il precipitato aumenta quanto più grande è la quantità del sale mercurico aggiunto, quanto maggiore è la sua dissociabilità elettrolitica, quanto minore è la quantità d'albumina presente; e d'altra parte il precipitato diminuisce quanto più piccola è la quantità del sale aggiunto, quanto minore è la sua dissociabilità elettrolitica, quanto maggiore è la quantità d'albumina presente. Infatti l'albumina non precipita col cianuro mercurico, pochissimo dissociato, ed il cianuro di sodio ridiscioglie l'albuminato mercurico per la stessa ragione fisico-chimica per la quale ridiscioglie il cloruro d'argento. L'albuminato di mercurio si ridiscioglie in un eccesso d'albumina che fa diventare relativamente minore la quantità del mercurio, e si ridiscioglie pure con aggiunta di cloruro sodico. Quest'ultimo fatto avviene per la retrocessione nella dissociazione elettrolitica del cloruro mercurico, ed ho già dimostrato altra volta che sopra l'albuminato di mercurio l'azione solvente del bromuro sodico è maggiore che per il cloruro, ed è maggiore ancora per il joduro di sodio, perchè la concentrazione dei joni di mercurio va diminuendo progressivamente nei cloro-, bromo- e jodo-mercurati che si formano per aggiunta del cloruro, bromuro e joduro di sodio. Ho dimostrato inoltre che il tiosolfato di sodio, per la formazione di sali doppi, pochissimo dissociati rispetto al mercurio, fa ridisciogliere benissimo il precipitato albuminoso, ed ancora per un fatto di dissociazione elettrolitica vediamo ridisciogliersi coll'acido solfidrico e solfuri.

Il solfuro mercurico poi, ottenuto per via umida e puro, aggiunto a liquidi albuminosi non si scioglie in modo sensibile ad un esame grossolano, ma è verosimile che si sciolga soltanto in quella scarsa misura che abbiamo visto avvenire in acqua pura, o ben poco di più; ma per quanto scarsa, da esperienze in corso pare sia sufficiente a rallentar e la putrefazione, o per lo meno a ritardarla assai.

III. — Antidotismo dell' H_2S rispetto all'azione coagulante, caustica e fissatrice del cloruro mercurico sui tessuti.

Se poi dalla coagulazione delle albumine in vitro si passa a studiare la coagulazione delle albumine dei tessuti, come si ottiene ad esempio su parti morte a scopo di fissazione in istologia, o vive come conseguenze di causticazioni da sublimato, troviamo ancora tutta una serie completa di fatti identici a quelli ora descritti per le esperienze in vitro.

Con soluzioni molto diluite di cloruro mercurico non si ha nessun accenno di coagulazione dei tessuti, compare con soluzioni forti, è assai grande solo con soluzioni concentrate. La macchia bianca di coagulazione che si forma sui tessuti scompare poi prontamente bagnandola successi-

vamente con soluzioni di cloruro di sodio; scompare assai meglio con soluzioni di bromuro, e benissimo con quelle di joduro, di iposolfito, di cianuro e solfuro di sodio; e tutto questo sempre in relazione allo stato della dissociazione elettrolitica sopra ricordata dei composti di mercurio presenti nel tessuto, sia durante la formazione che durante la scomparsa della coagulazione.

Mentre però con tutti i mezzi ora detti, eccettuato il solfuro, allontanata la macchia biancastra, il tessuto ritorna immediatamente al colorito suo normale (1), soltanto col solfuro prende un aspetto bruno nerastro.

In questo troviamo ancora un fatto perfettamente uguale a quello che abbiamo veduto nelle esperienze in vitro, e dipende da ciò che soltanto col solfuro il mercurio passa in una combinazione colorata, nera, mentre tutte le altre sono incolori (2). Da ciò si vede quindi che con tutti questi mezzi si può far retrocedere e scomparire una coagulazione albuminosa da sublimato, non solo in vitro, ma anche nell'animale vivo, laddove si siano svolti dei fatti di causticazione, e su ciò non può esservi dubbio alcuno, come la facilità e prontezza del controllo sperimentale ci garantisce.

Siamo però ben lungi dal pensare che a questa retracessione chimica di una reazione tanto grave sul tessuto possa corrispondere parallela una retrocessione farmacologica dell'effetto, pure gravissimo, che su di esso aveva cagionato quella reazione. L'antidotismo qui è in gran parte illusorio, poichè toglie sì la coagulazione del tessuto, ma non può ridargli in nessun modo la vita, che fu spenta colla coagulazione ed assai prima ancora, perciocchè le concentrazioni di sublimato corrosivo minime letali sopra gli elementi cellulari d'un tessuto qualsiasi (3), su cui direttamente venga posto a contatto, sono di gran lunga inferiori a quelle che ne provocano la precipitazione delle albumine; e noi coll'antidotismo possiamo pretendere di togliere delle manifestazioni vitali patologiche date dal veleno, possiamo pretendere di salvare la vita che è in pericolo, rianimare un elemento che è già in stata di morte apparente, ma non mai di ridargli la vita, se questa è realmente e definitivamente spenta. Resterebbe da vedere soltanto come per opera dell'antidoto passa restare meglio circoscritta l'azione locale del veleno, come il processo di eliminazione del

(1) Si nota soltanto una forte dilatazione dei vasi ed un discreto arrossamento.

(2) Sui liquidi albuminosi o sui tessuti coagulati dal sublimato corrosivo per azione del joduro sodico si forma dapprima del joduro mercurico insolubile e giallo; il quale però con lieve eccesso di joduro passa immediatamente a jodomercurato solubile ed incolore.

(3) Per considerazioni teoriche e chimiche, che facilmente s'intendono dopo le cose sopra esposte, e per molti fatti sperimentali noti è da credere che queste concentrazioni minime letali debbano essere diverse a seconda della natura dei protoplasmi.

tessuto morto e di riparazione successiva proceda meglio, e come dal punto di vista terapeutico si possano provocare delle causticazioni molto precise per estensione ed intensità, facendo seguire all'uso della soluzione di sublimato quello della soluzione antidotica di solfidrico; e ciò analogamente a quello che gli oculisti fanno, rispetto al nitrato argenteo, con applicazioni successive di cloruro sodico. Qui poi dal punto di vista pratico e stando sempre all'azione locale sarebbe da vedere se meglio corrispondano quegli antidoti che danno dei prodotti solubili, o questo che dà un prodotto insolubile (1), ma per le cose che dissi a proposito dell'antidotismo fra nitrato argenteo e tiosolfato sodico propenderei molto a credere che debba giovare meglio il solfuro.

IV. — Antidotismo dell' H_2S rispetto all'azione farmacologica locale del cloruro mercurico.

A questo punto, abbandonando ormai lo studio dell'azione locale caustica prodotta da soluzioni a concentrazione elevata, e considerando solo quella pure locale di soluzioni deboli, che non sono più così gravemente e rapidamente offensive alla vitalità del tessuto, troviamo tutta una serie di fatti interessantissimi per la farmacologia e per la terapia, i quali dipendono ancora nella genesi e nella interpretazione loro dalle condizioni fisico-chimiche in cui si trovano i sali di mercurio.

L'azione locale dipende non dalla concentrazione del sale di mercurio, ma dalla concentrazione dei suoi joni liberi, ed analogamente a quello che PAUL e KRÖNIG dimostrarono per l'azione antisettica del mercurio e dell'argento, e MAILLARD (2) per l'azione tossica sul *Penicillium glaucum* del rame, ed io stesso per l'argento sul *Blepharisma lateritia*, (3) tutte quelle condizioni che abbassano la concentrazione ionica del mercurio ne diminuiscono o ne fanno scomparire interamente l'azione locale, e quelle che provocano un aumento l'accrescono. Per questo l'azione irritante gastrica ed emetica dei sali d'argento, rame e mercurio viene a mancare in presenza d'un eccesso di tiosolfato di sodio, per questo l'azione del calomelano nello stomaco è nulla e moderata nell'intestino con effetto purgativo, per questo il cloruro sodico è un eccellente antidoto dell'ar-

(1) Come abbiamo visto dalle esperienze fatte in vitro ed in presenza di colloidi, anche nei tessuti il solfuro dovrebbe restare colloidale, e l'apparenza di precipitati che descrive ALMKVIST potrebbero dipendere da varie cause, e fra l'altro dai trattamenti subiti dal tessuto per la preparazione istologica.

(2) MAILLARD, L. : *De l'intervention des ions dans les phénomènes biologiques. — Recherches sur la toxicité du sulfate de cuivre par le Penicillium glaucum*; Journ. de Physiol. et de Pathologie générale, I (1899) p. 651-664. *Nouvelles recherches sur la toxicité du sulfate de cuivre*. ivi p. 673-684.

(3) VEDIANCHE : *La Franca*, Zeitschr. Physiol. Chem. XLVIII (1906) 481-488.

gento ed il solfuro sodico lo è del mercurio, per questo nell'uso ipodermico si era consigliato l'uso di soluzioni miste di HgCl_2 ed NaCl , per questo si era proposto allo stesso scopo il cianuro di mercurio (1) ed il tiosolfato di mercurio e sodio. È però da notare che in questi casi non sempre si raggiunge l'intento desiderato, o non è così manifesto e duraturo come si poteva sperare dapprima, e ciò perchè o si formano degli anioni complessi di particolare azione, come è nei jodomercurati, o perchè questi preparati di mercurio trovano costantemente in tutti i liquidi dell'organismo delle quantità elevate di cloruro sodico, che danno una impronta speciale chimica al substrato minerale dell'organismo, delle quantità elevate che sono addirittura enormi nei liquidi circolanti rispetto alla piccolezza delle dosi di mercurio iniettate, e per la legge dell'influenza di massa fanno rapidamente scomparire quelle differenze che dipendono dalla costituzione dei sali di mercurio; si vedono bene in vitro, ma non nell'animale vivo senza ricorrere a speciali artifici. Così ad esempio si vede che il jodomercurato di sodio è irritantissimo sull'occhio del coniglio normale, ma non lo è quasi più affatto quando l'animale ha ricevuto prima una iniezione di joduro sodico, che modifica il substrato salino dei liquidi dell'organismo e rende più stabile chimicamente il jodomercurato di sodio.

Da tutto questo risulta quindi che l'azione antidotica locale la potremo ottenere tanto meglio e sicura quanto più lo stato fisico-chimico nel quale viene portato il veleno è stabile di fronte ai costituenti chimici dell'organismo stesso; e mentre infatti è giovevolissimo il cloruro di sodio contro il nitrato d'argento per via gastrica, non lo è affatto per il sublimato, per il quale anche il bromuro e joduro di sodio sono più dannosi che utili, in quanto se da un lato alleviano forse l'azione locale, dall'altro favoriscono l'assorbimento del mercurio, ed espongono ad un'azione generale tossica che altrimenti non sarebbe comparsa. Per lo stesso fatto sarebbe da proscrivere il tiosolfato, e noi infatti abbiamo veduto che favorisce l'assorbimento dell'argento per via gastrica, e provoca una intossicazione generale gravissima e mortale da argento, che senza il tiosolfato non si sarebbe avuta; ed abbiamo visto inoltre che se piccole dosi di tiosolfato pare impediscano ogni manifestazione locale o generale da sublimato introdotto per via gastrica, dosi un po' elevate di tiosolfato pare ne impediscano ancora l'azione locale, ma ne favoriscano l'assorbimento e l'azione generale. Così per l'incertezza del dosamento e dei risultati che ne conseguono, in uno stato di cose mal precise, gravi e pressanti,

(1) Mentre il cianuro mercurico non viene decomposto dagli acidi, neppure se molto energici, in presenza di cloruro sodico è decomposto anche da acidi deboli. In presenza di sangue si decompone istantaneamente (MARENCO L.: *Ricerca tossicologica del cianuro di mercurio*; Ann. di Chim. e di Farmacologia [4], VI (1887), 172-184).

quali si hanno in un avvelenamento acuto da sublimato, pare bene giusto che non si adoperi il tiosolfato come antidoto per via gastrica, quando il sublimato è ancora inassorbito nel tubo digerente. Degli antidoti possibili al sublimato quello, e si potrebbe forse dire l'unico, più comunemente usato ora è l'albumine d'ovo, perchè è più facilmente a portata di tutti e di azione pronta.

Secondo l'equazione esposta a p. 323 esso renderà tanto minore la concentrazione dei joni di mercurio, quanto maggiore è la quantità sua presente, e renderà corrispondentemente minore l'azione farmacologica sul tubo digerente.

Si noti però che un eccesso d'albumina ridiscioglie l'albuminato di mercurio che era dapprima precipitato, e che con questo mezzo non potremmo arrestare un fenomeno tossico che già si svolgeva nello spessore della mucosa gastrica, nè potremmo far retrocedere un fatto di causticazione (coagulazione) del tessuto; si noti inoltre che con questo mezzo è poi necessario provocare subito dopo l'espulsione del contenuto gastrico per prevenire un'assorbimento abbondante di mercurio, ed una intossicazione generale.

Anche la limatura di ferro può servire come antidoto gastrico del sublimato corrosivo, ma solo nel senso di decomporre il cloruro mercurico ($\text{HgCl}_2 + \text{Fe} = \text{Hg} + \text{FeCl}_2$) ed impedirne l'assorbimento; a questo antidoto pure conviene far seguire l'uso di evacuanti.

Di fronte a tutti i mezzi ora ricordati l'acido solfidrico ed il solfuro sodico appare migliore di tutti, come quello che precipita allo stato insolubile tutti i composti di mercurio, sia in ambiente acido che alcalino, come quello che ne arresta immediatamente ed interamente l'assorbimento, senza bisogno di ricorrere successivamente a degli evacuanti, come quello che per la sua diffusibilità ed assorbibilità grande penetra rapidamente nei tessuti, fa come abbiamo visto retrocedere dei fenomeni di causticazione ed arresta immediatamente l'azione farmacologica che stava svolgendosi nel tessuto.

Ricorderò a questo proposito che KRÖNIG e PAUL per arrestare ad un dato momento l'azione del mercurio sulle spore del carbonchio, che stavano immerse nella soluzione di sublimato, estrattele da questa le passavano in soluzione di solfuro sodico, per rendere così inerte anche quel mercurio che fosse penetrato già nella spora, senza averla ancora uccisa.

Ma l'interesse maggiore che ha l'uso del solfidrico negli avvelenamenti da mercurio si è che benissimo può operare da antidoto anche dopo l'assorbimento di esso, e può dare una cura diretta del mercurialismo acuto, che sarebbe vano sperare altrettanto efficace con altri mezzi all'infuori forse del tiosolfato di sodio, col quale, come vedremo, potrebbe

essere combinato utilmente nella cura dell'avvelenamento acuto e subacuto da mercurio; ma di ciò diremo a suo luogo.

V. — Antidotismo dell' H_2S rispetto all'azione farmacologica generale del cloruro mercurio.

Per tutti i fatti relativi al solfuro mercurico che abbiamo ricordato fin qui, sembra veramente lecito supporre che non solo in vitro, ma anche nell'organismo animale si possa ottenere una trasformazione completa dei composti di mercurio in solfuro, perchè, se anche si trattasse di sali mercuriosi, ed in un primo momento si avesse liberazione di mercurio metallico, questo nell'organismo animale troverebbe condizioni opportune per un lento ma sicuro ritorno allo stato salino, attaccabile ancora dal solfidrico.

Analogamente poi a quello che avviene in vitro in presenza di colloidi, il solfuro mercurico che si formasse nell'organismo dovrebbe restare allo stato colloidale, e non potrebbe dare quindi nessuno di quegli inconvenienti e pericoli che dipenderebbero da formazione di precipitati nell'interno dei vasi, nei liquidi circolanti dell'organismo o nei protoplasmi. E poichè l'azione farmacologica e tossica del mercurio è ormai sicuramente da riferire innanzi tutto al suo jone libero, e secondariamente a joni complessi, per la dissociabilità elettrolitica estremamente piccola del solfuro mercurico l'acido solfidrico dovrebbe far cadere la concentrazione dell' Hg — jone ad un valore bassissimo, dovrebbe provocare la scomposizione dei joni complessi, e contemporaneamente ne dovrebbe rendere lievissima l'azione farmacologica e interamente nulla l'azione tossica.

Per tutto questo è lecito credere che dall'acido solfidrico e solfuri si possa avere una di quelle forme di antidotismo generale, sull'intero organismo, che sono del massimo interesse scientifico e pratico. E poichè coll'acido solfidrico la concentrazione degli Hg —joni diventa minore che con ogni altro reattivo chimico fino ad ora noto, parrebbe che l'acido solfidrico ed i solfuri debbano riuscire meglio di tutti gli altri come antidoti generali del mercurio, e parrebbe anche debbano dare più netta l'azione loro, perciò che non formano anioni complessi che possano complicare l'azione farmacologica, come avviene quando si sperimenta col joduro di sodio e si ha formazione di jodo-mercurati solubilissimi, ed anioni complessi, HgJ_2 ". Per verità si conoscono parecchi sali doppi del solfuro mercurico, ma prescindendo pure dalle condizioni particolari della formazione loro, e dalle condizioni sperimentali che possono essere fissate in guisa da renderne difficile la formazione, per solito sono insolubili ed è poco probabile che, se anche si formassero, potessero modificare sensibilmente l'azione farmacologica dei mercuri-joni.

I mezzi chimici capaci di abbassare la concentrazione jonica del mercurio e di spiegare quindi un'azione antitossica verso di esso, perchè possano dare un' effetto sensibile occorre quasi sempre che si trovino in quantità eccedente rispetto al mercurio, la qual cosa, mentre non è punto dannosa quando si tratta di sostanze farmacologicamente innocue, come il cloruro ed il tiosolfato di sodio, è un impedimento, non trascurabile quando si tratta di sostanze dotate di azione tossica discreta, come il bromuro e joduro di sodio, e rende poi impossibile adoperare quelle molto tossiche, come l'ammoniaca ed i cianuri alcalini. Ma coll'acido solfidrico, quantunque sia molto velenoso per gli animali superiori, si può tuttavia ottenere un' azione antitossica intensa, perchè ad abbassare la concentrazione jonica del mercurio bastano delle quantità equimolecolari di solfidrico, e non occorre sia in eccesso.

Da ciò ne viene che, volendo sperimentare sui conigli, la difficoltà massima sta precisamente nella necessità di dosare esattamente l'antidoto rispetto al mercurio, in modo che si trovino sempre in quantità equimolecolari; l'eccesso dell'uno o dell'altro provoca immediatamente la comparsa di fenomeni tossici da mercurio o da solfidrico.

È per questo che, avendo tentato dapprima di provocare antidotismo al sublimato iniettato nelle vene mercè il solfidrico introdotto per via gastrica (Esp. 1-3) e poi col solfidrico introdotto per via polmonare (Esp. 4-6) non ottenni mai dei risultati così evidenti e costanti, come quando adoperava il solfidrico per via endovenosa (Esp. 7-17).

Accanto alla difficoltà del dosamento esatto in queste esperienze si incontrano poi molte altre difficoltà, abbastanza gravi. Innanzi tutto per la tossicità grande dei reattivi che si adoperano è indispensabile usare soluzioni molto diluite, $\frac{N}{100}$, le quali sono fortemente ipotoniche, e provocano inevitabilmente dei fenomeni di tossicità fisica, che sono lievi e trascurabili con piccoli volumi di soluzioni, ma diventano molto seri con grandi volumi, ai quali facilmente s'arriva quando per opera dell'antidotismo gli animali, almeno durante l'iniezione, non risentono alcuna offesa dalla tossicità chimica dei reattivi iniettati. A questo inconveniente è facile ovviare con aggiunta di cloruro sodico in ragione dell'1 %, e così ho fatto in molte serie di esperienze. Si deve però ricordare che l'aggiunta di cloruro sodico modifica la tossicità del mercurio, tanto più quanto maggiore è la quantità del sale aggiunto, e che ora, dovendosi iniettare contemporaneamente o successivamente volumi eguali di due soluzioni contenenti l'1 % di NaCl (gr.—eq. 0.171 per litro), per gr.—eq. 0.010 di HgCl₂ si introducono gr.—eq. 0.342 di NaCl, quantità troppo forte, perchè sia trascurabile, specialmente se si tien conto dei cloruri preesistenti nell'animale. Un'altra difficoltà che s'incontra in queste esperienze è data da ciò che, iniettando soluzioni di HgCl₂ ed H₂S, si forma, come

prodotto secondario della reazione, dell'acido cloridrico, il quale viene inevitabilmente a provocare una intossicazione acida. Questa procede lenta e parallela all'esperimento di antidotismo, e quantunque sia facile vedere che le dosi letali minime di HCl iniettate nelle vene dei conigli sono di gran lunga maggiori (1) di quelle che si possono produrre in queste ricerche (2), purtuttavia dobbiamo riconoscere che non sperimentiamo affatto l'antidotismo in un'animale sano, ma in un animale che è soggetto ad una intossicazione acida, la quale diventa tanto più grave, quanto meglio procede l'esperienza d'antidotismo. Per questo ho adoperato anche il solfuro di sodio (3) invece dell'acido solfidrico; ma così facendo si va incontro ad un' altro inconveniente, dell'idrolisi alcalina del solfuro sodico, inconveniente che nel caso attuale è veramente minimo e del tutto trascurabile (4).

* * *

Per tutte queste ragioni, volendo sperimentare nei conigli l'antidotismo fra sublimato e solfuro, iniettati nelle vene, anziché attenermi ad un metodo unico ho preferito servirmi ora di soluzioni fatte con acqua pura ed ora con cloruro sodico all'1 %, ora con acido solfidrico ed ora con solfuro sodico.

Sempre ottenni dei risultati molto dimostrativi; così in due esperienze fatte di confronto, l'una dopo l'altra, sopra conigli della stessa nidiata, e di peso pressochè uguale, con $\text{HgCl}_2 \frac{\text{N}}{100}$ in acqua distillata, e con $\text{Na}_2\text{S} \frac{\text{N}}{100}$ pure in acqua distillata, e con velocità d'iniezione quasi uguale, gr.-eq. per kilo e minuto di HgCl_2 0.000286—0.000295, ebbi che col mercurio da solo l'animale morì immediatamente con gr.-eq. per kilo 0.00085, col mercurio e solfuro contemporanei (Esp. 16), l'animale sopportò subito benissimo gr.-eq. per kilo 0.000649, e morì poi solo dopo quasi due ore, pur avendo ricevuta una dose di mercurio circa 8 volte superiore al primo. L'antidotismo generale fra mercurio e solfuro resta

(1) In due conigli ho avuto con $\text{HCl} \frac{\text{N}}{2}$ per iniezione nella giugulare :

Dose letale per kilo gr.-eq.

0.0110

0.0078

gr.-eq. per kilo e minuto
(velocità d'iniezione).

0.0008

0.0011

(2) Nell' Esp. 12 si calcola che si formarono nel coniglio gr.-eq. 0.001090 di HCl con una velocità al minuto di 0.0000272.

(3) Preparava la soluzione di solfuro sodico $\frac{\text{N}}{100}$, mescolando volumi uguali di soluzioni $\frac{\text{N}}{50}$ di NaOH, titolata con acido ossalico, e di H_2S , titolata col jodio.

(4) Vedi a questo proposito le esperienze sulla soda, carbonato e bicarbonato di sodio in — Azione comparata dei reattivi decalcificanti — Memorie della Reale Acc. delle Scienze di Torino, Serie II, tomo LIV (1904), p. 492-511.

poi sicuramente dimostrato dai risultati complessivi di tutte le esperienze fatte sui conigli per via endovenosa, nelle quali gli animali riuscivano a sopportare delle dosi elevatissime di mercurio, quantunque venissero iniettate con grande velocità. Colle iniezioni alterne i risultati sono meno evidenti che con quelle contemporanee; trattandosi di sostanze molto

ESPERIENZA.			HgCl ₂ INIETTATO NELLE VENE.				
N°	Data.	Peso del coniglio in gr.	Soluzione.	Cm ³ .	In minuti prim.	In gr.—eq. per kilo.	In gr.—eq. per kilo e minuto (velocità).
(*)	—	—		—	—	0.000092	0.000060
1	13-XII-06	1.650	HgCl ₂ , $\frac{N}{100}$ in H ₂ O con 1% NaCl.	46	23	0.000278	0.000121
2	13-XII-06	1.310	»	50.5	16	0.000384	0.000240
3	13-XII-06	1.430	»	47.5	22	0.000332	0.000151
4	24-XII-06	1.500	»	10.5	11	0.000070	0.000065
5	22-XII-06	1.430	»	15.8	13	0.000110	0.000085
6	22-XII-06	1.450	»	25	12	0.000172	0.000143
7	26-XII-06	1.500	»	50	13	0.000333	0.000256
8	26-XII-06	1.550	»	44	11	0.000283	0.000257
9	31-XII-06	1.240	»	27	8	0.000217	0.000270
10	31-XII-06	1.200	»	130	31	0.001083	0.000350
11	30-XII-06	1.330	»	29	15	0.000218	0.000145
12	24-XII-06	1.370	»	150	40	0.001090	0.000272
13	1-1-07	1.170	HgCl ₂ , $\frac{N}{100}$ in H ₂ O.	88.5	27	0.000756	0.000280
14	1-1-07	1.040	»	70	15	0.000673	0.000450
15	2-1-07	1.000	»	74	24	0.000740	0.000308
16	3-1-07	1.540	»	100	22	0.000649	0.000295
17	2-1-07	1.010	»	43	20	0.000426	0.000213

(*) Media di molte esperienze fatte con HgCl₂, $\frac{N}{100}$ in soluzione fisiologica od in acqua pura.

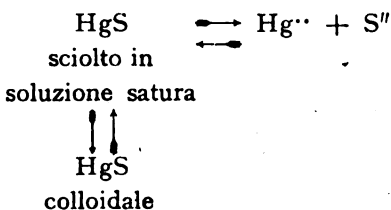
velenose, da una parte non si possono fare iniezioni abbondanti preventive di solfidrico, e d'altra parte, quando si è raggiunta la dose letale di mercurio, spesso non s'arriva a tempo ad'iniettare il contravveleno, il quale deve essere introdotto, come il mercurio, con una certa lentezza, onde non avvenga un fatto letale, diretto sul cuore.

SOLFIDRICO USATO COME ANTIDOTO.		OSSERVAZIONI.
Forma e via di introduzione.	Gr.—eq. per kilo.	
—	—	Morte immediate.
<i>Via gastrica.</i>		
H ₂ S gassoso	?	Muore con segni di avvelenam. da H ₂ S.
»	?	» » » » »
»	?	Muore subito.
<i>Via polmonare.</i>		
H ₂ S gassoso	?	Muore subito per solfidrico.
»	?	» »
»	?	» »
<i>Via endovenosa.</i>		
H ₂ S $\frac{N}{100}$ in H ₂ O con 1 % NaCl.	0.000333	Iniez. contemporanea. — Muore dopo 2 ore.
»	0.000283	» » — Muore subito.
»	0.000217	» » — » »
»	0.001083	» » — » »
»	0.000173	» alterna muore : con coaguli nel cuore.
H ₂ S $\frac{N}{25}$ in H ₂ O.	0.001090	» contempor. — Muore poco dopo le iniezioni.
H ₂ S $\frac{N}{100}$ in H ₂ O.	0.000756	» » — Muore subito.
»	0.000673	» » — Muore subito.
Na ₂ S $\frac{N}{100}$ in H ₂ O.	0.000830	» » — Muore 6 ore e 1/4 dopo.
»	0.000649	» » — Muore 1 ore e 3/4 dopo.
»	0.000426	» alterna. — Muore subito.

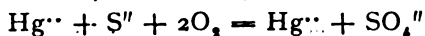
Da questa tabella si vede che mentre il solfuro o l'acido solfidrico iniettati contemporaneamente od in modo alternato al cloruro mercurico ne diminuiscono fortemente la tossicità immediata, e spesso i conigli momentaneamente ne sopportano bene e senza danno apparente delle dosi molte volte mortali; purtuttavia l'effetto antidotico non è mai definitivo, e l'animale muore dopo alcun tempo. In questo troviamo un fatto perfettamente analogo a quello che glà descrissi nell'antidotismo generale da tiosolfato sodico verso il nitrato d'argento, e proviene sicuramente da ciò che l'antidoto si elimina più facilmente del metallo (1), il quale perciò ritorna in una forma chimica attiva e tossica.

Qui il solfuro mercurico, che si è formato nell'organismo animale, e che appena finita l'iniezione teneva il metallo in uno stato chimico innocuo, a poco a poco si ossida, il metallo resta libero, dà una concentrazione ionica sempre più elevata e provoca la comparsa di fenomeni tossici, i quali si aggravano lentamente e conducono a morte il coniglio. È noto con quanta facilità i solfuri solubili si ossidano nell'organismo animale dando i solfati corrispondenti; ma dobbiamo anche ricordare che i solfuri così detti insolubili si ossidano, e solo l'ossidazione loro è più lenta, perchè subordinata ad un processo di soluzione.

Il solfuro mercurico che si è formato nell'organismo finissimamente suddiviso allo stato colloidale trovasi in condizioni più favorevoli perchè si sciogla (2) fino al massimo della solubilità sua, ed avremo.



L'anione S'', ossidandosi,



romperà la condizione d'equilibrio, e nuovo HgS sciolto si dissocierà, e nuovo solfuro colloidale passerà a solfuro sciolto; e tutto questo porterà ad un passaggio lento e graduale del mercurio ad una forma tossica, che crescerà di concentrazione colle conseguenze progressivamente sempre più gravi per la vita del coniglio che abbiamo ricordate sopra. A conferma di tutto questo giova notare che, quando (Esp. 15) si iniettò non la quantità strettamente necessaria di solfidrico, ma di più, si ebbe una sopra vivenza dell'animale molto maggiore che negli altri casi.

(1) È noto con quanta lentezza i metalli pesanti abbandonano l'organismo.

(2) Si troveranno più innanzi descritte delle esperienze di ossidabilità del solfuro in vitro, le quali dimostrano quello che qui viene asserito.

Perchè l'antidotismo possa riuscire definitivamente a salvare l'animale dall'avvelenamento per sublimato, converrebbe ripetere a brevi intervalli piccole iniezioni di solfuro, in modo da compensare gradatamente a quello che si va ossidando, in modo da mantenere la concentrazione ionica del mercurio sempre al disotto della minima letale, e ciò fino a che l'eccesso di mercurio presente fosse eliminato. Converrebbe cioè procedere qui col solfidrico in modo perfettamente identico a quello che altra volta faceva col tiosolfato sodico per salvare i conigli avvelenati coll'argento.

L'ossidazione del solfuro mercurico nell'organismo, e quindi le manifestazioni farmacologiche e tossiche di esso, variano profondamente a seconda delle condizioni sperimentali. Se si prende del solfuro mercurico purissimo, e sospeso in acqua od olio d'uliva, colle dovute cautele asettiche s'inietta sotto la pelle o nello spessore dei muscoli nei cani, oppure fatta una laparotomia si versa del solfuro mercurico in polvere entro il peritoneo, richiudendo poi subito dopo, gli animali non presentano mai nessun di disturbo riferibile a mercurialismo acuto o subacuto. Quantunque dopo alcun tempo andando a ricercare il mercurio là dove era stato immesso, se ne ritrovi ancora, e quantunque possa forse venire assorbito in parte per una fagocitosi dei leucoliti, pur tuttavia dobbiamo ricordare che, per quanto piccola, la solubilità del solfuro mercurico non deve essere trascurata e ne permetterà l'ossidazione successiva, benchè in modo lentissimo. Per questo il ritorno del mercurio in forma attiva, che era chimicamente e quindi anche farmacologicamente immobilizzato nel solfuro, avverrà tanto lentamente, che l'organismo potrà eliminarlo mano mano che torna attivo, e resterà immune da fenomeni tossici.

Il solfuro colloidale invece, che si è formato direttamente nell'organismo ed è sparso per tutto il corpo, subisce la trasformazione sudetta abbastanza rapidamente, sì che, non potendo compensare ad essa l'eliminazione sempre lentissima del mercurio, in poche ore l'animale muore.

Questa interpretazione dei risultati sperimentali sugli animali trova appoggio dalle esperienze in vitro, nelle quali si vede quanto lo stato fisico del solfuro mercurico faccia variare la sua ossidabilità. Prendendo in due serie di tubi d'assaggio eguali quantità rispettive di soluzioni: *a*, di gomma arabica, *b*, di sublimato, *c*, di acido solfidrico, *d*, di acido solforico, e poi mescolando quelli d'una serie nell'ordine esposto: *a, b, c, d*, e quelli dell'altra in modo che l'ultimo sia la gomma: *b, c, d, a*, si aggiungano poi ad entrambe le miscele delle quantità eguali di soluzione di permanganato potassico, questo si scolora molto più rapidamente nella prima miscela, dove il solfuro mercurico è colloidale, perchè si è formato in presenza di gomma, di quello che nella seconda, dove il solfuro è

precipitato, perchè si è formato in presenza di acqua pura, e la gomma aggiunta in ultimo non poteva modificarne ulteriormente lo stato fisico.

VI.

Da tutto quello che abbiamo esposto fin qui si vede che l'acido solfidrico ed il solfuro sodico ridisciolgono il precipitato che il cloruro mercurico dà in vitro colle albumine; che fa scomparire la macchia di coagulazione prodotta da causticazione col sublimato corrosivo; che ne arresta e ne fa retrocedere l'azione farmacologica locale; che opera bene non solo come antidoto gastrico, ma anche come antidoto generale. L'acido solfidrico riesce efficacissimo a combattere l'avvelenamento generale acuto da cloruro mercurico, ed in confronto agli altri reattivi, che possono servire a questo scopo, già studiati da noi in lavori precedenti, presenta dei notevoli vantaggi.

Riassunte delle esperienze di antidotismo al mercurio fatte sui conigli.

Avvelenamento con iniezione endovenosa di HgCl_2 in gr.—eq. per kilo corporeo.	Antidoto		Esito immediato degli animali.
	sostanza.	come venne usato.	
0.000092	—	—	Muore.
0.000147	NaCl	Iniezione endovenosa preven- tiva a gr.—eq. 0.026000 per kilo.	»
0.000185	NaBr	»	»
0.000316	NaJ	»	»
0.001090	H_2S	Iniezione endovenosa contem- poranea od alterna a gr.— eq. 0.001090 per kilo.	Vive.
0.001083	»	» 0.001083	Muore.
0.000740	Na_2S	» 0.000830	Vive.
0.000649	»	» 0.000649	»
0.001600	$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$	Iniezione endovenosa preven- tiva gr.—eq. 0.026000 per kilo.	Muore.

Da ciò si vede che, stando al risultato immediato, il solfidrico è uno dei migliori antidoti, non solo rispetto alle dosi elevate di mercurio che fa sopportare ai conigli, ma anche rispetto alla piccola dose di esso, sufficiente a produrre effetto sicuro, poichè, mentre coi sali alogeni e col tiosolfato di sodio occorre sempre un forte eccesso di reattivo, col solfi-

drico sono sufficienti delle quantità stechiometricamente eguali a quelle del mercurio. Considerando poi l'esito lontano di queste esperienze sugli animali, e quelle di ossidabilità in vitro del solfuro mercurico, pare lecito credere che a poco a poco, ossidandosi il solfuro che s'è formato nell'organismo, torni chimicamente e farmacologicamente attivo quel mercurio che prima era immobilizzato, analogamente a quello che avviene col tiosolfato, il cui eccesso, eliminandosi presto, insorgono fenomeni d'intossicazione da mercurio.

* * *

Passando ora dalle esperienze sugli animali alle deduzioni pratiche, che per la cura dell'avvelenamento da mercurio da esse si possono ricavare, dobbiamo distinguere subito un antidotismo esterno (1) da uno interno. Col primo ci proponiamo di immobilizzare chimicamente e farmacologicamente i joni di mercurio non ancora assorbito, di arrestare e far regredire i fenomeni tossici locali; col secondo ci proponiamo, dopo l'assorbimento del mercurio, di abbassare la concentrazione dei mercurijoni che trovansi nell'organismo, di abbassarla quanto più si può sotto il valore minimo letale, di mantenerla così bassa per tanto tempo che basti alla eliminazione dell'eccesso di mercurio, di far regredire le combinazioni labili organo-metalliche formatesi nelle varie parti del corpo, e di far regredire anche quelle manifestazioni tossiche che da esse provengono.

Per l'antidotismo esterno si devono adoperare solo quegli antidoti che, come la limatura di ferro, portano il mercurio dallo stato salino jonizzabile a forma di metallo libero, oppure quelli che, come l'albumina, formano composti poco solubili e poco jonizzabili. A questi antidoti però è indispensabile che faccia seguito una rapida evacuazione del contenuto gastro-intestinale.

Si può ricorrere ancora con maggiore sicurezza all'acido solfidrico ed ai solfuri, senza bisogno ulteriore di provocare l'espulsione del contenuto gastro-intestinale.

Coi primi due mezzi si arresta l'azione locale sul tubo digerente e si arresta solo momentaneamente l'assorbimento ulteriore del veleno, ma non si porta alcun giovamento alle lesioni locali già prodottesi. Col solfidrico invece, mentre è definitivamente impedito l'assorbimento, vengono a retrocedere anche le reazioni chimiche coagulanti (causticazioni) e regrediscono pure le azioni tossiche locali, nel senso che abbiamo esposto altrove, per quanto lo promette la gravità dell'offesa subita dal

(1) Quasi sempre si tratta di antidotismo nello stomaco, ma può essere nel retto, nella vagina, negli occhi, nel naso ecc.

tessuto. Nell'antidotismo esterno (gastrico) non si deve mai ricorrere a quei mezzi chimici che, come i sali alogeni ed il tiosolfato sodico, portano il mercurio allo stato di joni complessi inattivi, o molto meno attivi del jone libero; poichè con questi si verrebbe solo, e non con tutti, ma principalmente col tiosolfato sodico, a mitigare l'azione locale, a far scomparire l'azione irritante; ma contemporaneamente si verrebbe a favorire la permanenza del mercurio nel tubo digerente, a favorirne l'assortimento, a favorire la comparsa di un avvelenamento generale, spesso molto più grave delle lesioni locali. Il tiosolfato di sodio potrebbe essere usato nell'antidotismo esterno solo in casi rarissimi, nei quali un assorbimento del mercurio non fosse temibile; come sarebbe se si trattasse di instilazione erronea di sublimato nell'occhio in forte concentrazione, che subito potrebbe essere corretta da instillazione successiva di tiosolfato sodico, il quale sarebbe in questo caso più attivo e meglio tollerato di tutti gli altri mezzi chimici.

Per l'antidotismo interno, generale, si possono usare solo quei mezzi che producono una variazione molto intensa nello stato fisico-chimico del mercurio, senza però produrre dei precipitati, e fra questi abbiamo da annoverare innanzitutto il tiosolfato sodico, l'acido solfidrico e solfuri (1), e dipoi anche il joduro di sodio. Ma poichè l'azione efficace antidotica si ottiene solo con un forte eccesso di joduro, e questo a sua volta forma degli anioni HgJ_4^{2-} , dotati di tossicità abbastanza elevata, quantunque inferiore a quella degli Hg^{2+} , così questo non è affatto consigliabile negli avvelenamenti acuti e subacuti; mentre poi negli avvelenamenti cronici il ioduro di potassio, proposto da MEISENS fin dal 1849 coll'intento che potesse favorire l'eliminazione dei composti insolubili di mercurio fissati nell'organismo, è dubbio se veramente riesca giovevole e per quale modo. Quanto al bromuro e cloruro di sodio, essi provocano una variazione fisico-chimica troppo lieve sul mercurio, perchè possano trovare applicazione come antidoti generali interni, e solo ricorderemo che l'uso abbondante di sale da cucina, secondo MEISENS avrebbe azione preservativa negli operai che vanno soggetti all'idrargirismo professionale, e che una maggiore o minore ricchezza di cloruri nell'organismo può essere causa che determini una speciale resistenza o sensibilità al mercurio.

Come antidoti generali interni del mercurio, e probabilmente in tutte le forme di avvelenamento, più efficaci, sicuri e pronti riescono il tiosolfato di sodio ed il solfidrico; ma il primo dovrebbe essere dato a dosi molto elevate, esclusivamente per via endovenosa od ipodermica, e mai per bocca, fino a che c'è il dubbio che permanga del mercurio non

(1) Si ricordi che in presenza di colloidi il solfuro mercurico resta colloidale.

ancora assorbito nel tubo digerente (1); il secondo potrebbe essere dato più comodamente per via gastrica, per clistere e per inalazioni, come solfuro alcalino, od alcalino terroso, come acqua solfidrica, o come gas solfidrico.

Una terapia razionale dell'avvelenamento acuto esige l'uso contemporaneo di antidoti esterni, che impediscano l'assorbimento ed arrestino i fenomeni locali, e di antidoti interni, che annullino così le proprietà chimiche come le azioni tossiche generali del mercurio già assorbito, ed a questo duplice scopo ottimamente provvede il solfidrico. Questo è stato proposto ed usato da tempo; ma sempre esclusivamente come antidoto esterno, solo nel primo momento dell'avvelenamento acuto, per tacito consenso di tutti gli autori pareva anzi che, passato questo primo momento, non fosse possibile fare più nulla contro il mercurio assorbito, onde neutralizzarne l'azione, tutto si limitava ad una cura sintomatica; ed all'infuori di alcune pratiche terapeutiche tendenti a facilitare ed accelerare l'eliminazione del veleno, null'altro si faceva; ma oggi per le cose che abbiamo esposto fin qui pare sia lecito sperare in una cura patogenetica, rivolta ad allontanare per quanto si può quei joni di mercurio cui spetta l'azione tossica, sia trasformandoli in joni complessi innocui col tiosolfato sodico, sia trasformando i composti di mercurio in solfuro pochissimo dissociato. Il tiosolfato di sodio avrebbe il vantaggio di poter essere più rapidamente preparato ed amministrato con sicuro effetto senza timore di eccedere nella dose; ma scongiurato con esso un primo ed immediato pericolo, ricorreci al solfidrico, dandolo a piccole e ripetute dosi per via gastrica, per clistere o per inalazione, e durerei col solfidrico fino a che ogni pericolo non fosse scongiurato colla lenta eliminazione del mercurio.

Notisi poi che l'uso del solfidrico per via gastrica e per clistere garantirebbe colla precipitazione del mercurio che trovasi nell'intestino la sua espulsione definitiva senza possibilità di un riassorbimento ulteriore, tanto se si tratta di mercurio ingerito, che ancora permanga nel tubo digerente inassorbito, come se si tratta di mercurio che già assorbito cominciasse ad eliminarsi per la via intestinale, come normalmente avviene. Oltre a questi effetti chimici di antidotismo nel tubo digerente, si avrebbe poi da quella porzione di solfidrico che venisse assorbita azione antidotica generale sull'intero organismo, come sopra abbiamo visto. Qualora si volesse un'azione più lenta e blanda di solfidrico, ma meno sicura e precisa, si potrebbe ricorrere all'uso per via gastrica dello solfo, dal quale nell'intestino si sviluppa dell' H_2S per opera di processi di riduzione, che ivi normalmente si svolgono.

(1) Il tiosolfato si decompone in parte nello stomaco coll'acido cloridrico, e viene assorbito con lentezza dalla mucosa intestinale.

È da notare ancora che la presenza di solfidrico nell'intestino, oltre ad assicurare la espulsione definitiva del mercurio colle feci, molto probabilmente ne favorisce anche la eliminazione, poichè facendo cadere quasi a zero la concentrazione dei joni di mercurio nell'intestino, ne provoca un più rapido passaggio dal corpo nell'intestino stesso. Non pare improbabile anzi che la eliminazione del mercurio e di altri metalli pesanti dalla mucosa intestinale, e più particolarmente dalla parte bassa dell'intestino possa essere, se non provocata, almeno favorita dalla presenza fisiologica in queste parti di piccole quantità di solfidrico (1).

A questo proposito è bene ricordare che una maggiore o minore produzione di solfidrico nell'intestino potrebbe essere causa di maggiore o minore sensibilità al mercurio, e potrebbe in qualche caso dar ragione sufficiente della sensibilità eccessiva o molto scarsa che alcuni individui presentano per esso.

Ciò avverrebbe in modo analogo, e qualche volta fors' anche unitamente a quelle variazioni della sensibilità al mercurio che dipendono da una varia quantità di cloruri dell'organismo (2). Per la pratica sarebbe del massimo interesse vedere se in quegli individui, che presentano una particolare intolleranza ai preparati ordinari di mercurio, questa possa venire alleviata dall'uso contemporaneo di soluzioni solfidriche artificiali o naturali, preferibili quelle ricche di cloruri; sarebbe da tentare anche l'uso del solfuro mercurio per iniezioni, in sostituzione dei soliti preparati, quando esistesse una grande sensibilità al mercurio.

Passando poi ad una delle manifestazioni più frequenti del mercurialismo, la stomatite, richiamando le cose dette circa l'eliminazione intestinale del mercurio, e ricordando il passaggio di mercurio nella saliva, dal punto di vista clinico sarebbe del massimo interesse vedere se e quanto possa riuscire giovevole l'uso del tiosolfato di sodio e delle acque solfidriche come collutorio per la stomatite stessa e per l'eliminazione del mercurio.

* * *

Dopo quello che abbiamo esposti fin qui, possiamo ormai riassumere i fatti osservati e le deduzioni che da essi derivano, come appresso.

Tutti quei reattivi chimici i quali notoriamente sono atti a produrre

(1) I rapporti che passano fra queste considerazioni e le ipotesi del BUNGE, circa l'assorbimento del ferro e la importanza dell'acido solfidrico nel produrre certe anemie, sono così stretti che appena fa mestieri ricordarli. La diversità sta solo nella estensione dei fatti e nel punto di vista fisico-chimico da cui ora li consideriamo.

(2) Evidentemente trovo in questi fatti delle cause che possono far variare la sensibilità al mercurio; ma sono ben lungi dal credere che molte altre cause di variazione non esistano, ancora ignote.

una diminuzione nella concentrazione dei joni di mercurio ne modificano in modo analogo le reazioni chimiche ordinarie, le reazioni sulle albumine in vitro, le reazioni coagulanti sui tessuti, l'azione locale e generale sugli animali superiori, e ciò similmente a quello che KRÖNIG e PAUL dimostrarono rispetto all'azione antisettica del mercurio.

Per conseguenza è pienamente giustificata l'ipotesi nostra che, come l'azione antisettica, anche l'azione farmacologica e tossica del mercurio negli animali superiori dipenda dai joni liberi del mercurio, e solo in qualche caso, ed in modo del tutto secondario, dipenda in parte da joni complessi che il mercurio può formare con alcune sostanze.

Nell'avvelenamento da mercurio si può tentare con buona speranza di successo una cura diretta patogenetica, mercè un antidotismo generale sull'intero organismo verso il mercurio già assorbito, tendendo a far passare in forma fisico-chimica innocua i joni liberi di mercurio, causa diretta delle manifestazioni tossiche.

Nella produzione di acido solfidrico dal contenuto intestinale, e nella quantità varia di cloruri dell'organismo abbiamo potuto segnalare delle cause che danno ragione probabile delle grandi differenze di sensibilità al mercurio che spesso si osservano nell'uomo e negli animali.

In fine abbiamo messo in evidenza quanto possa riuscire utile ora lo studio terapeutico del solfuro mercurico (1) e quello più complesso ancora dell'azione combinata dei preparati di mercurio ed acido solfidrico, dei preparati di mercurio e tiosolfato sodico. Con questi mezzi pare possibile modificare l'azione locale e generale del mercurio, attenuarla, regolarla, variarla a piacere, liberandoci in parte da quello che vi è di fisso, di invariabile nell'azione farmacologica di un preparato di mercurio, per le proprietà fisico-chimiche intrinseche ad esso ed all'ambiente organico in cui viene a trovarsi.

(1) Da una rivista accuratissima pubblicata dal collega MIBELLI nel 1898 non risulta che il solfuro mercurico sia stato mai adoperato per via ipodermica a guisa del calomelano (MIBELLI V. — Del metodo ipodermico nella cura della sifilide. — La terapia clinica, Palermo 1898).

Inanition und Narkose

VON

Dr G. MANSFELD

I. Assistent am Pharmak. Institut der Universität Budapest

Im letzten Heft dieses Archivs äussert Herr Prof. CLOETTA Bedenken der Deutung gegenüber die ich einigen von mir gefundenen Thatsachen die sich auf die relative Wirkungsstärke verschiedener Narkotica beziehen gab. Dem Umstand nämlich, dass der hungernde Organismus gerade denjenigen Narkoticis gegenüber eine gesteigerte Empfindlichkeit zur Schau trägt welche eine bedeutende Affinität zu den Hirnlipoiden haben versuchte ich so zu erklären, dass beim Hunger das Körperfett eine wesentliche Einbusse erleidet, während dies, bezüglich des Hirnfettes nicht der Fall ist, somit die *Ablenkung* des Giftes beim Hunger eine verminderte sei.

Obige Deutung hatte ich selbstverständlich bloss vermuthungsweise gegeben um eine einheitliche Erklärung der Thatsachen zu versuchen, war mir aber dessen vollkommen bewusst dass diese Deutung auf einen wissenschaftlichen Werth Anspruch erst dann wird erheben können, wenn für meine Annahme der experimentelle Beweis erbracht sein wird, worauf in einer Fussnote wie folgt hingewiesen war: « Zur Ermittlung des Chloralhydrat- und Alkoholgehaltes im Gehirne normaler und hungernder Kaninchen in verschiedenen Zeitpunkten der entsprechenden Vergiftungen sind Versuche im Gange. »

Diese Versuche kamen seitdem zu einem erfolgreichem Abschluss und wenn sie auch zur Zeit als Herr Prof. CLOETTA seinen Einwand erhob, noch nicht im Drucke erschienen waren (1), sei es mir gestattet

(1) Zugegangen der Redaction dieses Archiv's am 3 Februar 1907.

hier vorwegzunehmen dass jene Versuche *die Richtigkeit meiner Vermutung bewiesen haben.*

Im übrigen sei folgendes bemerkt :

I. Herr Prof. CLOETTA hält es « nicht für angängig einen durch Hunger schwer geschädigten Organismus in seinem Verhalten direkt quantitativ zu vergleichen mit dem normalen. »

Diesem Satz kann ich nur vollkommen beipflichten und hätte ich von *allen* untersuchten Narkoticis eine gesteigerte Wirkung am Hungerthiere gesehen so hätte auch ich ohne Weiteres angenommen dass die erhöhte Giftwirkung die Folge einer besonderen Empfindlichkeit sei, bedingt « durch besondere Störungen des Protoplasmas, die durch die Inanition verursacht waren ». Ich muss jedoch betonen, dass ich nicht mit *einem* Gifte am normal ernährten Thiere, mit dem *anderen* aber am Hungerthiere experimentierte, sondern ich verglich die Wirkung eines jeden einzelnen Giftes auf normal ernährte Thiere mit der Wirkung desselben Giftes auf hungernde Thiere; und gerade der Umstand dass bei dem einen Gifte Unterschiede in dem Verhalten hungernder und normal ernährter Thiere sich zeigten bei dem anderen jedoch keine, zwang mich zu der Annahme dass der Theilungscoefficient hierbei eine Rolle spielen müsse, weil es sonst nicht gut zu erklären war, dass das durch Inanition geschädigte Protoplasma für gewisse Substanzen eine besondere Empfindlichkeit besitze, für andere aber keine.

II. Die Bedenken H. Prof. CLOETTA's gegen meine Versuchsanordnung beziehen sich darauf, dass einige der Gifte per os einverleibt wurden, und obzwar der Magen des Hungerthieres nicht ganz leer ist, « aber doch mit viel grösseren Resorptionschancen als der des Normalen » ist.

Diesbezüglich muss ich erinnern, dass ich Morphin und Paraldehyd *subcutan* verabreichte und dennoch *eine gesteigerte Wirkung* beobachtete, hingegen Amylenhydrat und Aethylalkohol *per os* gab und dennoch *keine gesteigerte Wirkung* sah.

Dass also die beobachtete Wirkungssteigerung nicht die Folge beschleunigter Resorption war erhellt : 1/ daraus, dass die Wirkungssteigerung bei subcutan verabreichten Morphin und Paraldehyd eintrat; 2/ dass die Wirkungssteigerung des per os einverlebten Aethylalkohol und Amylenhydrat ausblieb.

III. Herr Prof. CLOETTA fand die Wirkung des Chloralhydrats vollkommen gleichmässig an 4 normalen Kaninchen von denen zwei durch Arsenfütterung bedeutend fettreicher geworden sind (Nachherige fettbestimmung der Thiere).

In dieser an und für sich interessanten Thatsache kann ich unmöglich einen Gegenbeweis meiner Erklärungsweise erblicken nachdem es

doch auch unmöglich ist, dass eine Anhäufung von Fett allein die Wirkung eines Narkoticums vermindere. Dies könnte ja nur dann eintreten wenn bei Zunahme der Körperfette gleichzeitig eine relative Verminderung der Hirnlipoide vorhanden wäre. Wir haben aber vorläufig gar kein Recht anzunehmen, dass mit dem Fettreichthum des Organismus nicht auch ein Fettreichthum des Hirns Hand in Hand geht. Bei Arsenfütterung wissen wir ja derzeit nichts Anderes, als dass die Fettablagerung begünstigt ist und die Fettbestimmungen CLOETTA's geben uns keinen Aufschluss über das *Verhältniss* der Hirnlipoide und Körperfetten. Aber gerade das Missverhältniss zwischen diesen welches vorläufig nur für den *Hungerzustand* erwiesen ist, war die Grundlage für die Erklärungsweise meiner Versuche.

PAGE

D

U

Dr

I Ass

Mr

John

Robert

Thomas

James

George

Richard

Henry

William

Charles

John

Robert

Thomas

James

George

Richard

Henry

William

Charles

Der chemische Verlauf der Chloralhydrat- und Alkoholvergiftung an normalen und hungernder Thieren

(Beiträge zur Theorie der Narkose).

VON

DR G. MANSFELD
I. Assistent am pharm. Institut.

UND

L. FEJES
cand. med.

I. Einleitung.

Vor geraumer Zeit wurden von einem von uns (M.) Versuche angestellt, welche über die Wirkung gewisser Pharmaka auf normal ernährter und hungernder Thiere Aufschluss geben sollten⁽¹⁾, aus welchen Versuchen sich ergab, dass hungernde Thiere keineswegs — wie man dies leicht annehmen könnte — allen Arzneimitteln gegenüber eine gesteigerte Empfindlichkeit aufweisen. Denn von sechs in dieser Hinsicht geprüften Mitteln (Morphin, Chloralhydrat, Paraldehyd—Amylenhydrat, Aethylurethan und Aethylalkohol) zeigten bloss die ersten drei eine gesteigerte Wirkung am hungernden Thiere, während bei den übrigen dies nicht im Mindesten der Fall war. Zur Erklärung dieses verschiedenen Verhaltens des hungernden Organismus ähnlich wirkender Substanzen gegenüber konnte die MEYER-OVERTON'sche Theorie zwanglos herbeigezogen werden. Denn von den 6 untersuchten Narcoticis hatten gerade diejenigen die erwähnte stark gesteigerte Wirkung entfaltet, die in Öl leicht löslich sind; und wenn auf Grund einer älteren Beobachtung von

(1) G. MANSFELD : *Inanition und Narkose*. Dieses Archiv. Bd. XV, S. 467.

VOIT⁽¹⁾ und OHLMÜLLER⁽²⁾ eine Zunahme des Quotienten von Hirnlipoiden und Körperfetten im Hungerthiere statthat, so durfte auch angenommen werden, das jene Mittel in den Gehirnlipoiden in gesteigertem Maasse zurückgehalten werden und dort eine gesteigerte Wirkung entfalten. Damit steht nun die MEYER-OVERTON'sche Theorie — dass die narkotische Kraft eines Mittels in geradem Verhältniss steht zu ihrer relativen Löslichkeit in den Lipoiden — durchaus im Einklang.

Unser Ziel war nun diese Annahmen auf ihre Richtigkeit hin zu prüfen namentlich festzustellen, ob eine Anhäufung des am Hungerthier stärker wirkenden Giftes im Hirn auch richtig stattfindet, resp. ob sie bezüglich des am Hungerthier nicht stärker wirkenden Giftes nicht stattfindet.

Unsere Untersuchungen wurden folgendermassen ausgeführt :

Als Versuchsobjekt dienten Kaninchen. Die untersuchten Substanzen waren Chloralhydrat, dessen Wirkung im Hungerzustand ungemein gesteigert gefunden wurde und Aethylalkohol, welcher wie schon erwähnt, beim Hunger keine Wirkungssteigerung erfuhr. Das Gift wurde den Versuchsthieren stets mittels Magenschlauches beigebracht. Die Dosierung geschah selbstverständlich stets per Kgm. Thier. — Die Versuche wurden nach verschiedener Dauer, durch Verblutung des Thieres durch die Carotis abgebrochen. Die kürzeste Versuchsdauer betrug beim Aethylalkohol 15 Minuten, beim Chloralhydrat 30 Minuten, die längste beim Chloralhydrat, 6, beim Alkohol 8 Stunden. Unmittelbar nach dem Verbluten der Thiere wurde das Hirn herausgenommen, rasch gewogen, zerkleinert und einer quantitativen Prüfung seines Giftgehaltes unterworfen. Das Chloralhydrat wurde mit der Spaltnmethode bestimmt, wobei die entstandene Ameisensäure nach SCALA ermittelt wurde.

Die Alkoholbestimmung geschah mit einer vor Kurzem von BUGARSKY für wässrige Alkohollösungen ermittelten Methode, welche von einem von uns (M.) für Organe bearbeitet wurde.

In dieser Weise gelang es uns, den Verlauf der Chloralhydrat und Alkoholvergiftung von der 15-ten, resp. 30-ten Minute bis zur 6-ten, bzw. 8-ten Stunde der Vergiftung am normalen, als auch am hungernden Thiere chemisch quantitativ zu verfolgen.

Ferner gestatten die an normalen Thieren erhaltenen Werthe einen genauen Einblick in die Art und Weise der Vertheilung zweier Narkotika im Organismus von Thieren mit zentralem Nervensystem und ermöglichen, wie wir später noch eingehender erörtern werden, die Ermittlung des Theilungscoefficienten in vivo.

(1) VOIT : *Ueber die Verschiedenheiten der Eiweisszersetzung beim Hunger*. Zeitschr. f. Biol. II, p. 351.

(2) OHLMÜLLER : *Die Abnahme der einzelnen Organe bei an Atrophie gestorbenen Kindern*. Zeitschr. f. Biol., 18, p. 78.

II. — Chloralhydratversuche.

Die Chloralhydratbestimmung im Hirn geschah mit der von ARCHANGELSKY (1) für Organe ausgearbeiteten Methode. Dieselbe besteht im Wesentlichen darin, dass das Hirn zweimal je 8 Stunden lang mit gleicher Menge 20 %-iger Phosphorsäure destilliert wird, wobei ein Theil des Chloralhydrats schon in Chloroform und Ameisensäure gespalten wird. Das Destillat wird sodann zur vollständigen Spaltung des Chloralhydrats nach Zugabe von Kalilauge bis auf 20-50 cm³ am Wasserbad eingeeengt und die Kalilauge mit Essigsäure genau neutralisiert. Die so gewonnene neutrale Lösung wurde filtriert und nach Hinzufügung des gleichen Volumens gesättigter Sublimatlösung 2 Stunden lang in der Kälte stehen gelassen. Vom hierbei entstandenen flockigen Niederschlag wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde 5-6 Stunden am Wasserbad erhitzt wobei die Ameisensäure vom Sublimat oxydiert, dieses zu Calomel reducirt wird; der so gewonnene Calomel-Niederschlag wurde durch Wägen bestimmt. Gewicht des Calomels multipliciert mit dem Factor 0.351 ergibt die Menge des vorhanden gewesenen Chloralhydrats.

Bei unseren Versuchen zur Prüfung der Methode erhielten wir ebenso, wie ARCHANGELSKY immer etwas zu hohe Werthe, und zwar um 1.2-1.7 % mehr, als die vorher zugefügte Menge. Da es sich um vergleichende Untersuchungen handelte, konnten wir diese Methode als für unsere Zwecke vollkommen brauchbar erachten.

Normal ernährte Thiere

VERSUCH I.

Kaninchen. Gewicht 900 gm. 23-2-1905, 9 h. 4' o. 30 gm. Chloralhydrat. Nach 30 Minuten verblutet.

In 6.84 gm. Hirn gefunden Chloralhydrat 0.03369 gm. 0.54 p. c.

Der eingegebenen Menge 11,2 p. c.

VERSUCH III.

Kaninchen. Gewicht 1200 gm. 8-2-1905, 10 h. 30' o. 40 gm. Chloralhydrat. Nach 40 Minuten verblutet.

In 7.58 gm. Hirn gefunden Chloralhydrat 0.04141 gm. 0.54 p. c.

Der eingegebenen Menge 10.3 p. c.

Hungernde Thiere.

VERSUCH II.

Kaninchen. Gewicht 1920 gm., am 8-ten Tage der Carenz 1340 gm., Abnahme 580 gm. = 30 p. c. 13-2-1905, 11 h. 9' o. 44 gm. Chloralhydrat. Nach 30 Minuten verblutet.

In 9.02 gm. Hirn gefunden 0.04598 gm. 0.50 p. c.

Der eingegebenen Menge 10.4 p. c.

VERSUCH IV.

Kaninchen. Gewicht 1190 gm., am 5-ten Tage der Carenz 930 gm., Abnahme 269 gm. = 21.9 p. c. 7-2-1905, 10 h. 25' o. 34 gm. Chlorhydrat. Nach 40 Minuten verblutet.

In 8.24 gm. Hirn gefunden 0.04369 gm. 0.53 p. c.

Der eingegebenen Menge 12.8 p. c.

(1) ARCHANGELSKY : Arch. f. exp. Path. u. Pharmak., 46.

VERSUCH V.

Kaninchen, Gewicht 1700 gm. 20-3-1905, 8 h. 50' o.56 gm. Chloralhydrat. Nach 1 Stunde verblutet.

In 8.62 gm. Hirn gefunden Chloralhydrat 0.05019 gm. 0,58 p. c.

Der eingegebenen Menge 8.9 p. c.

VERSUCH VII.

Kaninchen, Gewicht 1580 gm. 22-2-1905, 10 h. 30' o.53 gm. Chloralhydrat. Nach 1 Stunde 30' verblutet.

In 7.23 gm. Hirn gefunden Chloralhydrat 0.03896 gm. 0.53 p. c.

Der eingegebenen Menge 7.3 p. c.

VERSUCH IX.

Kaninchen, Gewicht 1590 gm. 27-2-1905, 11 h. 30' o.53 Chloralhydrat. Nach 3 Stunden verblutet.

In 7.82 gm. Hirn gefunden Chloralhydrat 0.01228 gm. 0.15 p. c.

Der eingegebenen Menge 2.3 p. c.

VERSUCH XI.

Kaninchen, Gewicht 1020 gm. 15-3-1905, 7 h. 40' : 0.34 gm. Chloralhydrat. Nach 4 Stunden verblutet.

In 6.94 gm. Hirn gefunden Chloralhydr. 0.01263 gm. 0.18 p. c.

Der eingegebenen Menge 3.7 p. c.

VERSUCH VI.

Kaninchen, Gewicht 1640 gm., am 7-ten Tage der Carenz 1320 gm., Abnahme 320 gm. = 19.6 p. c. 8-4-1905, 9 h. 15. 0.45 gm. Chloralhydrat. Nach 1 Stunde verblutet.

In 7.96 gm. Hirn gefunden 0.06704 gm. 0.84 p. c.

Der eingegebenen Menge 14.8 p. c.

VERSUCH VIII.

Kaninchen, Gewicht 1890 gm., am 7-ten Tage der Carenz 1370 gm. = 28 p. c. 21-2-1905, 10 h. 30' 0.46 gm. Chloralhydrat. Nach 1 Stunde 30 Minuten verblutet.

In 7.42 gm. Hirn gefunden 0.06844 gm. 0.92 p. c.

Der eingegebenen Menge 15.5 p. c.

VERSUCH X.

Kaninchen, Gewicht 1640 gm., am 7-ten Tage der Carenz 1230 gm. Abnahme 410 gm. = 25 p. c. 26-2-1905, 8 h. 30' 0.41 gm. Chloralhydrat. Nach 3 Stunden verblutet.

In 8.14 gm. Hirn gefunden 0.04212 gm. 0.51 p. c.

Der eingegebenen Menge 10 p. c.

VERSUCH XII.

Kaninchen, Gewicht 1340 gm., am 7-ten Tage der Carenz 980 gm., Abnahme 360 gm. = 27 p. c. 13-3-1905, 10 h. 30' : 0.33 gm. Chloralhydrat. Nach 4 Stunden verblutet.

In 7.14 gm. Hirn gefunden 0.04492 gm. 0.62 p. c.

Der eingegebenen Menge 13.6 p. c.

VERSUCH XIII.

Kaninchen, Gewicht 1570 gm., am 7-ten Tage der Carenz 1220 gm., Abnahme 350 gm. = 22 p. c. 22-3-1905, 10 h. 30' : 0.45 gm. Chloralhydrat. Nach 6 Stunden verblutet.

In 7.82 gm. Hirn gefunden 0.00561 gm. 0.07 p. c.

Der eingegebenen Menge 1.16 p. c.

Aus diesen Versuchen sehen wir zunächst, dass bei gleicher Versuchsdauer das Hirn hungernder Thiere stets einen grösseren Bruchtheil des einverleibten Chloralhydrates enthält, als das Hirn normaler Thiere. Nach Verlauf von 30 Minuten ist der Giftgehalt des Hirns von normal ernährten und hungernden Thieren nahezu derselbe; während aber bei jenen bei längerer Versuchsdauer immer geringere Bruchtheile des einverleibten Chloralhydrates im Hirn gefunden werden, ist beim Hungerthier ein stetes Anwachsen des Giftgehalt des Hirns zu beobachten, indem er nach 1 Stunde 14.8 p. c. beträgt und nach 1 1/2 Stunden mit 15.5 p. c. seinen höchsten Grad erreicht. Zu dieser Zeit beträgt er am normal ernährten Thier nur mehr 8.9 p. c. und 7.3 p. c. nach 1 1/2 Stunden. Bei 1 1/2 stündiger Versuchsdauer vermag also das an Lipoiden reichere Hirn des Hungerthieres mehr als einen doppelt so grossen Antheil des einverleibten Chloralhydrats zu binden, als das normal ernährten Thieres. Und wenn wir den höchsten am normal ernährten Thier beobachteten Werth (30') zum Vergleich heranziehen, finden wir diesen immer noch um fast ein Drittel geringer, als jenen vom Hungerthiere.

Aus den Ergebnissen unserer Versuche kann also der Schluss gezogen werden :

TABELLE I. — CHLORALHYDRATVERSUCHE.
Normal ernährte Thiere.

Versuchs- N ^o	Körper- gewicht zu Beginn des Versuches gm.	Gewichtsverlust durch vorangehende (Carenz)		Hirngewicht		Eingegebenes ^a Chloral- hydrat (immer 0.33 gm. auf 1 kg. Körper. G.)	Im Hirn gefunden Chloralhydrat		Versuchs- dauer.	Physiolog. Theilungs- coëfficient.
		gm.	% des ursprüng- lich. Ge- wichtes	Gm.	auf Körper- gewicht bezogen in %		Gm.	% des Eingegebenen		
I.	980	—	—	6.84	0.76	0.30	0.03369	0.49	30'	16.52
III.	1200	—	—	7.58	0.63	0.44	0.04141	0.54	40'	17.00
V.	1700	—	—	8.62	0.50	0.56	0.05019	0.58	1 St.	18.64
VII.	1580	—	—	7.23	0.46	0.53	0.03896	0.53	1 1/2 St.	16.94
IX.	1590	—	—	7.82	0.48	0.53	0.01228	0.15	3 St.	
XI.	1020	—	—	6.94	0.68	0.34	0.01263	0.18	4 St.	
Hungerthiere.										
II.	1340	580	30	9.02	0.67	0.44	0.04598	0.50	30'	
IV.	930	260	21.9	8.24	0.69	0.34	0.04369	0.53	40'	
VI.	1320	320	19.6	7.96	0.60	0.45	0.06704	0.84	1 St.	
VIII.	1370	520	28	7.42	0.54	0.46	0.06844	0.92	1 1/2 St.	
X.	1230	410	25	8.14	0.66	0.41	0.04212	0.51	3 St.	
XII.	980	300	27	7.14	0.72	0.33	0.04402	0.62	4 St.	
XIII.	1440	350	14	7.82	0.61	0.48	0.06301	0.67	6 St.	

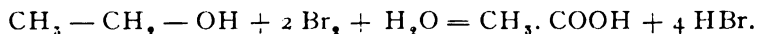
Wenn wir am thierischen Organismus derartige Zustände schaffen, dass sämtliche Organe des Thieres an Fettsubstanzen bedeutend ärmer werden, gleichzeitig aber der ursprüngliche Fettgehalt des Hirns unverändert bleibt, ja sogar vielleicht einen Anstieg erfährt, so werden Substanzen, welche gegenüber der Hirnlipoiden eine grosse Affinität besitzen vom Hirne solcher Thiere im verstärktem Masse festgehalten und diese gesteigerte Aufspeicherung des Giftes ist wohl die Ursache der hiebei beobachteten Wirkungssteigerung.

III. — Alkoholversuche.

Mit keiner der üblichen Alkoholbestimmungsmethoden, die alle auf der Oxydation mittelst Hypermangansäure oder Chromsäure beruhen, war es uns gelungen für unsere Untersuchungen hinreichend genaue Resultate zu erzielen. Der Grund dessen ist, wie BUGARSKY (1) richtig betont, dass die Oxydation des Alkohols durch keines der Säuren glatt i. e. unabhängig von den Concentrationszuständen, nach einfachen stöchiometrischen Beziehungen vor sich geht. Daher ist es nur bei streng eingehaltenen Bedingungen möglich, leidliche Resultate zu erhalten. Kleine Mengen des Alkohols lassen sich durch keine der gebräuchlichen Methoden genau ermitteln, und dies mag mit ein Grund sein für die in der Alkohollitteratur so häufig beobachteten Widersprüche.

Vor Kurzem veröffentlichte BUGARSKY (l. c.) eine Methode, mittelst welcher es ihm gelang den Aethylalkohol in wässriger Lösung, wenn seine Concentration innerhalb der Grenzen von 0.5 — 0.01 p. c. bleibt hinreichend genau zu bestimmen.

Die Methode beruht auf der Oxydation vom Alkohol mittels Brom, welcher Vorgang bei 80 C° nach folgender Gleichung vor sich geht :



Von den beiden Reactionsproducten ist nach einer Angabe BUGARSKY's zur quantitativen Bestimmung der Bromwasserstoff der Essigsäure vorzuziehen.

Um bei der Destillation des im Hirn befindlichen Alkohols, die aus der Hirnsubstanz stammenden die Bestimmung störenden flüchtigen Substanzen auszuschliessen, erwies sich als zweckmässigstes folgendes Verfahren : Der Hirnbrei wurde mit der nöthigen Menge Wasser aufgegossen und mit Phosphorsäure stark angesäuert, destilliert. Die Vorlage wurde mit 15 — 20 cm³ einer 10 %-igen KOH Lösung beschickt, und das so gewonnene Destillat abermals einer Destillation unterworfen. Es

(1) ST. BUGARSKY : Mathemat. u. Naturwissent. Anz. der kon. ungar. Akademie der Wissenschaften. Bd. XXII. S. 54 (ungar.).

muss jedesmal zu mindest die Hälfte der Gesamtflüssigkeit überdestillieren und daher ist die zum Hirnbrei gegossene Wassermenge derart zu wählen, dass im zweiten Destillat der zubeschreibende Alkohol sich in einer Concentration befinde welche innerhalb der erwähnten Grenzen sich bewegt, was durch Vorversuche leicht zu ermitteln ist.

Das in dieser Weise gewonnene Destillat des alkoholfreien Hims enthält die erwähnten störenden Substanzen in so geringer Menge, dass sie die Resultate wohl kaum beeinträchtigen.

METHODISCHE VERSUCHE.

	Kaninchenhirn gm.	Hinzugefügter Alkohol gm.	Gefunden Alkohol gm.	Vehler gm.
1.	7.53	0.04397	0 04436	+ 0 00039
2	8.11	0.03570	0 03560	- 0.00002
3	7.42	0.03385	0.03443	+ 0.00058
4	7.85	0.02943	0 02973	+ 0 00030

Das zweite Destillat wurde in starkwandigen, genau calibrierten mit Glasstöpsel gut verschliessbaren 200 cm³ fassenden Kolben aufgefangen, nach Hinzufügung der nöthigen Menge Brom vollkommen verschlossen, in ein Wasserbad von 80 C^o (\pm 5^o) versenkt und daselbst 2 Stunden hindurch gelassen. Nach vollzogener Oxydation wird das überschüssige Brom durch Kochen entfernt und der entstandene Bromwasserstoff nach VOLHARD bestimmt. Aus der ermittelten Menge Bromwasserstoff lässt sich der Alkohol nach obiger Formel leicht berechnen (1).

VERSUCH XIV.

Kaninchen. Gewicht 1200 gm. 24-1-1906, 10 h. 30': 7 528 gm. Alkohol. Nach 15' verblutet.

In 7 12 gm. Hirn gefunden Alkohol 0 0114 gm. 0 17 p. c.

Der eingegebenen Menge 0 16 p. c.

VERSUCH XV.

Kaninchen. Gewicht 1550 gm., am 5-ten Tage der Carenz 1210 gm., Abnahme 340 = 21 p. c. 30-1-1906, 9 h 15': 7.528 gm. Alkohol. Nach 15' verblutet.

In 7.43 gm. Hirn gefunden 0.0214 gm. 0.28 p. c.

Der eingegebenen Menge 0.28 p. c.

(1) Die Menge des zur Oxydation nöthigen Broms ist folgendermassen zu wählen: Ist der Alkohol in einer Concentration, welche 0.05 % nicht überschreitet, genügen 0.3 cm³ Brom. 0.05—0.25 % erfordern 0.7 cm³, 0.25—0.50 % 1.0 cm³ Brom.

VERSUCH XVI.

Kaninchen. Gewicht 1350 gm. 26-1-1906,
10 h. 35' : 8.5066 gm. Alkohol. Nach 30'
verblutet.

In 7.81 gm. Hirn gefunden Alkohol
o. 02468 gm. o. 31 p. c.

Der eingegebenen Menge o. 29 p. c.

VERSUCH XVIII.

Kaninchen. Gewicht 1200 gm. 16-1-1906,
9 h. 25' : 7.528 gm. Alkohol. Nach 30'
verblutet.

In 7.21 gm. Hirn gefunden Alkohol
o. 0276 gm. o. 38 p. c.

Der eingegebenen Menge o. 36 p. c.

VERSUCH XX.

Kaninchen. Gewicht 1200 gm. 31-1-1906,
9 h. 15' : 7.528 gm. Alkohol. Nach 45'
verblutet.

In 8.03 gm. Hirn. gefunden Alkohol
o. 03839 gm. o. 47 p. c.

Der eingegebenen Menge o. 51 p. c.

VERSUCH XXII.

Kaninchen. Gewicht 1350 gm. 3-2-1906,
9 h. 30' : 8.5066 gm. Alkohol. Nach 45'
verblutet.

In 8.23 gm. Hirn gefunden Alkohol
o. 02786 gm. o. 34 p. c.

Der eingegebenen Menge o. 33 p. c.

VERSUCH XXIII.

Kaninchen. Gewicht 1400 gm. 17-1-1906,
10 h. 20' : 8.9077 gm. Alkohol. Nach 1 h.
verblutet.

In 8.06 gm. Hirn gefunden Alkohol
o. 03209 gm. o. 39 p. c.

Der eingegebenen Menge o. 36 p. c.

VERSUCH XVII.

Kaninchen. Gewicht 1650 gm. am 5-ten
Tage der Carenz 1300 gm., Abnahme 350
gm. = 21 p. c. 31-1-1906. 10 h. 25' : 8.1302
gm. Alkohol. Nach 30' verblutet.

In 8.31 gm. Hirn gefunden o. 0326 gm.
o. 39 p. c.

Der eingegebenen Menge o. 40 p. c.

VERSUCH XIX.

Kaninchen. Gewicht 1750 gm., am 7-ten
Tage der Carenz 1350 gm., Abnahme 400
gm. = 25 p. c. 1-2-1906, 10 h. 10' : 8.5066
gm. Alkohol. Nach 30' verblutet.

In 8.13 gm. Hirn gefunden o. 03451
gm. o. 42 p. c.

Der eingegebenen Menge o. 40 p. c.

VERSUCH XXI.

Kaninchen. Gewicht 1550 gm., am 5-ten
Tage der Carenz 1210 gm., Abnahme 410
gm. = 21 p. c. 3-1-1906, 10 h. 20' : 7.528
gm. Alkohol. Nach 45' verblutet.

In 7.83 gm. Hirn gefunden o. 03926
gm. o. 50 p. c.

Der eingegebenen Menge o. 52 p. c.

VERSUCH XXIV.

Kaninchen. Gewicht 1600 gr., am 6-ten
Tage der Carenz 1200 gm., Abnahme 400
gm. = 25 p. c. 9-1-1906, 10 h. 55' : 7.528 gm.
Alkohol. Nach 1 h. verblutet.

In 8.45 gm. Hirn gefunden o. 0456 gm.
o. 54 p. c.

Der eingegebenen Menge o. 60 p. c.

VERSUCH XXV.

Kaninchen Gewicht 1270 gm., 24-1-1906,
8 h 45' : 8.0549 gm. Alkohol. Nach 1 h.
verblutet

In 7.86 gm Hirn gefunden Alkohol
o. 0.370 gm o. 46 p. c.

Der eingegebenen Menge o. 45 p. c.

VERSUCH XXVI.

Kaninchen Gewicht 1550 gm., am 6-ten
Tage der Carenz 1210 gm., Abnahme 440
gm. = 21 p. c. 28-1-1906, 9 h : 7.528 gm.
Alkohol. Nach 1 h. verblutet.

In 8.73 gm. Hirn gefunden o. 0.3491 gm.
o. 39 p. c

Der eingegebenen Menge o. 46 p. c.

VERSUCH XXVII.

Kaninchen. Gewicht 1200 gm., 2-1-1906,
10 h. 30' : 7.528 gm. Alkohol. Nach 1 h.
verblutet.

In 7.72 gm. Hirn gefunden Alkohol
o. 0.412 gm. o. 53 p. c.

Der eingegebene Menge o. 54 p. c.

VERSUCH XXVIII.

Kaninchen. Gewicht 1600 gm., 5-2-1906,
8 h. 55' : 10.6238 gm. Alkohol. Nach 1 h. 30'
verblutet.

In 8 21 gm. Hirn gefunden Alkohol
o. 0.03187 gm. o. 38 p. c.

Der eingegebenen Menge o. 31 p. c.

VERSUCH XXIX.

Kaninchen. Gewicht 1950 gm., am 5-ten
Tage der Carenz 1500 gm., Abnahme 450
gm. = 23 p. c. 1-2-1906, 8 h. 50' : 9.4100 gm.
Alkohol. Nach 1 h. 30' verblutet.

In 9.02 gm. Hirn gefunden o. 0.04508 gm
o. 50 p. c.

Der eingegebenen Menge o. 48 p. c

VERSUCH XXX.

Kaninchen. Gewicht 1320 gm., 14-2-1906,
8 h. 45' : 8.19335 gm. Alkohol. Nach 1 h. 30'
verblutet.

In 7 43 gm. Hirn gefunden Alkohol
o. 0.4271 gm. o. 57 p. c.

Der eingegebenen Menge o. 52 p. c.

VERSUCH XXXI.

Kaninchen. Gewicht 1390 gm. 14-2-
1906, 8 h. 50' : 8.64026 gm. Alkohol. Nach
2 h. verblutet.

In 7.72 gm. Hirn gefunden Alkohol
o. 0.4271 gm. o. 55 p. c. o. 55 p. c.

Der eingegebenen Menge o. 49 p. c.

VERSUCH XXXII.

Kaninchen. Gewicht 2150 gm., am 7-ten
Tage der Carenz 1600 gm., Abnahme 550
gm. = 20.9 p. c. 7-2-1907, 8 h. 40' : 10.1028
gm. Alkohol. Nach 2 h. verblutet.

In 9.12 gm. Hirn gefunden o. 0.4437 gm
o. 48 p. c.

Der eingegebenen Menge o. 43 p. c.

VERSUCH XXXIII.

Kaninchen. Gewicht 1350 gr. 17-2-1906, 8 h. 50' : 4.1711 gm. Alkohol. Nach 2 h verblutet.

In 7.56 gm. Hirn gefunden Alkohol o 01557 gm. o.20 p. c.

Der eingegebenen Menge o 37 p. c.

VERSUCH XXXV.

Kaninchen. Gewicht 1200 gm. 15-2-1906. 8 h. 40' : 7.528 gm. Alkohol. Nach 2 h. 30' verblutet.

In 7.75 gm. Hirn gefunden Alkohol o.03781 gm. o.49 p. c.

Der eingegebenen Menge o 50 p. c.

VERSUCH XXXVII.

Kaninchen. Gewicht 1450 gm., 15-2-1906, 8 h. 30' : 9.1616 gm. Alkohol. Nach 3 h. verblutet.

In 8.02 gm. Hirn gefunden Alkohol o.03963 gm. o.49 p. c.

Der eingegebenen Menge o 43 p. c.

VERSUCH XXXVIII.

Kaninchen. Gewicht 1250 gm., 18-2-1906, 8 h. 40' : 3.8732 gm. Alkohol. Nach 3 h. verblutet.

In 7.31 gm. Hirn gefunden Alkohol o.01894 gm. o.25 p. c.

Der eingegebenen Menge o 49 p. c.

VERSUCH XL.

Kaninchen. Gewicht 1250 gm. 21-2-1906, 8 h. 7' : 7464 gm. Alkohol. Nach 8 h. verblutet.

In 7.31 gm. Hirn gefunden Alkohol o 03314 gm. o.45 p. c.

Der eingegebenen Menge o.42 p. c.

VERSUCH XXXIV.

Kaninchen. Gewicht 1650 gm., am 5-ten Tage der Carenz 1290 gm., Abnahme 360 gm = 21 p. c. 20-2-1906, 8 h. 40' : 3.9477 gm. Alkohol. Nach 2 h. verblutet.

In 8.13 gm. Hirn gefunden o.01687 gm. o.20 p. c.

Der eingegebenen Menge o.42 p. c.

VERSUCH XXXVI.

Kaninchen. Gewicht 1500 gm., am 5-ten Tage der Carenz 1150 gm., Abnahme 350 gm. = 23 p. c. 11-2-1906, 8 h. 30' : 7.1505 gm Alkohol. Nach 2 h. 30' verblutet.

In 7.12 gm. Hirn gefunden o.03593 gm. o.50 p. c.

Der eingegeben Menge o.50 p. c.

VERSUCH XXXIX.

Kaninchen. Gewicht 1600 gm., am 5-ten Tage der Carenz 1200 gm., Abnahme 400 gm. = 25 p. c. 16-2-1906, 8 h. : 3.7242 gm. Alkohol. Nach 3 h. verblutet.

In 7.15 gm. Hirn gefunden o 01922 gm o 26 p. c.

Der eingegebenen Menge o.51 p. c.

VERSUCH XLI.

Kaninchen. Gewicht 1950 gm. Gewicht am 5-ten Tage der Carenz 1600 gm, Abnahme 350 gm. = 17 p. c. 16-2-1906, 8 h. : 9.9065 gm Alkohol. Nach 8 h verblutet.

In 8.53 gm Hirn gefunden o.03905 gm. o.45 p. c.

Der eingegebenen Menge o.45 p. c.

TABELLE II. — ALKOHOLVERSUCHE.
Normal ernährte Thiere.

Versuchs- No	Körper- gewicht zu Beginn des Versuches gm.	Gewichtsverlust durch vorangehende (Carenz)		Hirngewicht		Eingegeben Alkohol gm.	Im Hirn gefundenen Alkohol			Versuchs- dauer.	Physiolog. Theilungs- coëfficient
		gm.	% des ursprüng- lichen Gewicht.	gm.	auf Körper- gewicht bezogen in %		gm.	% des Eingegebenen	auf 100 gr. Hirn		
XIV.	1200	—	—	7.12	0.593	7.528	0.0124	0.16	0.17	15'	
XVI.	1350	—	—	7.81	0.571	8.5066	0.02468	0.29	0.31	30'	
XVIII.	1200	—	—	7.21	0.600	7.528	0.0276	0.36	0.38	30'	
XX.	1200	—	—	8.03	0.669	7.528	0.03839	0.51	0.47	45'	
XXII.	1350	—	—	8.23	0.631	8.5066	0.0278	0.33	0.34	45'	
XXIII.	1400	—	—	8.06	0.575	8.9077	0.03209	0.36	0.39	1 St.	
XXV.	1270	—	—	7.96	0.627	8.0549	0.0370	0.45	0.46	1 St.	
XXVII.	1200	—	—	7.72	0.643	7.528	0.0412	0.54	0.53	1 St.	
XXVIII.	1600	—	—	8.21	0.514	10.1628	0.0318	0.31	0.38	1 1/2 St.	0.598
XXX.	1320	—	—	7.43	0.562	8.1933	0.0427	0.52	0.57	1 1/2 St.	0.925
XXXI.	1390	—	—	7.72	0.556	8.6402	0.0427	0.49	0.55	2 St.	
XXXIII.	1350	—	—	7.56	0.552	4.1719	0.0155	0.37	0.20	2 St.	0.645
XXXV.	1200	—	—	7.75	0.646	7.4485	0.0378	0.50	0.49	2 1/2 St.	0.780
XXXVII.	1450	—	—	8.02	0.553	9.1616	0.0346	0.43	0.40	3 St.	
XXXVIII.	1250	—	—	7.31	0.584	3.8732	0.0189	0.49	0.25	3 St.	0.806
XI.	1250	—	—	7.31	0.588	7.7404	0.0311	0.42	0.45	4 St.	0.725

Hungertiere.

XV.	1210	340	21	7 43	0.614	7 528	0.02134	0.28	0.28	15'
XVII.	1300	350	21	8 31	0.639	8.1302	0.0326	0.40	0.39	30'
XIX.	1350	400	23	8 13	0.602	8 5066	0.0345	0.40	0.42	30'
XXI.	1210	340	21	7 83	0.647	7.528	0.0392	0.52	0.50	45'
XXIV.	1200	400	25	8 46	0.705	7.528	0.0456	0.60	0.54	1 St.
XXVI.	1210	340	21	8 73	0.721	7 528	0.0349	0.46	0.39	1 St.
XXIX.	1500	450	23	9.02	0.667	9.4100	0.0460	0.48	0.50	1 1/2 St.
XXXII.	1600	550	20.9	9 12	0.570	10.1628	0.0445	0.43	0.48	2 St.
XXXIV.	1290	360	21	8.13	0.634	3.9477	0.0168	0.42	0.20	2 St.
XXXVI.	1150	350	23	7.12	0.619	7 1505	0.0359	0.50	0.50	2 1/2 St.
XXXIX.	1200	400	25	7.15	0.599	3 7242	0.0102	0.51	0.26	3 St.
XLI.	1600	350	17	8 53	0.536	9 9065	0.0390	0.39	0.45	8 St.

Es geht demnach aus diesen Versuchen hervor, dass von den relativ sehr grossen Mengen des eingegebenen Alkohols nur ein verschwindend kleiner Theil vom Hirn festgehalten wird. (S. Tab. II. Colonne VIII). Die an normal ernährten Thieren bei gleicher Versuchsdauer erhaltenen Werte zeigen an sich schon nicht unbedeutende Schwankungen; so dass die Unterschiede in dem Verhalten dieser Thiere meistens nicht geringer sind, als die zwischen normal ernährten und Hungerthieren. Ein Unterschied im Giftgehalt des Gehirns normal ernährter und hungernder Thiere finden wir am ehesten noch in den Vergiftungen von kurzer Dauer, (wobei es sich aber um verschiedene Resorptionsbedingungen handeln dürfte) während am Höhepunct der Vergiftung nur mehr ganz unbedeutende Unterschiede sich zeigen, die nicht im entferntesten denjenigen an die Seite zu stellen sind, welche beim Chloralhydrat zu beobachten waren. Da wie erwähnt, vom Hirn überhaupt nur geringe Mengen des eingegebenen Alkoholes zurückgehalten werden, hält es schwer, unvermeidliche Versuchsfehler und die durch individuelle Schwankungen gegebene Unsicherheit der Ergebnisse auszuschliessen. Immerhin scheint es festzustehen, dass bei der Alkoholvergiftung — unsere Eingangs erwähnten Supposition entsprechend — eine gesteigerte Giltretention durch das Hirn des Hungerthieres zum mindesten nicht nachweisbar ist, jedenfalls weitaus nicht in dem Grade statt hat, wie dies für Chloralhydrat gezeigt wurde. In dem Umstande, dass vom Alkohol so geringe Bruchtheile auf Hirnsubstanz fallen, glauben wir eine starke Stütze der MEYER-OVERTON'schen Theorie bezüglich höherer Thiere erblicken zu dürfen, was jedoch erst später des Näheren erörtert werden soll.

Die grosse Anzahl der mit Alkohol ausgeführten Versuche schienen uns schon deshalb der Mittheilung werth, weil die betreffenden Werte mittelst einer einwandfreien Methode erhalten, wünschenswerte Beiträge zur Kenntniss der Alkoholnarkose liefern.

Zum Schluss sei es noch gestattet, auf folgenden, sehr interessanten Umstand aufmerksam zu machen: In den Versuchen 33, 34, 38, 39 wurde den Versuchsthieren nur die Hälfte derjenigen Menge Alkohol verabreicht, als in den anderen Versuchen. Derjenige Bruchtheil der einverleibten Menge welche vom Hirn festgehalten wurde, ist aber genau so gross, als in den Versuchen mit ganzer Dosis Alkohol. Wir finden also bei der Vertheilung zwischen Hirnlipoiden und anderen Körpersubstanzen im lebenden Thier ganz ähnliche Verhältnisse, als bei den Bestimmungen des Theilungscoëfficienten bezüglich zweier Lösungsmittel, welcher wie bekannt, unabhängig von der Concentration ist.

Schlussbetrachtungen.

Das Wesen der so eigenthümlichen und segensreichen Wirkung der Narkotica ist bereits seit Jahrzehnten Gegenstand wissenschaftlicher Forschung; und zwar handelte es sich bei diesen Forschungen stets um die Ermittlung gleicher oder wenigstens ähnlicher Eigenschaften derjenigen Stoffe, welche Narkose herbeizuführen im Stande sind. HANS MEYER und E. OVERTON zeigten uns als solche ihre relative hohe Löslichkeit in Fetten und fettähnlichen Substanzen. Dieser Erkenntniss folgten zahlreiche Untersuchungen, welche die Vertheilung der verschiedenen Narkotica im thierischen Organismus zu ermitteln suchten. Die Versuche erstreckten sich auf die Vergleichung des Giftgehaltes des Blutes und des Centralnervensystems und aus diesen Versuchen ergab sich auch wirklich, dass in einem bestimmten Zeitpunkt der Narkose das Hirn giftreicher war, als das Blut. Aus diesen zweifellos wertvollen Ergebnissen durften jedoch auf die Art und Weise der Giftvertheilungen im Organismus keine weitgehenden Schlüsse gezogen werden, denn es handelte sich doch stets nur um zwei Organe. Und gerade deshalb konnten sie auch nicht die erwünschte Bestätigung der MEYER-OVERTON'schen Theorie für die Vorgänge im Organismus höherer Thiere erbringen. Denn wie HÖBER richtig bemerkt (1) « muss eine Bestätigung der Theorie bei Thieren mit Zentralnervensystem sich darin ergeben, dass in diesem lipoidreichsten Organe, das gerade wegen seines Lipoidreichtums am frühesten die Symptome einer veränderten Function aufweist, auch die Hauptmenge der Narkotica sich löst. » Finden wir aber in einem bestimmten Moment der Vergiftung im Blut weniger Gift als zur gleichen Zeit im Hirn, ist damit noch lange nicht bewiesen, dass von allen Organen das Hirn die grösste Absorptionsfähigkeit besitzt. Die Ermittlung des Giftgehaltes eines jeden einzelnen Organes ist technisch fast undurchführbar, wäre aber auch überflüssig. Wenn die verabreichte Menge genau bekannt ist, genügt es, diejenige Menge des Giftes zu ermitteln, welche vom Hirn festgehalten wurde. Alles übrige betrachten wir, als in den übrigen Organen befindlich, d. h. im « Wasser » gelöst, resp. durch etwaige chemischen Umwandlungen physiologisch inaktiv geworden. Dividieren wir nun die in 1 gm. Hirn gefundene Giftmenge mit der auf 1 gm. Körpergewicht (abgerechnet das Gewicht des Hirns) entfallende Menge, so gelangen wir zu einer Zahl, die wir wohl mit Recht als *physiologischen Theilung.coëfficient* ansprechen dürfen. Die Frage ist nunmehr die, ob der physiolog. Theilung.coëfficient auch wirklich ebenso in ungradem Verhältniss zur toxischen Dosis steht, wie der in vitro ermittelte

(1) RUDOLF HÖBER : Physikalische Chemie der Zelle u. Gewebe. Leipzig, 1902. S. 125.

Werth von Q umgekehrt proportional der wirksamen Grenzconcentration ist.

Wenn wir aber die an normal ernährten Thieren gewonnenen Werthe mit einander vergleichen, sehen wir folgendes: Der physiolog. Theilungscoefficient des Chloralhydrats beträgt (S. I. Tab.) im Mittel 17.38, zur Hervorrufung der Wirkung waren 0.00033 gm. Chloralhydrat nöthig pro 1 gm. Körpergewicht. Der Theilungscoefficient des Alkohols berechnet sich auf 0.783, die zur Wirkung erforderte Dosis betrug pro 1 gm. Gew. 0.00627 gm. Wir sehen also, dass in der That umso kleinere Dosis zur Erzielung der Narkose genügt, je grösser der Theilungscoefficient ist. Der Theilungscoefficient des Alkohols ist 22 mal kleiner als der des Chloralhydrats, und seine wirksame Dosis 19 mal grösser als die des Chloralhydrats.

Durch diese Berechnung konnte, wie uns scheint, ein direkter Richtigkeitsbeweis der so fruchtbaren Theorie der Narkose geführt werden.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUT DER UNIVERSITÄT BONN
(DIR. PROF. C. BINZ).

Pharmakologisches über einige Edelerden,

VON

Dr C. BACHEM

Privatdocent für Pharmakologie.

Unter Edelerden versteht der Chemiker eine Reihe seltener Elemente, die in einigen Mineralien, besonders im Cerit, Gadolinit, Thorit, Monazit u. a. sich finden und unter dem Namen Yttrium, Cer, Didym, Lanthan, Samarium, Erbium, Holmium, Thulium, Scandium, Gadolinium u. s. w. bekannt sind. Wegen ihres seltenen Vorkommens darf man auch die chemisch an die Silicium-Gruppe sich anreihenden Elemente Zirkon und Thor hierher rechnen, zumal das Thor ebenfalls im Monazit enthalten ist und zum grössten Teil aus ihm gewonnen wird.

Einige dieser Edelerden sind bereits etwa ein Jahrhundert bekannt und lenkten anfangs nur das Interesse der Chemiker auf sich, während die Technik kaum Gebrauch von ihnen machte. Da gelang es vor ca. 20 Jahren C. AUER v. WELSBACH eine Eigenschaft der genannten Erden (besonders des Thors) in sinnreicher Weise zu verwerten, die ihn zum Begründer eines neuen Industriezweiges in der ganzen Welt erhob. Nach vielen vergeblichen Versuchen anderer gelang es diesem österreichischen Chemiker, dem Gaslicht zu besonders intensiver Leuchtkraft zu verhelfen, wenn er Baumwollgewebe mit Nitraten (oder anderen Salzen) der Cers, Thors u. s. w. imprägnierte und durch Verbrennung dieser Masse ein dichtes Maschengewebe erhielt, den sog. Glühstrumpf, der die Oxyde dieser Erden darstellt und um eine Bunsenflamme gebracht, ins Glühen kommt, wodurch ein Licht von ausserordentlicher Stärke erzielt wird. Gleichzeitig wird die Gasersparnis bis um das 5 fache erhöht.

Den Ausgangspunkt zur Darstellung der seltenen Erdmetalle bildete anfangs das Mineral Thorit; als die Thoritlager erschöpft waren, fand man im Monazitsand, einem in den nordischen Ländern Europas und Amerikas vorkommenden Mineral, 4—8 % Thorerde, sodass sich auf diesem Wege eine Ausbeute wohl lohnt. Bei der Thorgewinnung reichern sich die andern Erden, wie Cer, Didym und Lanthan an und können als solche isoliert werden. Obwohl auch sie als Glühstrümpfe benutzbar sind, so macht dennoch die Technik heute keinen Gebrauch von ihnen, sondern verwendet fast ausschliesslich Glühkörper aus 99 % Thor- und 1 % Cerverde, alles übrige darin (Lanthan, Didym, Zirkon, Yttrium) gilt als Verunreinigung.

Ganz spurlos war die Entdeckung dieser Erden auch in früherer Zeit an der Technik nicht vorübergegangen. Bereits 1807 gelang es KLAPROTH durch Versetzen mit Ceritoxiden Glasflüsse hellbraun zu färben; auch die Oxyde der anderen Erden können zur Glasfärberei benutzt werden (1).

Hingegen haben die Edelerden bis auf den heutigen Tag wenig Verwendung in der Medizin gefunden. Am bekanntesten ist noch das Cerium oxalicum, welches von JAMES SIMPSON gegen Hyperemesis gravidarum empfohlen wurde. Dieses Präparat ist oft durch Didym und Lanthan in erheblicher Weise verunreinigt. Trotzdem ein deutlicher therapeutischer Erfolg damit selten erzielt worden zu sein scheint, so findet sich dieses unlösliche Cersalz dennoch in den neueren amerikanischen, britischen, holländischen und schweizerischen Pharmakopöen. Auch gegen « chronischen Husten » soll Ceroxalat Anwendung finden.

Erst in allerneuer Zeit ist der Versuch gemacht worden, ein zweites Edelerdsalz zu medizinischen Zwecken zu benutzen, nämlich das salicylsaure Didym, das unter dem Namen DYMAL als Antisepticum und Wundstreupulver dient. Es soll sich als reizloses sekretionshemmendes Mittel bei verschiedenen Hautkrankheiten bewährt haben. Vielleicht dürfte ein Teil seiner Wirkung der Salicylsäure zuzuschreiben sein.

Endlich wäre noch des Thoriumnitrats zu gedenken, das G. SHARP (2) in neutraler wässriger Lösung bei tuberkulöser Laryngitis inhalieren lässt und angeblich wesentliche Besserung erzielt haben soll.

Eine systematische pharmakologische Untersuchung der wichtigsten Edelerden liegt, so weit ich übersehen kann, in der medizinischen Litteratur nicht vor, nur über einzelne Eigenschaften wird hier und da berichtet. Es schien mir daher interessant genug, die Wirkung dieser Stoffe am Tier zu erproben. Die Körper, die ich in den Kreis dieser

(1) BÖHM : *Die Darstellung der seltenen Erden*. Leipzig 1905.

(2) G. SHARP : *Lancet* 1904, n° 4208, S. 1120.

Betrachtungen zog, waren : Lanthansulfat, Didym-, Yttrium- und Thor-nitrat, Zirkonchlorid, Ceriumsulfat und Ceriumoxalat.

Als Versuchstiere dienten mir Kaninchen, Ratten und Frösche; auch stellte ich einige rein chemische Versuche an.

Ich beginne mit dem

Lanthansulfat.

Lanthan (von *λανθάνειν*, verborgen sein) heisst das Element, weil es den Chemikern lange verborgen blieb, bis MOSANDER es im Cerit auffand. Die Versuche stellte ich mit einem Salz an, das der Formel $\text{La}_2(\text{SO}_4)_3 + 9 \text{H}_2\text{O}$ entspricht und 45 % La_2O_3 enthält. Es besitzt den Vorteil der annähernd neutralen Reaction und der guten Kristallisierbarkeit; dagegen ist es schwerlöslich (100 g. H_2O lösen bei 14° 2,25 Teile, bei 100° 0,7 Teile). Ich bediente mich der ein-, selten der zwei-prozentigen wässrigen Lösung, die süß adstringierend schmeckt. Während La_2O_3 unter Einwirkung von Kathodenstrahlen in stark verdünnten Räumen intensiv leuchtet (Kathodoluminescenz) und spektroskopisch ein Bandenspektrum zeigt, geben die Lanthansalze kein Absorptionsspektrum.

Die Versuche, von denen ich einige anführen will, verliefen etwa folgendermassen :

Versuch 4.

2.10.06. Temporaria (33 g.) erhält morgens 0,01 g. Lanthansulfat in einprozentiger Lösung in den Schenkellymphsack. Am Tier zeigt sich innerhalb 3 Tage nichts Abnormes und wird daher wieder in den Tümpel gesetzt.

Um die Einwirkung auf das freigelegte Herz und dessen Schlagzahl zu beobachten, diente

Versuch 2.

Esculenta 35 g.

12 h. 10' : 54 Herzschläge in der Min.

12 h. 13' : 54 »

12 h. 15' : 0,01 Lanthansulfat (1 p. c.) in den Schenkellymphsack.

12 h. 20' : 54 Herzschläge.

12 h. 25' : 57 »

12 h. 30' : 59 »

12 h. 40' : 59 »

12 h. 50' : 58 » Reflexe deutlich.

12 h. 55' : 58 » springt wie ein normales Tier.

12 h. 56' : Versuch abgebrochen.

Wie man sieht, hat die Injektion des Salzes nicht nur keine Herzschwächung, sondern im Gegenteil eine geringe Pulszahlerhöhung zustande gebracht.

Versuch 5.

Von 3 Ratten, je 105 g. schwer, erhält die erste 0,05, die zweite 0,1, die dritte 0,2 g. Lanthansulfat in Semmel geknetet. An den folgenden 3 Tagen bleiben die Tiere munter und wurde der Versuch alsdann abgebrochen.

Nicht so günstig fielen die Versuche an Kaninchen aus, wenn ihnen Lanthan in entsprechender Menge beigebracht wurde.

Versuch 1.

Kaninchen. 1250 g., erhält am Morgen des 28.9.06. 0,1 Lanthansulfat in 6 ccm. Wasser gelöst subcutan, am 29. werden nochmals 0,09 eingespritzt. Gewicht 1085 g. Temperatur normal (38,2°). Abends wird das Tier tot gefunden. Die Section ergab Hautödem in der Nähe der Injectionsstelle, sonst nichts Besonderes. Im Harn war Lanthan deutlich nachweisbar.

Ein anderer Versuch (N^o 13) mit 0,05 Lanthansulfat (pro kg. Kaninchen) subcutan verlief ebenso.

Günstiger gestaltete sich u. a.

Versuch 15.

Kaninchen, 1270 g., Temperatur 38,7°, 200 Herzschläge in der Minute erhält am

30.10. 0,025 Lanthansulfat subcutan.

31.10. 200 Herzschläge, Temperatur 39,3°.

2.11. Im Harn kein Zucker u. Eiweiss. Temp. 39,8°. 0,03 Lanthansulfat subcutan.

3.11. Temperatur 38,7°. Gewicht 1210 g.

5.11. 0,1 Lanthansulfat subcutan.

8.11. Tier munter, frisst gut, Gewicht 1325 g. 0,1 Lanthansulfat per os.

12.11. Im Harn kein Eiweiss, 1280 g. Versuch abgebrochen.

In diesem Falle hatte also das Lanthan keine Allgemein-Erscheinungen hervorgerufen und das Körpergewicht war am Schluss fast das gleiche wie zu Anfang des Versuchs.

Auch konnte ich aus einigen Versuchen (55, 56) erfahren, dass dieses Lanthansalz zu 0,03-0,045 g. in Wasser gelöst, für Kaninchen unschädlich ist, wenn es in die Ohrvene eingespritzt wurde. Das Körpergewicht nahm in diesem Falle sogar 80-90 g. zu.

Nachdem ich mich überzeugt hatte, dass Lanthansulfat sich ohne Schaden intravenös beibringen lässt, ging ich dazu über, auf diesem Wege der Einverleibung den Blutdruck und die Atemgröße zu bestimmen.

Die Blutdruckversuche stellte ich in der gewohnten Weise an, nämlich an Kaninchen, die zu diesem Zweck mit 1 g. (pro Kg. Gewicht) Urethan narkotisiert waren. Als Injectionsstelle, diente die V. Jugularis. der Druck wurde (in mm. Hg.) an der Carotis gemessen.

Im folgenden deute ich das Ergebnis einiger Blutdruckversuche der besseren Übersicht wegen zahlenmässig an :

			Blutdruck:		Herzschläge in der':	
			vorher.	nachher.	vorher.	nachher.
Vers. 51	Kaninch. 2300 g.	6 h. 25', Injection von 0,002 Lanth. sulf. in physiol. (0,9%) NaCl-Lösung.	93	88-91	170	216
		6 h. 30', Inj. von 1 mg. Lanth. sulf.	91	95	220	250
		6 h. 35' " " "	90	98	220	260
		6 h. 40' " " "	107	anfangs 101 dann 113	230	260
		6 h. 45' " 0,04 "	107	121	240	270

Die Atmungsschwankungen, die Anfangs sozusagen fehlten, wurden im Laufe der Versuchs deutlicher.

Vers. 19	Kaninch. 1900 g.	11 h. 52', Inject. von 4,5 ccm. 0,9 % NaCl-Lösung.	88	86	200	220
		11 h. 57', Inj. v. 0,045 Lanth. sulf.	84	anfangs 60 dann 88	230	290
		12 h. 05' " 0,01 "	80	anf. 60 dann 80	330	360
		12 h. 10' " 0,03 "	80	86	350	380
		12 h. 15' " 0,015 "	75	anf. 53 dann 75	340	360

Die übrigen Versuche dieser Art verliefen in ähnlicher Weise, d. h. nach Gaben von einigen mg bis 0,045 g. sank der Blutdruck einige Sekunden nach beendeter Injektion stark ab, um bald nachher wieder die ursprüngliche Höhe zu erreichen oder — wie in einzelnen Fällen — nach etwa 5-10' sie sogar zu überschreiten. Diese « primäre » Senkung ist offenbar dadurch bedingt, dass das Herz, wie bei vielen Giften von dem, wenn auch nur langsam eingespritzten Pharmakon in seiner Tätigkeit und Leistung vorübergehend geschädigt wurde.

Die Pulszahl stieg meist; in einigen Fällen um 40-60 in der Minute.

Deutlich messbar war in einigen Versuchen das Wachsen der Kurve der Atemschwankungen. In Versuch 19 z. B. änderte sich die Kurve auf

NaCl-Injection nicht, sie stieg aber infolge der Lanthanzufuhr von 1,5 auf 3 mm. Höhe an. In anderen Fällen war dieses Anwachsen ebenfalls oft bemerkbar, wenn auch weniger deutlich.

Diese Erscheinung deutete darauf hin, dass Lanthansulfat die Atmung in positivem Sinne beeinflussen musste. In der Tat scheinen die Versuche, bei denen das Volumen der Atemgrösse gemessen wurde, diese Vermutung bestätigt zu haben.

Zu diesem Zweck benutzte ich die Elster'sche Gasuhr nach der Methode von GEPPERT und ZUNTZ. Da ich das Verfahren als bekannt voraussetzen darf, beginne ich mit den Versuchen. Es sollen alle technisch einwandfreien Versuche, auch die mit geringem positivem Erfolg, kurz angeführt werden.

Die Zahlen geben die Ausatemungsluft innerhalb 5 Minuten an und setzt sich jede aus 10 Einzelablesungen von je 30" zusammen.

Versuch 6.

Kaninchen, 2450 g., tracheotomiert und mit der Gasuhr verbunden :

4 h. 40' : 3100 ccm.	}	Durchschnitt <u>3173</u> ccm.
4 h. 50' : 3150 »		
5 h. 00' : 3270 »		
5 h. 12' :	0,1 g. Lanthansulfat (in 8 ccm. H ₂ O) subcutan.	
5 h. 20' : 3680 »		
5 h. 35' : 3600 »		
5 h. 55' : <u>3850</u> »		
6 h. 15' : <u>3750</u> »		
6 h. 55' : 3550 »		

Höchste Steigerung 677 ccm. oder 21,3 p. c.

Versuch 8.

Kaninchen, 2500 g.

11 h. 15' : 3320 ccm.	
11 h. 23' :	6 ccm. 0,9 p. c. NaCl-Lösung in die Jugularis.
11 h. 25' : 3950 »	
11 h. 35' : 3920 »	Durchschnitt aus 3 Ablesungen <u>3730</u> ccm.
11 h. 46' :	0,05 Lanthansulfat in die Jugularis.
11 h. 50' : 6600 »	
12 h. 15' : <u>7000</u> »	
12 h. 30' : <u>6500</u> »	
12 h. 45' : 6100 »	

Höchste Steigerung 3270 ccm. oder 87,7 p. c.

(Tier nach 8 Tagen an Pneumonie gestorben.)

Versuch 9.

Kaninchen, 2500 g.

11 h. 10' : 3270 ccm.	}	Durchschnitt : <u>3435</u> ccm.	
11 h. 17' : 3200 »			
11 h. 22' : 4 1/2 »			0,9 p. c. NaCl (Jugul.)
11 h. 24' : 3260 »			
11 h. 35' : 3850 »			(Tier sehr unruhig.)
11 h. 45' : 3300 »			
12 h. 10' : 3730 »			

12 h. 17' : 0,1 Na₂SO₄ in 5 ccm. H₂O (Jugularis).
 12 h. 20' : 3800 ccm.
 12 h. 30' : 3700 »
 12 h. 35' : 0,05 g. Lanthansulfat.
 12 h. 37' : 4450 »
 12 h. 52' : 4400 »
 1 h. : 4000 »

Höchste Steigerung 1015 ccm. oder 29,5 p. c.

Die Zahl der Atemzüge betrug vorher in der Min. durchschnittlich 36, nachher 38.

Versuch 9a.

Kommt nicht in Betracht, dann nach der Injektion von 0,05 Lanthansulfat (in 1 p. c. Lösung) war das Kaninchen in 5'' tot und zwar stand zuerst die Atmung still, dann das Herz.

Versuch 10.

Kaninchen, 2600 g.
 11 h. 00' : 4400 ccm., 52 Atemzüge pro'. } Durchschnittl. in 5' 4200 ccm.
 11 h. 18' : 4000 » 50 » » } 51 Atemzüge pro'.
 11 h. 28'-32' : 0,05 Lanthansulfat (Jugularis).
 11 h. 33' : 4400 » 45 Atemzüge pro'.
 11 h. 45' : 4 1/2 ccm., 0,9 p. c. NaCl-Lösung.
 11 h. 47' : 3700 » 42 Atemzüge pro'.
 12 h. 00' : 0,05 Lanthansulfat.
 12 h. 03' : 3600 » 40 Atemzüge pro'.
 12 h. 35' : 3300 » 41 » »
 Höchste Steigerung nur 200 ccm. oder 4,7 p. c.

Versuch 11.

Kaninchen, 1700 g.
 10 h. 38' : 3100 ccm., 62 Atemzüge pro'. } Durchschnittl. }
 10 h. 45' : 2960 » 70 » » } 2940 ccm. in 5'. }
 10 h. 50' : 4 1/2 ccm. 0,9 p. c. NaCl-Lös. subc. } 64 Atemzüge }
 10 h. 52' : 2860 » 63 Atemzüge pro'. } pro'. }
 11 h. 00' : 2840 » 62 » » }
 11 h. 05' : 0,05 Lanthansulfat subcutan.
 11 h. 10' : 2820 ccm., 56 Atemzüge pro'.
 11 h. 20' : 3050 » 62 » »
 11 h. 35' : 3100 » 65 » »
 11 h. 45' : 3150 » 65 » »
 11 h. 55' : 3180 » 64 » »
 12 h. 05' : 2900 » 53 » »
 12 h. 15' : 2850 » 58 » »
 Höchste Steigerung 240 ccm. oder 8,2 p. c.

Versuch 16.

Kaninchen, 2200 g.

11 h. 16' : 3700 ccm.,	53 Atemzüge pro'.	} Durchschnittlich 4275 ccm. in 5'.
11 h. 25' : 4500 »	55 » »	
11 h. 30' : 4 1/2 »	0,9 p. c. NaCl-Lösung.	
11 h. 32' : 4600 »	56 Atemzüge pro'.	
11 h. 40' : 4300 »	54 » »	
11 h. 45' :	0,03 Lanthansulfat (Jugularis).	} Mit jedem Atemzug ven- tiliert 15,8 ccm.
11 h. 48' : 5500 »	54 Atemzüge pro'.	
12 h. 6000 »	56 » »	
12 h. 05' : 5900 »	54 » »	
12 h. 10' :	0,015 Lanthansulfat.	
12 h. 11' :	fibrilläre Zuckungen in den Vorderläufen.	
12 h. 22' : 5700 ccm.,	56 Atemzüge pro'.	
12 h. 37' : 5300 »	54 » »	
12 h. 45' :	0,02 Lanthansulfat.	
12 h. 47' : 6000 »	55 Atemzüge pro'	
12 h. 53' : 6000 »	56 » »	
3 h. 15' : 5600 »	46 » »	

Höchste Steigerung 1725 ccm. oder 40,4 p. c.; mit jedem Atemzug ventilert 28,8 ccm. oder 38 p. c. mehr.

Die Steigerung der Atemgrösse war also in einigen Fällen ganz beträchtlich (von 4,7 bis 87,7 p. c.); es scheint dem Lanthansulfat also ein stark erregender Einfluss auf das Atmungszentrum innewohnen. Diese Erscheinung trat ebenso deutlich oder noch stärker zu Tage, wenn das Respirationszentrum vorher durch Morphium oder *grosse* Gaben Alkohol gelähmt worden war. In folgenden führe ich das Ergebnis dreier Versuche an, in denen die Erregbarkeit des Atemzentrums vorher durch die genannten Pharmaka sehr stark beeinträchtigt wurde.

Versuch 25.

Kaninchen, 2200 g., erhält 3 h. 20' 0,02 Morph. mur. in die Jugularis. Vorher betrag die Atemgrösse in 5' 2850 ccm.

4 h. 05' : 1060 ccm.,	11 Atemzüge pro'.	
4 h. 10' : 1060 »	» » »	
4 h. 15' :	0,03 Lanthansulfat (1 p. c.-Lösung), Jugularis.	
4 h. 17' : 1300 »	12 Atemzüge pro'.	
4 h. 22' : 1420 »	12 » »	
4 h. 30' : 1440 »	12 1/2 » »	
4 h. 37' : 1360 »	12 » »	
4 h. 42' :	0,03 Lanthansulfat (wie oben).	
4 h. 44' : 1640 »	12 Atemzüge pro'.	
4 h. 50' : 1460 »	» » »	(bei Atmen Zuckungen in den Vorderläufen).
4 h. 55' : 1500 »	11 » »	
5 h. 00' : 1600 »	12 » »	(Atmung unregelmässig).
5 h. 05' : 1520 »	11 » »	

Steigerung der Atmungsgrösse bis 54,7 p. c.

Versuch 26.

Kaninchen, 2050 g.

11 h. 05' : 2400 ccm. in 5', 38 Atemzüge pro'.

11 h. 12' : 2560 " 37 " "

11 h. 15' : Injektion von 0,025 Morph. mur.; hiernach sank die Atmung auf 1340 und stieg allmählich wieder auf 2200 ccm.; daher werden um

12 h. 15' : 9 ccm., 20 p. c. Alkohol in die Jugularis gespritzt.

12 h. 20' : 1100 ccm. in 5', 8 Atemzüge pro'.

12 h. 25' : 0,035 Lanthansulfat.

12 h. 27' : 2200 ccm., 15 Atemzüge pro'.

12 h. 40' : 2700 " 24 " "

12 h. 45' : 3000 " 24 " "

12 h. 53' : 4 ccm., 20 p. c. Alkohol.

12 h. 55' : 2060 " 20 Atemzüge pro'.

1 h. 00' : 2300 " 21 " "

1 h. 05' : Versuch unterbrochen und Tier abgebunden bis

2 h. 45' : 1940 ccm., 19 Atemzüge pro'.

2 h. 50' : 0,025 Lanthansulfat.

2 h. 52' : 2200 " 27 Atemzüge pro'.

3 h. 05' : 2700 " 26 " "

3 h. 10' : 2640 " 28 " "

Steigerung der Atemgrösse bis zu 172,7 p. c.**Versuch 30**

Kaninchen, 2300 g.

10 h. 45' : 2960 ccm. in 5', 60 Atemzüge pro'.

10 h. 55' : 0,025 Morph. mur.

11 h. 08' : 1300 " 16 Atemzüge pro'.

11 h. 13' : 0,005 Atropin. sulf.

11 h. 15' : 1480 " 18 Atemzüge pro'.

11 h. 22' : dieselbe Gabe Atropin.

11 h. 25' : 1400 " 18 Atemzüge pro'.

11 h. 33' : 1330 " 16 " "

11 h. 42' : 0,025 Lanthansulfat.

11 h. 45' : 1480 " 19 Atemzüge pro'.

11 h. 50' : 1660 " 19 " "

11 h. 57' : 1740 " 18 " "

12 h. 02' : 0,02 Lanthansulfat.

12 h. 04' : 1840 " 18 Atemzüge pro'.

12 h. 15' : 1920 " 18 " "

12 h. 45' : 1800 " 18 " "

Steigerung der Atemgrösse bis 47,7 p. c.

Betrachten wir Kurz das Ergebnis der 3 letzten Versuche, so finden wir hier eine noch höhere durchschnittliche Steigerung der Atemgrösse als in den Normalversuchen. Betrag bei diesen 6 der Zuwachs im Mittel 32 p. c., so war er hier etwa 3 mal so gross, nämlich 91,7 p. c. im Durchschnitt.

In Versuch 26 stieg die Atemgrösse auf eine Höhe, die den Normal-u. Ausgangswert erheblich übertraf und in Versuch 30 riefen 0,025 Lanthansulfat innerhalb 15' eine Steigerung von über 400 ccm. hervor, während 0,01 Atropinsulfat bei dem durch Morphinum geschwächten Atemzentrum in etwa derselben Zeit eine nur geringe Steigerung verursachten.

Die Zahl der Atemzüge in der Zeiteinheit vor und nach der Injektion ist nur geringen Schwankungen unterworfen. Da gleichzeitig das Atemvolumen steigt, so wird der einzelne Atemzug vergrössert, vertieft. Die Zahl der ccm. Luft, die bei jedem Atemzug exhaliiert wird, beträgt in

	Vor Lanthan.	Nach Lanthan.	Zuwachs p. c.
Versuch 9	19,1 ccm.	22,3 ccm.	+ 17
» 10	16,5 »	19,6 »	+ 19
» 11	9,2 »	10,0 »	+ 9
» 16	15,8 »	21,8 »	+ 38
» 25	19,3 »	27,3 »	+ 41
» 26	27,5 »	25,0 »	- 9
» 30	16,3 »	21,3 »	+ 31

Diese immerhin interessanten Tatsachen führten mich dazu, auch nach anderen pharmakodynamischen Eigenschaften zu suchen.

Einwirkung auf das Blut.

Zu diesem Zwecke wurde defibriniertes Rattenblut mit der doppelten Menge 0,9 p. c. NaCl-Lösung versetzt und in 4 Reagensgläschen in der Weise verteilt, dass in

- I. 10 ccm. Blutkochsalzgemisch und 0,0 g. Lanthansulfat kamen,
- II. 10 » » » 0,014 g. » »
- III. 10 » » » 0,028 g. » »
- IV. 10 » » » 0,056 g. » »

Das Lanthansalz wurde stets in 1 p. c.-Lösung zugesetzt. Am folgenden Tage zeigten sich Blut und Serum der 4 Präparate — bis auf geringe Serumtrübung in 3 und 4—normal. Die Farbe war unverändert, die roten Blutkörperchen normal und auch spektroskopisch war keine Veränderung des Hämoglobins zu finden. Eine eingreifende Blutschädigung scheint dem Lanthan in diesen niedrigen Concentrationen, die ich auch bei den Injektionen in die Kaninchen-Jugularis anwandte, nicht zuzukommen. Das beweist auch das Wohlbefinden der Tiere in den bereits genannten Versuchen 55 und 56,

Hingegen besitzt Lanthan geringe antiseptische Kraft, über die ich noch später im Zusammenhang mit den anderen Stoffen berichten werde. Diese Eigenschaft war bereits vor meinen Versuchen bekannt. DREYFUSS und WOLF (1) haben vergleichend physiologische Versuche angestellt mit den Chloriden des Lanthans, des Neodyms- und Praseodyms; die Lösungen, die mit 0,6 p. c. NaCl isotonisch waren oder andere schwache Lösungen hinderten das Wachstum der Bakterien, waren aber auf Sporen nur wenig wirksam; Paramacien, Opalinen und Vorticellen sollen ebenfalls schnell getötet werden.

Ehe ich mich zur folgenden Edelerde wende, schliesse ich mit der Bemerkung, dass Lanthansulfat, falls es vom Menschen, ohne Schaden zu stiften, vertragen wird, u. U. therapeutisch von Wert sein könnte bei jenen Zuständen (und besonders Vergiftungen) in denen die Tätigkeit des Atemzentrums darniederliegt. Weitere Versuche müssen uns hierüber belehren.

Ich wende mich der zweiten Edelerde zu, dem

Didymnitrat.

Das Didym wurde von MOSANDER im Cerit aufgefunden und bis zum Jahr 1885 als ein Element betrachtet. Erst AUER VON WEISBACH gelang es, diesen Körper in 2 neue Elemente zu zerlegen, in das Neodym und Praseodym (Der Name Didym entstammt dem griechischen *διδυμς*, Zwilling, weil es stets als Begleiter von Cer oder Lanthan auftritt). Im Handel sind hauptsächlich die Salze des « alten » Didyms. Ich benutzte das salpetersaure Salz, in Wasser leicht lösliche Kristalle von Amethystfarbe (charakteristisch für Didymsalze) und, falls es längere Zeit im Vakuum über Ätzkali gehalten wird, von schwach saurer Reaction: 1 g. sättigt 0,03 (und weniger) NaOH. Die Eigentümlichkeit der Didymsalze, ein Absorptionsspektrum zu geben, zeigte auch unser Präparat in sehr schöner Weise: eine 10 p. c.-ige und schwächere Didymnitratlösung zeigte im Spektralapparat deutlich einen ziemlich dicken Streifen im gelben und zwei dünnere im grün-blauen Teil. Das Präparat entspricht der Formel $\text{Di}(\text{NO}_3)_2 + 6\text{H}_2\text{O}$; der Geschmack ist süß-zusammenziehend.

Ich beginne mit den Versuchen am Frosch.

Von 3 mittelschweren Temporariae erhielt der erste 0,01, der zweite 0,02, der dritte 0,04 g. Didymnitrat in 2 p. c.-Lösung subcutan. Alle drei Tiere bleiben den Tag über und am folgenden Tage munter,

(1) DREYFUSS u. WOLF: *Comparative physiological action of salts of neodymium, praseodymium and Lanthan*. *Proced. of the Royal Soc. of exp. Biolog. and medic.* New-York, 19-4-05.

Bei der zweit- und drittletzten Injektion sind die Atemschwankungen nach der Injektion nur $\frac{2}{3}$ so stark als vorher. In anderen Versuchen zeigte sich dieselbe Erscheinung.

Ein nachhaltiger schädlicher Einfluss auf das Herz scheint dem Didymnitrat in Gaben von einigen cg. (intravenös) also nicht zuzukommen; obwohl zwar anfangs fast stets eine Blutdrucksenkung stattfand, so wurde die Druckhöhe doch meistens im Verlauf einiger Minuten in etwa ausgeglichen; allerdings sank auch manchmal der Druck gegen Ende des Versuchs etwas ab. Grosse Gaben (von 0,1 g. an) bewirken baldigen Herzstillstand, unter jähem Absinken des Blutdrucks. Auch die Pulszahl unterliegt nur geringen Schwankungen.

Die direkte Einwirkung auf das Herz studierte ich an Kaltblütern :

Versuch 28.

Mittelschwere Temporaria; Herz freigelegt.

Zeit	Herzschläge in der'						
11 h. 20' :	52						
11 h. 30' :	48						
11 h. 38' :	50						
11 h. 35' :	—	1	Tropfen	einer	7,3	p. c	Did. nitr. Lös. aufs Herz geträufelt.
11 h. 43' :	50						
11 h. 44' :	—	2	»	»	»	»	»
11 h. 47' :	48						
11 h. 49' :	—	2	»	»	»	»	»
11 h. 50' :	44						
11 h. 56' :	—	2	»	»	»	»	»
11 h. 58' :	41						
12 h. 02' :	40						
12 h. 03' :	—	2	»	»	»	»	»
12 h. 05' :	40						
12 h. 08' :	39						
12 h. 10' :	37						

} Abnahme der Kontraktionsstärke.

Ein Kontroll-Versuch mit einer Natriumnitratlösung gleicher Konzentration ergab keine Veränderung in der Schlagfolge des Herzens. Es hatte also das Didymnitrat eine Herabsetzung der Herztätigkeit von 50 auf 37 Schläge mit gleichzeitiger Abnahme der Kontraktionsstärke hervorgerufen.

Dass auch dem Didym ein Einfluss auf die Atmung zukommen müsse, liessen die Atmungsschwankungen in den Blutdruckversuchen bereits schliessen. Das Ergebnis der Versuche an der Gasuhr ist kurz folgendes :

Versuch 34.

Kaninchen 2190 g.

Atemgrösse in 5' vorher durchschnittl. 5100 ccm.; 64 Atemzüge pro',

Nach je 0,02, 0,04, 0,08 Didymnitrat betrug die Atemgrösse 6100 ccm.; 64 Atemzüge pro'.

Steigerung der Atemgrösse 19,6 p. c.

Versuch 35.

Ergab nach ähnlichen Gaben eine Steigerung von 14,7 p. c.

Mögen diese Steigerungen (bis etwa 20 p. c.) innerhalb der physiologischen Schwankungen liegen, so zeigt der folgende Versuch am künstlich gelähmten Atmungszentrum, wenn auch nicht eindeutig, einen erregenden Einfluss.

Versuch 39.

Kaninchen 1530 g.

Atemgrösse in 5': 11 h. 05', 2300 ccm.; 45 Atemzüge pro'.

11 h. 10' bis, 12 h. 06' mit 0,045 Morph. mur. und 15 ccm. 20 p. c. Alkohol das Atemzentrum gelähmt.

» » 12 h. 10', 1400 ccm.; 13 Atemzüge pro'.

12 h. 15', 0,09 Didymnitrat 2 p. c. Lösung (Jugularis).

» » 12 h. 17', 2000 ccm.; 18 Atemzüge pro'.

» » 12 h. 22', 2200 » 22 » »

» » 12 h. 40', 2000 » 24 » »

Steigerung der Atemgrösse 800 ccm. oder 57,1 p. c.

Durch die Didymzufuhr erreichte die Atemgrösse fast dieselbe Höhe, wie vor der Lähmung des Respirationscentrums.

Die bei jedem Atemzug ventilierte Luftmenge beträgt in

	Vor Didym	Nach Didym	Vergleich in p. c.
Vers. 34	16 ccm.	19 ccm.	+ 18 3/4 p. c.
Vers. 35	7,5 »	10,3 »	+ 37,3 »
Vers. 39	21,5 »	20,0 »	- 7 »

Ich erwähnte bereits, dass das Didym, selbst nach langem Trocknen im Vacuum über KOH, wenn auch nur mässig, sauer reagiere. Die Säure entspricht bis 0,03 g. NaOH in 1 gr. Didymnitrat, oder als NO_2H berechnet 0,0473 g. Salpetersäure; bei einer Injektion von 0,05 des Didymsalzes werden also 0,0024 g. Salpetersäure in die Blutbahn eingeführt. Nun enthält (nach LASSAR) Kaninchenblut in 100 ccm. auf NaOH berechnet 0,15 g. dieses Alkalis. In einem Tier von 2000 g. mit etwa 140 ccm. Blut sind demnach 0,21 g. NaOH enthalten. Durch Injektion von 2-3 mg. Salpetersäure wird die Alkaleszenz des Blutes, wenn auch nur wenig vermindert. Ob diese plötzliche Alkaleszenzabnahme einen Reiz auf die centralen Atemwerkzeuge erregt, suchte ich in 2 Kontrollversuchen festzustellen.

Versuch 66.

Kaninchen 1700 g.

11 h. 10' :	Atemgrösse in 5',	2560 ccm.,	54 Atemzüge pro .
11 h. 20' :	»	2480 »	54 » »
		Durchschnittlich 2520 ccm., 54 Atemzüge pro'.	
11 h. 30' :		1 ccm. 0.9 p. c. NaCl-Lös. + 2,5 mg. NO ₃ H in die Jugul.	
11 h. 32' :	»	2520 ccm.,	56 Atemzüge pro'.
11 h. 40' :	»	2620 »	58 » »
11 h. 50' :	»	3600 »	Tier sehr unruhig; 62 Atemzüge pro'.
11 h. 55' :		dieselbe Injektion wie 11 h. 30'.	
11 h. 57' :	»	3300 »	62 Atemzüge pro'.
12 h. 25' :	»	2800 »	56 » »
12 h. 30' :		dieselbe Injektion wie 11 h. 30'.	
12 h. 33' :	»	3400 »	60 Atemzüge pro'.
12 h. 50' :	»	2880 »	58 » »
1 h 00' :	»	2540 »	58 » »

Versuch 67.

Kaninchen 1570 g.

11 h. 20' bis 11 h. 50',	durchschnittl. Atemgrösse in 5',	2245 ccm.,	59 Atemzüge pro'.
11 h. 57' :	1 ccm. 0,9 p. c. NaCl-Lös. + 0,0025 NO ₃ H (Jugularis).		
12 h. 00' :	Atemgrösse in 5',	2280 ccm.,	56 Atemzüge pro'.
12 h. 10' :	»	2900 »	64 » »
12 h. 25' :	»	2940 »	52 » »

Im ersten Falle (Versuch 66) ergab sich also eine *vorübergehende* Steigerung der Atemgrösse um 35 p. c., im zweiten (Versuch 67) um 31 p. c. Diese Steigerung übertrifft die in Versuch 34 u. 35 noch erheblich; ein Teil der Wirkung scheint demnach auf dem Einfluss der freien Salpetersäure zu beruhen. An dieser Stelle möchte ich anführen, dass die bereits genannten Untersucher DREYFUSS und WOLF, die von ihnen beobachteten schweren Symptome bei intravenöser Injektion ebenfalls auf Säurewirkung zurückführen, da ja die Salze der von ihnen benutzten Edelerden durch Hydrolyse sauer reagierten.

Vorläufig darf man also die Steigerung der Atemgrösse nach Didym-salzen nicht auf das Element Didym allein zurückführen.

In gleicher Weise wie beim Lanthansulfat prüfte ich etwaige blut-schädigende Eigenschaften bei Didymnitrat.

In einer Mischung von defibriniertem Kaninchenblut + 2 Teile 0,9 p. c. NaCl-Lösung (im ganzen je 10 ccm.) wurden je 0, 1, 2, 3, 4 ccm. 5 p. c. Didymnitratlösung gesetzt. Nach 2 Tagen zeigte der Inhalt aller 5 Röhrchen deutlich die Streifen des Oxyhämoglobins, die Blutkörperchen, die sich vom Serum getrennt haben, erweisen sich im Mikroskop von normaler Beschaffenheit. Die Controllprobe beginnt, sich zu zersetzen, dagegen behalten die 4 Didymproben die normale rote Farbe.

Die antiseptischen Eigenschaften des Didymnitrats sind auf Seite 384 berücksichtigt.

An das Didym reiht sich das

Yttrium.

Das Yttrium (Name von Ytterby in Schweden) wurde von MOSANDER im Gadolinit gefunden. Es bildet kristallinische, farblose Salze. Unter diesen wählte ich das leicht lösliche Nitrat $Y(NO_3)_3 + 6H_2O$. Die Lösung giebt, wie alle Yttriumsalze kein Absorptionsspektrum. Nach Trocknen über Ätzkali im Vakuum fand ich durch Titration eine Acidität, die in 1 g. 0,04 und weniger NaOH entspricht.

Versuch 41.

Temporaria 56 g. zeigte nach 0,04 g. Yttriumnitrat (in 4 p. c. Lösung in den Schenkellymphsack gespritzt) innerhalb 5 Tage nichts abnormes.

Deutlicher wird der schädigende Einfluss dieses Salzes bei lokaler Anwendung am Herzen :

Versuch 40.

Temporaria 25 g.

Zeit	Herzschläge pro'.
11 h. 20' :	40
11 h. 23' :	40
11 h. 24' :	— 2 Tropfen einer 4 p. c. Yttr. nitr.-Lösung aufs Herz getraufelt.
11 h. 26' :	37
11 h. 30' :	32 (Ventrikelkontraktion schwach).
11 h. 35' :	31
11 h. 36' :	— dieselbe Gabe wie 11 h. 24'.
11 h. 45' :	30
11 h. 46' :	— „ „ „
11 h. 55' :	27
11 h. 56' :	— „ „ „
12 h. 00' :	26
12 h. 06' :	— „ „ „
12 h. 20' :	24-25

Wurde das Salz dagegen dem Frosch subkutan beigebracht, so zeigte sich im Lauf des Versuchs so gut wie keine Änderung in der Schlagfolge des Herzens.

Die Versuche an Kaninchen zerfallen in Fütterungs-, Blutdruck und Gasuhrversuche.

Von der Unschädlichkeit bei innerer Anwendung zeugt

Versuch 45.

14-12-06. Kaninchen 1585 g. erhält 0,5 g. Yttriumnitrat (in 30 ccm. H_2O gelöst) mit der Schlundsonde.

15-12-06.	Kaninchen	1610 g.
18-12-06	»	1580 g. Im Harn kein Eiweiss.
22-12-06.	»	1525 g. Das Tier bleibt dauernd wohl.

Blutdruck-Versuch 43.

Kaninchen 1700 g. Urethan-Narkose.

Nach 0,08 : Yttriumnitrat (4 p. c. Lös.) Absinken d. Blutdrucks um 18 mm. Hg.

» 0,04 :	»	»	»	»	» 12	»
» 0,01 :	»	(1 p. c. Lös.)	»	»	» 4	»
» 0,01 :	»	»	»	»	» 12	»
» 0,02 :	»	»	»	»	» 10	»
» 0,05 :	»	»	»	»	auf 0,	Herzstillstand

Unmittelbar nach den Injektionen mit 2 und mehr cg. Yttriumnitrat zeigte sich vorübergehend eine starke primäre Blutdrucksenkung bis zu 44 mm. Hg. mit Abflachung der Atemschwankungen.

Sehr kleine Gaben Yttriumnitrat brachten hingegen Blutdrucksteigerung hervor in

Versuch 46.

Kaninchen 2200 g. Urethan-Narkose.

11 h. 38' :	Blutdruck	108 mm. Hg	, inj. v. 3 cc. 0,9 p. c. NaCl-Lös.,	ansteigen auf	114 mm.
11 h. 43' :	»	110	» v. 1 cc. 1 p. c. Yttr. nitr.,	sinkt	» 90
11 h. 48' :	»	98	» 0,002 g.	» ansteigen	» 112
11 h. 55' :	»	116	» 0,001 g.	» auf	119 und 122

Die Zahl der Pulse in der Zeiteinheit war vor und nach der Injektion nur wenig verändert; auch weist die sphygmographische Kurve keine Besonderheiten auf.

Das Ergebnis der Gasuhrversuche lässt ebenfalls keinen bindenden Schluss zu, dem Yttrium einen Einfluss auf die Atmungsgrösse zuzuschreiben. Eine Steigerung zeigt sich z. B. in Versuch 42.

0,02 und 0,04 Yttriumnitrat in die Jugularis gespritzt brachte bei einem 1800 g. schweren Kaninchen eine Steigerung der Atemgrösse von 21,2 p. c. zuwege. Mit jedem Atemzuge wurden vor Yttrium durchschnittlich 17 ccm. Luft ventiliert, nachher (bei der höchsten Steigerung) 17,3 ccm. Negativ fiel dagegen aus

Versuch 59.

Kaninchen 2200 g.

5 h. 45' bis 6 h. 07' : Durchschnitt. Atemgrösse in 5', 4625 ccm, 49 Atemzüge pro'.

6 h. 13' : 0,03 Yttriumnitrat (Jugularis).

6 h. 16' :		4740	»	53	»	»
6 h. 23' :		4700	»	49	»	»
6 h. 30' :	0,06		»			
6 h. 33' :		4800	»	48	»	»
6 h. 38' :		4400	»	48	»	»
6 h. 45' :		4600	»	46	»	»

Die Steigerung betrug hier nur 3,8 p. c., was als Schwankung innerhalb normaler Grenzen angesehen werden muss.

Der Einfluss auf das Blut scheint beim Yttriumnitrat in niederen Konzentrationen ebenfalls gering zu sein. Versetzte ich 4,5 ccm. Blutkochsalzlösung (1 : 2) mit 3 ccm. 10 p. c. Yttriumnitrat-Lösung, so zeigten sich noch nach 2 Tagen deutlich die Streifen des Oxyhämoglobins; auch die roten Blutkörperchen verhielten sich normal. Eine Kontrollprobe mit 4 Tropfen verd. Salpetersäure (0.01 NaOH entsprechend) färbte sich dagegen in 1/4 Stunde braun-schwarz.

Der Versuch über die antiseptischen Eigenschaften des Yttriumnitrats findet sich auf der Tabelle Seite 384.

Cer- u. Thorsalze.

Wegen der Eingangs erwähnten therapeutischen Verwendung des Cers in Form des oxalsauren Salzes hielt ich es für geboten, auch einige Versuche mit dieser Edelerde anzustellen, zumal die Untersuchungen hierüber ziemlich spärlich sind.

Das Ceroxalat ist eine Oxydulverbindung von der Formel $Ce_2(C_2O_4)_3 + 9H_2O$ und ist ein in Wasser unlösliches, feines weisses Pulver. Wegen seiner mangelnden Löslichkeit in Wasser musste natürlich von einer subkutanen und intravenösen Injektion Abstand genommen werden und begnügte ich mich mit einer Darreichung per os, wobei das Mittel in Wasser aufgeschwemmt wurde.

Die Giftigkeit des Cers scheint im Allgemeinen überschätzt zu werden. Nach WOLF (1) sollen für Frösche 15-20 mg. (als freies Cer berechnet), für Kaninchen 25 mg. subkutan und intravenös tödlich sein. Das Ergänzungsbuch lässt das Cerium oxalicum « vorsichtig » d. h. unter den Separanden aufbewahren.

Die Unschädlichkeit des Ceroxalats glaube ich dargetan zu haben in

Versuch 52b.

- 27-12-06. Kaninchen 2050 g. erhält 0,5 g. Cer oxalat (+ Wasser) per os.
 28-12-06. " 2110 g.
 29-12-06. " 2025 g. Harnbefund normal.
 31-12-06. " 2000 g. Tier durch Unfall gestorben.
 31-12-06. Ein anderes Kaninchen von 1300 g. erhält auf dieselbe Weise 1 g. Ceroxalat; am 4-1-07. Gewicht 1250 g. Harn normal, Tier völlig wohl. (Die kleinen Gewichts-differenzen sind durch den momentanen Füllungsgrad des Magens bedingt.)

Nach dem ich mich so von der Harmlosigkeit des Ceroxalats überzeugt hatte, ging ich dazu über, die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse zu bestimmen.

(1) WOLF in Schweiggers Jahrbuch 1825. Seite 112.

Versuch 64.

Kaninchen 1470 g. erhält 1 g. Cer oxalat per os; das Tier wird in den Kasten gesetzt, nach 3 Tagen der inzwischen gelassene Harn und Kot gesammelt und das Cer darin bestimmt. Es ergab sich, dass in den Harn nur *Spuren* des Salzes übergegangen waren, während das meiste Cer im Kot zu finden war. In veraschtem Kot zeigten sich 0,3048 CeO₂ oder 0,6255 Cer oxalat, d. h. 62 1/2 p. c. der eingeführten Menge.

Es hat also den Anschein, dass die resorbierte Menge eine sehr geringe ist, da nur Spuren im Harn zu finden waren; der grösste Teil wird durch den Darm wieder ausgeschieden; auch KOBERT (1) spricht aus diesem Grunde dem Ceroxalat wenig Wirkung zu.

Neben dem Ceroxalat stellte ich noch einige Versuche mit einem Oxydsalz des Cers an, dem Cerisulfat; es entspricht der Formel Ce₂(SO₄)₃ + 4 H₂O; die Farbe ist intensiv gelb, für Cerisalze charakteristisch. Die Verbindung ist leicht löslich in Wasser, wobei es sich zum Teil in basisches Salz umsetzt.

Frösche vertragen bis 0,05 g. Cerisulfat ohne Schaden zu nehmen, nach höheren Gaben werden sie — oft erst nach einigen Tagen — getötet. Auch Kaninchen, mit 0,5 und 1,0 g. desselben Salzes gefüttert, zeigten im Laufe einer Woche keine wesentliche Änderung im Körpergewicht und Befinden.

Da Cerisulfatlösungen ausserordentlich stark sauer reagieren (1 g. = ca 0,2 NaOH), so konnte von einer intravenösen Injektion zu Blutdruck- und Gasuhrversuchen keine Rede sein, wollte man nicht augenblickliche Gerinnung und Herzstillstand sehen. 0,05 g. Cerisulfat in 10 p. c. Lösung brachte Kaninchenblut extra corpus in 3" zur Gerinnung.

In der toxikologischen Litteratur sind die Tierversuche mit Cersalzen nur vereinzelt beschrieben. WASSILIEFF (2) giebt an, dass nicht ätzende Doppelsalze subcutan verabreicht, bei Warm- und Kaltblütern herzlähmend wirken. LOEWENTHAL (3) fand, dass nach intraperitonealer Injektion von Cerosulfat bei Meerschweinchen körnige Degeneration der roten Blutkörperchen eintrat. Doch liess sich nicht mit Sicherheit feststellen, ob diese Veränderung *allein* auf die Vergiftung zurückzuführen ist.

Die beiden letzten Substanzen, über die ich kurz berichten möchte, sind Thornitrat und Zirkonoxychlorid.

Wie das Cer, so hat auch das Thor in den letzten Jahrzehnten eine hervorragende Bedeutung in der Beleuchtungstechnik gewonnen. Thor war bis vor kurzen nur als Bestandteil einiger seltenen Mineralien

(1) KOBERT : *Lehrbuch der Intoxikationen*, 1906.

(2) WASSILIEFF : Botkins Klin. Wochenschr., 1883, n° 32-34.

(3) LOEWENTHAL : Deutsche med. Wochenschr., 1902, S. 254.

bekannt, bis es KERSTEN im Monazitsand in ziemlich grossen Mengen auffand.

In meinen Untersuchungen benutzte ich das bekannteste Salz, das Thornitrat $\text{Th}(\text{NO}_3)_4 + 4\text{H}_2\text{O}$; diese Verbindung bildet beständige weisse Kristalle, die in Wasser mit stark saurer Reaction, sehr leicht löslich sind. Die Acidität beträgt für 1 g. = 0,23 NaOH. Aus diesem Grunde war eine intravenöse Injektion nicht angängig, denn wie der einfache Versuch zeigte, gerinnt Blut, dem 1 g. einer 10 p. c. Thornitratlösung zugesetzt wurde, fast sofort, d. h. in einigen Secunden. Ich musste mich deshalb darauf beschränken, das Thor subcutan, oder per os zu verabfolgen.

Versuch 58.

Tempor. 40 g.	Tempor. 45 g.	Tempor. 50 g.
0,05 Thornitrat in 10 p. c. Lös. subcutan in den Schenkellymphsack. Am folgenden Tage tot. Muskeln starr.	Morgens 0,1 Thornitrat; abends tot; starr.	0,2 Thornitrat; nach 10' sind die Muskeln in der Nähe der Injektionsstelle starr, geronnen; nach weiteren 10' wie tot; Tier getötet; bei der Sektion zeigen sich die Muskeln weiss u. starr, Blut zum Teil geronnen.

Diese mehr oder weniger schnell eintretende Gerinnung ist offenbar durch die Säure bedingt, die sich in Lösungen hydrolytisch aus dem Salze abspaltet. 0,03 wurde von Fröschen schadlos vertragen.

Versuch 68

ergab, dass ein 1760 g. schweres Kaninchen, nach Verabfolgung von 2 g. Thornitrat in Lösung per os innerhalb 8 Tage keine Besonderheiten im Allgemeinbefinden aufwies.

Die intensive Säure-Wirkung des Thornitrats zeigte sich, als ich zu 4,5 ccm. Blutkochsalzmischung (1 Teil defibrin. Rattenblut + 2 Teile 0,9 p. c. NaCl Lösung) 3 ccm. einer 10 p. c. Thornitrat-Lösung zufügte. Unter Zerstörung der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins färbte sich die Flüssigkeit in 5' schwarz-braun. Ein Kontroll-Versuch mit Salpetersäure führte zu gleichen Befund.

Die letzte Verbindung, die ich kurz in den Kreis unserer Betrachtungen ziehen möchte, ist das

Zirkonoxychlorid

von der Zusammensetzung ZrOCl_2 , ein mit stark saurer Reaction in Wasser leichtlösliches Salz. Auch Zirkon-Verbindungen haben vielfach

Eingang in die Technik gefunden; allein aus diesem Grunde ist eine allgemeine Orientierung über sein toxikologisches Verhalten wünschenswert.

Die starke Acidität — 1 g. = ca 0,2 NaOH — ist auch hier hinderlich für die direkte Einführung in die Blutbahn. Das zeigte sich in einem Blutdruckversuche: 0,025 g, $ZrOCl_2$ in 5 p. c.-Lösung in die Kaninchen-Jugularis injiziert, brachte nach etwa 8" am Kymographion plötzliches Absinken von 110 mm. Hg. auf 0 hervor. Bei der sofortigen Sektion zeigte sich das Blut zum Teil geronnen.

Hingegen konnte ich beobachten, dass Frösche (von 45-85 g.) nach einmaliger subkutaner Gabe von 0,05-0,2 g. 2 Tage hindurch in jeder Beziehung normal blieben.

Brachte ich alle 8-10' je 3 Tropfen einer 4 oder 8 p. c. $ZrOCl_2$ -Lösung auf das freigelegte Froschherz, so zeigte sich so gut wie keine Einwirkung auf die Schlagfolge des Herzens.

Kaninchen sind gegen innerlich verabreichte Gaben von $ZrOCl_2$ wenig empfindlich. In einem Falle hatten 2 g. innerhalb 8 Tage verfüttert, nicht nur keine Krankheitserscheinungen verursacht, sondern sogar das Körpergewicht um 200 g. erhöht.

Ich wende mich nunmehr zu den Versuchen, die ich anstellte, um die fäulnis- und gährungswidrige Kraft der genannten Edelerden zu erproben.

Dabei schlug ich das kürzlich von BRÜNING (1) angegebene Verfahren ein, mit Hülfe dessen man sich leicht über den *annähernden* antiseptischen Wert einer Substanz orientieren kann. Das Princip besteht darin, dass zu roher Kuhmilch, die mit Sulfur praecipitatum versetzt ist, bestimmte Mengen der zu prüfenden Substanz zugefügt werden. Es entwickelt sich nach einigen Stunden im Brutschrank, falls die antiseptische Kraft zu gering war, durch die Bakterien der Milch H_2S , der an einem in das Röhrchen gehangenen Pb. ac.-Streifen durch dessen Schwärzung erkannt werden kann.

Die Substanzen, die ich auf diese Weise prüfte, waren: Lanthansulfat, Didym-, Yttrium- u. Thorinitrat sowie Zirkonoxychlorid.

(1) BRÜNING: *Ätherische Öle und Bakterienwirkung in roher Kuhmilch*. Centralbl. f. innere Med., 1906, n^o 14.

ccm. Milch + Schwefel.	Zusatz in g.	Säure-Gehalt des Zusatzes, bindend NaOH.	Pb. ac. Papier am folg Tage.	Antisept. wirksame Konzentrat.
10	0,017 Didymnitrat (10 p. c. Lös.)	1/2 mg.	Schwarz.	—
10	0,033 "	1 "	"	—
10	0,067 "	2 "	"	—
10	0,133 "	4 "	Weiss.	1 : 85
10	Zusatz grösserer Mengen.	—	"	—
7	0,05 Lanthansulfat (1 p. c. Lös.)	—	Schwarz.	—
7	0,075 "	—	"	—
7	0,1 "	—	Weiss.	1 : 170
10	0,01 Yttriumnitrat (10 p. c. Lös.)	3/4 mg.	Schwarz.	—
10	0,04 "	1,5 "	"	—
10	0,08 "	3 "	Weiss.	1 : 135
10	Zusatz grösserer Mengen.	—	"	—
10	0,03 ZrOCl ₂ (10 p. c. Lös.)	6 mg.	Schwarz.	—
10	0,06 "	12 "	"	—
10	0,12 "	24 "	"	—
10	0,2 "	40 "	"	—
7	0,025 Thornitrat (10 p. c. Lös.)	6 mg.	Schwarz.	—
7	0,05 "	11 1/2 "	"	—
7	0,1 "	23 "	Weiss.	1 : 80
7	Zusatz grösserer Mengen.	—	"	—

Zur Kontrolle, ob die gährungswidrige Kraft dieser Stoffe lediglich durch ihren Säuregrad bedingt sei, stellte ich folgende Versuche mit Salz- und Salpetersäure nach demselben Schema an :

ccm. Milch + Schwefel.	Zusatz.	Neutralisierend NaOH.	Pb. ac. Papier am folgend. Tage.	Wirksame Konzentration.
10	1 Tropfen = 5,8 mg. HCl.	6,5 mg.	Schwarz.	—
10	2 " = 11,6 " "	13 "	"	—
10	4 " = 32,2 " "	26 "	"	—
10	8 " = 46,4 " "	52 "	Weiss.	1 : 230
7	1 Tropfen = 4,8 mg. NO ₃ H.	2,8 mg.	Schwarz.	—
7	2 " = 8,6 " "	5,5 "	"	—
7	4 " = 17,2 " "	11,0 "	Weiss.	1 : 420

So geringe Säure-Mengen (3 oder 4 mg. NaOH entsprechend) wie sie bei wirksamen Konzentrationen des Yttriums oder Didyms zu finden sind, sind bei Salz- und Salpetersäure unwirksam im Bezug auf antiseptische Kraft. Daraus folgt, dass die antiseptischen Eigenschaften der genannten Edelerdsalzen nicht allein auf die Säure in ihren Verbindungen zurückzuführen ist. Vielleicht ist auch der Kontrollversuch mit NO₃H nicht ganz eindeutig, weil die Salpetersäure der eiweisshaltigen Nährboden — die Milch — zu intensiv gerinnen macht.

Ich bemerke noch, dass ich bei allen Proben, die ich 24 Stunden bei 38° im Brutschrank stehen liess, stets Kontrollröhrchen füllte, d. h. Milch mit Schwefel *ohne* jeden weiteren Zusatz; das Bleipapier in ihnen zeigte sich andern Tags immer geschwärzt.

Wir dürfen also sagen, dass die Edelerden Lanthan, Didym, Yttrium und Thor in ihren Salzverbindungen ziemlich stark antifermentativ wirken. Bakterien, die in roher Milch die H₂S-Bildung verursachen, werden in 1/2—1 p. c.-iger Lösung in ihrer Entwicklung gehemmt. Vielleicht lohnte es sich, diese Eigenschaft auch anderen Bacterien gegenüber zu prüfen.

Im grossen und ganzen stimmen meine Versuche mit den vereinzelt in der Litteratur angeführten überein. DROSSBACH (1) fand, dass Cernitrat in Verdünnung von 1 : 1000 jedes Bakterienwachstum verhindert; bei Didym und Lanthan soll sich bei 1 : 2000 keine wesentliche Koloniebildung mehr finden. Yttererden stehen nach diesem Autor den Cererden nahe, Thor und Zirkon sind schwächer. Auch ich konnte letztere Angabe bestätigen, denn beim Thornitrat fand ich als wirksame Konzentration

(1) DROSSBACH : Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, 1897, Bd. 21, S. 57.

1 : 80 und beim Zirkonoxychlorid trat bei Verdünnung von 1 : 60 überhaupt kein fäulniswidriger Einfluss zu Tage. Die antiseptische Kraft des eingangs erwähnten Dymals dürfte hiernach nur zum Teil auf der Salicylsäure beruhen, da auch dem Didym nach meinen und anderen Versuchen nicht geringe Antisepsis innewohnt.

Zum Schluss fasse ich die Ergebnisse vorliegender Arbeit in folgende Sätze zusammen :

1/ Den sog. Edelerden (einschliesslich Thor und Zirkon) kommt, wie der Tierversuch lehrt, eine verhältnismässig geringe Giftigkeit zu. Falls man die gewonnenen Ergebnisse zahlenmässig auf den Menschen übertragen darf, so scheinen die Salze der genannten Erden in Gaben von mehreren g. unschädlich zu sein. Vergiftungen mit grossen Mengen werden schon aus dem Grunde selten sein, weil einige dieser Verbindungen nicht sehr wohlfeil sind und allein aus diesem Grunde in täglichen Gebrauch so gut wie nie vorkommen. Der Verwendung als Inkandescenzkörper bei der Gasglühlichtfabrikation steht m. E. nichts im Wege.

2/ Die Wirkung dieser Stoffe beruht zum Teil auf ihrem Säuregehalt.

3/ Dem Lanthansulfat kommt bei Kaninchen in Gaben von 2-5 cg. ein stark erregender Einfluss auf die (sogar durch Morphinum gelähmte) Atmung zu.

4/ Ceroxalat wird grössten Theils wieder durch den Kot ausgeschieden, im Harn zeigen sich nur Spuren.

5/ Lanthansulfat, Yttrium- und Didymnitrat wirken in mässig starken Konzentrationen nicht schädigend auf das Blut.

6/ Dieselben Salze sowie Thornitrat wirken fäulniswidrig.

Vorliegende Abhandlung war bereits niedergeschrieben, als ich von einer Arbeit von HEBERT erfuhr (Bull. soc. chim. 1906, Bd. 35, S. 1299-1303). Dieser Autor fand, dass Thor- und Zirkonsulfat stark antifermentatif auf Hefe, Diastase, Emulsin und Aspergillus niger wirken. Emulsin und Diastase sollen bereits bei 0,005 p. c. Zirkonsulfat ihre Wirkung einbüßen. Cer- und Lanthansulfat sind fast indifferent. Auf höhere Tiere (ausser Fischen) wirken die Salze angeblich nicht toxisch. Ich bin der Meinung, dass auch hier ein Teil der Wirkung auf Rechnung der Säure (der Schwefelsäure im Zirkonsulfat u. s. w.) zu schreiben ist. Es ist ja bekannt, dass sich z. B. Amygdalin (+ Emulsin) in saurer Lösung wenig oder gar nicht spaltet. Dies bestätigten auch Versuche, bei denen ich dem Amygdalin (und Emulsin) 0,04 p. c. Salpetersäure zusetzte.

Bonn, den 15. März 1907.

TRAVAIL DE L'INSTITUT DE PHARMACODYNAMIE ET DE THÉRAPIE
DE L'UNIVERSITÉ DE GAND,
DIRECTEUR : PROF. J. F. HEYMANS.

45. — Contribution à l'étude expérimentale du saturnisme aigu,

PAR

O. DAUWE.

Le présent mémoire a pour objectif de faire une étude du saturnisme aigu; de manière à établir le plus rigoureusement possible quelle est l'évolution de l'intoxication expérimentale aiguë par le plomb. Pour réaliser cette étude, nous avons conféré à plusieurs séries d'animaux d'espèces différentes (grenouilles, lapins, chiens), l'empoisonnement aigu déterminé par ce métal, mettant ainsi en relief toute la scène pathologique du saturnisme, de façon à nous faire une idée aussi complète que possible des manifestations toxiques que le plomb fait apparaître en touchant les différents appareils de l'économie. Poursuivant en outre la question dans le domaine thérapeutique proprement dit, nous avons tenté divers essais, dans le but d'établir la valeur antidotique du sulfate de soude vis-à-vis du plomb. Enfin, nous avons complété notre expérimentation par la recherche de l'influence des soustractions et transfusions sanguines sur l'empoisonnement plombique, et par là même nous avons pu déterminer la rapidité d'absorption intracellulaire pour le plomb à l'état de sel soluble. Toutes nos recherches ont été effectuées à l'aide de l'acétate neutre de plomb, pour des raisons que nous exposerons loin. Nous pouvons donc diviser comme suit l'ensemble de cette étude :

1^o Détermination de la toxicité de l'acétate neutre de plomb chez la grenouille, le lapin et le chien.

2^o Manifestations toxiques déterminées par ce sel et plus particulièrement modifications urinaires chez le lapin.

3^o Essais de désintoxication par le sulfate de soude, chez la grenouille, le lapin et le chien.

4^o Influence de la transfusion sanguine sur le saturnisme aigu et rapidité d'absorption de l'acétate neutre de plomb.

Chapitre I. — Toxicité de l'acétate neutre de plomb ($PbC_2H_3O_2$).

Avant d'analyser quels sont les phénomènes pathologiques qui surgissent à la suite de l'administration de ce sel, nous avons voulu fixer exactement quelle était sa dose mortelle simple, de manière à posséder ainsi une base solide sur laquelle nous pouvions étayer nos conclusions ainsi que l'observation des faits qu'il nous était donné de constater.

Si l'on parcourt la bibliographie très étendue du saturnisme, on s'aperçoit qu'il y a d'abord une lacune en ce qui concerne la toxicité du plomb évaluée en chiffres exacts. Malgré le nombre considérable de travaux relatifs à cette question, nous devons déclarer que celle-ci n'a pas été établie avec toute la rigueur que doit comporter une détermination de ce genre. En effet, si nous nous en rapportons aux travaux d'ORFILA (1), GASPARD (2), MOREAU (3), nous voyons que ces auteurs ayant recherché, chez le chien, la toxicité de l'acétate neutre de plomb administré par voie intra-veineuse, fixent à 0,30 gr. la dose mortelle en 24 heures, et à 0,10 et 0,20 gr., la dose tuant en huit jours environ. Mais on s'en rend compte, ces doses ne sont qu'approximatives, car elles ne sont pas rapportées au poids des animaux. D'autre part HARNACK (4) évalue à 25 milligrammes par kilogramme la dose simplement mortelle du PbO chez la grenouille, en injection hypodermique, à 12,5 mgr. par kgr. chez le lapin et à 5 à 6 mgr. par kgr. chez le chien. Mais cet auteur pour en arriver à cette conclusion, s'est servi de l'acétate de plomb triéthyle, c'est à dire d'un composé dont le radical hydrocarboné donne lieu à des manifestations excito-motrices violentes analogues à celles produites par le chloroforme. Ce n'est donc pas le plomb seul, qui ici, exerce sa toxicité mais bien l'ensemble du plomb et du radical, de sorte que les chiffres établis par HARNACK ne peuvent se rapporter à l'action isolée du plomb, et par conséquent exprimer la toxicité de ce métal. Citons encore

(1) ORFILA : *Traité de toxicologie*, 1826, t. I, p. 635.

(2) GASPARD : *Journal de physiologie expériment.*, 1821, t. 1, p. 284.

(3) MOREAU : Thèse de Paris. *L'intoxication saturnine aiguë*, 1875.

(4) HARNACK : *Experim. akute Bleivergiftung*. *Archiv. für exper. Pathol. und Pharmak.* 1878. Bd. IX, S. 157. u. ff.

LEHMANN (1), TANQUEREL (2), GUSSEROW (3), dont les expériences tendirent à déterminer la toxicité des sels insolubles de plomb, tels le carbonate (Pb CO_3) et le sulfate (Pb SO_4) sels qui tuent à doses élevées et répétées. Ici encore nous relevons l'erreur signalée précédemment, à savoir que la toxicité n'est évaluée que globalement et ne représente pas la dose mortelle simple par poids d'animal.

C'est pourquoi nous nous sommes livré à une série de recherches, afin de déterminer de la façon la plus exacte possible la toxicité de l'acétate neutre de plomb chez différentes espèces animales et par différentes voies d'administration.

Les raisons qui nous ont fait choisir l'acétate neutre de plomb, préféralement à tout autre composé plombique sont d'abord, que dans ce sel l'action pharmacodynamique du radical acide est très effacée par rapport à celle d'autres composés solubles de plomb, de façon qu'il nous est permis de rapporter du moins en majeure partie au plomb les effets de cette substance. Ensuite un certain intérêt pratique se rattache à ce sel en raison de son emploi thérapeutique.

L'acétate neutre de plomb cristallise normalement avec trois molécules d'eau, nous avons fait le dosage de cette eau de cristallisation pour l'acétate dont nous avons fait usage, et qui était de 12,9 gr. $\%$. Nous avons au cours de nos expériences, toujours décompté cette quantité d'eau, de sorte que les chiffres que nous indiquons représentent toujours le sel anhydre.

1. — Chez la grenouille.

Toutes nos injections, chez cet animal, furent faites par la voie sous-cutanée, au niveau de la cuisse, en utilisant une ligature temporaire en deçà de la piqûre d'injection, pour éviter tout reflux. Immédiatement après l'injection, chacun des animaux était mis dans un bocal contenant environ 500 gr. d'eau ordinaire. Dans chaque série d'expériences, une ou deux grenouilles servant de témoin, ne recevaient qu'une injection d'eau distillée.

Dans les conditions d'expériences, ainsi énumérées, il a été administré une série de doses allant de 0,2 à 13 mgr. p. gr.

(1) LEHMANN : Zeitschrift f. Phys. Chemic. VI, S. 538 und Fortschr. in der Gesamt. Med. febr. 1882.

(2) TANQUEREL : *Traité des maladies du plomb*, 1839.

(3) GUSSEROW : Virchow's Archiv. 1861. Bd. 21, S. 443.

TABLEAU I.

Toxicité de l'acétate de Pb chez la grenouille en injection sous-cutanée.

N ^o	Poids en Grams.	Quantité totale injectée		Quantité par gr. d'animal.		Résultat + Mort - Survie.	Durée de la survie.	OBSERVATIONS.
		cm ³ .	mgr.	mgr.	cm ³ .			
1	25	0.3	5.4	0.208	0.012	—		Rien d'anormal.
2	25	0.7	11.6	0.4	0.028	—		id.
3	28	0.6	16.8	0.6	0.021	—		id.
4	30	0.8	24	0.8	0.026	—		Raideur dans la patte injectée et forte desquamation.
5	26	0.5	26	1.0	0.019	—		id.
6	25	0.5	37.5	1.5	0.02	—		Gonflement de la patte inj. et forte congestion.
7	31	0.5	50	1.6	0.016	+	3 j. 9-12 h.	Perte de la motilité et de la sensibilité : 3 ^e j.
8	27	0.5	45.9	1.7	0.018	—		Forte desquamm. Raideur de la patte injectée.
9	28	0.5	50.4	1.8	0.017	+	36 h.	Plus de respiration buccale après 20 heures.
10	26	0.5	49.4	1.9	0.019	+	36-40 h.	Forte excitation après l'inj.
11	26	0.5	52.0	2.0	0.019	+	12-16 h.	id.
12	35	0.5	87.5	2.5	0.014	+	25-30 h.	Paralysie précoce. Forte des- quamm de la patte inj.
13	32	0.5	80	2.5	0.015	+	12-16 h.	id.
14	32	0.8	120	3.75	0.025	+	3-8 h.	id.
15	25	1	100	4.0	0.040	+	16 h.	id.
16	30	0.5	160	5.2	0.016	+	3-6 h.	Perte de la motilité après 2 h.
17	30	0.9	180	6.0	0.030	+	5-6 h.	id.
18	30	1	300	10.0	0.034	+	1-2 h.	Cœur s'arrête après 1/2 h. Respir. de même.
19	30	1	300	13.3	0.034	+	45'	id.

Comme l'indique ce tableau, qui résume les recherches, on peut conclure que la dose simplement mortelle atteint 1,6 mgr. par gr. d'animal, amenant la mort au bout de 3 à 4 jours; que 1,8 à 6 mgr. par gr. tuent au bout de 6 à 40 heures; et enfin qu'il est nécessaire d'injecter 10 mgr. par gr. pour tuer l'animal en moins de deux heures.

Les grenouilles dont la période survie dépassait 15 jours, n'ont plus été observées; leur état général paraissait bon, le plomb n'ayant déterminé chez elles qu'une légère raideur de la patte injectée et de la congestion locale.

2. — Chez le lapin.

Les doses toxiques ont été recherchées chez cet animal par les voies stomacale, intraveineuse et hypodermique.

A/ Voie stomacale. — Pour administrer l'acétate de plomb *per os*, nous nous sommes servi d'une sonde œsophagienne en caoutchouc; par un petit entonnoir adapté à l'extrémité libre, était versée d'abord, la dose prévue du sel, en solution concentrée (habituellement 40 %), puis une certaine quantité d'eau distillée, afin de rincer l'appareil.

Les expériences, faites suivant cette technique, sont consignées dans le tableau suivant (Tableau II).

TABLEAU II (Voie stomacale).

Lapins.

N ^{os}	Poids en grammes.	Quantité totale administrée.		Quantité par kgr.	Résultat — Survie + Mort.	Durée de la survie.	OBSERVATIONS.	P. = Poids.
		en gr.	en ccm. Sol. 40 %.					
1	1990	0.2	0.50	0.10	—		A jeûn à 8 h. 30'. Cessé l'observation après 16 jours pesait 2210 gr. Rien d'anormal.	
2	2180	0.436	1.09	0.20	—		A jeûn à 11 h. 13'. Inappétence le 2 ^e jour. Constipation les 3 premiers jours. Cessé l'observation le 30 ^e jour. P. 2110 gr.	
3	1965	0.588	1.40	0.30	+	49 j.	A jeûn à 9 h. 11 jour inappétence. constipation, anémie, ictère et forte chute de poids le 25 ^e jour. Puis « état chronique ». Autopsie : Hépatite, pulmon. grande éten- due. Poids : 1405 (final).	
4	1770	0.708	1.75	0.40	+	7 j.	A jeûn 11 h. 30'. Inappétence : 4 ^e jour; Hématurie le 2 ^e jour; 1450 gr.	
5	1835	0.915	2.30	0.50	+	4 j.	A jeûn, 8 h. 15. Inappétence dès le 11 jour. Hématurie 11 jour. Anémie. Constipation le 3 ^e jour. Pesait mort 1560 gr.	
6	1820	1.456	3.70	0.80	+	9 j. 7 h.	Non à jeûn, 11 h. 29'. Inappétence, anémie dès le 11 jour. Hématurie 3 ^e jour. Chute progressive du poids : 952 gr.	
7	1905	1.8	4.75	1.00	+	4 j. 18 h.	Non à jeûn, 2 h. 30'. Hématurie : 11 jour, inappétence, anémie, albuminurie, Poids 1870 gr.	
8	1420	1.42	3.55	1.00	+	5-6 j.	A jeûn, 10 h. 50'. Inappétence dès le 11 jour. Anémie forte. Diarrhée le 4 ^e jour. Scilles liquides noires. Poids 960 gr.	

9	1800	1.8	4.50	1.00	+	102 j.	Non à jeûn 3 h. 40'. Inappétence, anémie, chute de poids dès le 2 ^e jour : 922 gr. le 23 ^e jour; diarrhée le 20 ^e jour. Albuminurie, passage à l'état chronique. P. 979 gr. le 102 ^e jour.
10	1680	2.5	3.00	1.47	+	2 j. 23 h.	Non à jeûn 4 h. 20'. Inappétence le 1 ^r jour Hématurie, anémie, autopsie : phénom. de congest. (poumons, foie, reins), P. 1360.
11	1800	2.7	6.75	1.5	+	3-4 j.	Non à jeûn 11 h. Inappétence, anémie, hémoglobinurie 1 ^r jour. Icière. P. : 1240.
12	2845	5	12.5	1.75	+	7-8 j.	Non à jeûn 3 h. 50'. Pesait 2150 gr. Inappétence, hématurie, anémie. Autopsie : décoloration du foie. Cong. pulm. et rén.
13	2060	4.12	10.3	2.00	+	69 j.	Non à jeûn 5 h. 15'. État chron. : 1 ^r jour légère inappét., hémoglobinurie, anémie, constip. (diarrhée 17, 19, 22, et 35 jours). P. final 1786. Péricardite, pleuro-pneumonie.
14	1740	4.35	10.9	2.50	+	5 j.	Non à jeûn 11 h. 30'. Inappétence, hémoglobinurie, anémie 1 ^r jour. Selles noires 3 ^e jour. Mort. Poids 1150 gr.
15	2805	7.5	18.75	2.625	+	4-13 h.	Non à jeûn 4 h. 46'. Diarrhée pendant la nuit : selles noires. Congestion des organes internes.
16	1990	7.5	18.75	3.76	+	44 h.	Non à jeûn 5 h. 20' (soir). Urines très abondantes. 1 ^r jour sanguinolentes. Pesait 1610 gr. Inappétence et très forte anémie. soir 1517 gr. 2 ^e jour mort, 1310 gr.
17	2020	10	25	4.95	+	4-12 h.	Non à jeûn 5 h. 20' (soir). Hématurie, phénomènes de congestion très forte à l'autopsie.
18	2060	10.5	25.75	5	+	40-48 h.	A jeûn 8 h. 35'. Inappét. toute la journée. anémie. 1 ^r jour : hématurie, diarrhée, selles noires. Autopsie : congestion, poumons. Dég. foie, congest. rén. et intest. Hémorrhagie intrastomacale.

Il ressort de ces observations que la dose mortelle minima par la voie stomacale, est de 0,3 gr. par kgr. L'animal de l'expérience 3, qui a reçu cette dose a présenté une période d'intoxication fort longue, d'une durée totale de 49 jours.

Les symptômes graves — fait exceptionnel — ne sont apparus que le 25^e jour; et ont évolué d'une façon chronique. Des doses plus élevées de 0,4 gr. à 2,5 gr. par kgr. provoquent la mort au bout de 3 à 10 jours; si les quantités sont plus fortes encore, 2,6 à 5 gr. par kgr., la mort survient en moins de deux jours.

Deux sujets seulement font exception (nos 9 et 13) et présentent, malgré la forte dose ingérée (1 et 2 gr. par kgr.), des phénomènes d'intoxication lente qu'on pourrait appeler chronique; pour tous deux la mort a été la terminaison, pour l'un (n^o 9) au bout de 102 jours, et pour l'autre (n^o 13) au 69^e jour. Il sera question plus loin de cette évolution lente de l'empoisonnement par doses massives.

Quelques animaux ont reçu la dose de sel toxique, après un jeûne d'une douzaine d'heures; il ne nous a pas paru, que ce jeûne de courte durée puisse avoir une influence marquée sur la toxicité du plomb.

Il résulte encore des observations du tableau précédent, que chez les lapins intoxiqués *per os*, il existe une certaine susceptibilité individuelle, dans la réaction contre le plomb. Car, après des doses massives assez fortes, l'intoxication rapide ne se produit pas toujours; de plus, la durée de survie, n'est pas toujours en raison inverse de la dose. Il s'en faut de beaucoup. Enfin dans les intoxications par de plus fortes doses (2,6 gr. à 5 gr. par kgr.) la survie peut être sensiblement la même et ne varie que de 12 à 48 heures.

B/ *Voie intraveineuse.*

TABLEAU III. Solutions concentrées (5 à 15,5 %).

Lapins. — Voie intraveineuse.

N ^{os}	Poids en grammes.	Quantité totale injectée		Quantité par kilogramme.		Résultat — Survie + Mort	Durée de survie.	OBSERVATIONS.
		en gr.	en ccm.	en gr.	en ccm.			
1	2000	0.02	0.4	0.01	0.2	—		Légère hématurie les 2 premiers jours. Inappétence lég. : 4 j Cessé l'observation le 18 ^e j., pesait 2050 gr.
2	1785	0.05	0.5	0.028	0.28	—		Rien d'anormal. Cessé l'observation le 15 ^e j., 1905 gr.
3	2495	0.10	1.2	0.04	0.4	—		22-4-03 — ; le 3-5-03 : poids minim. : 1970. Très lég. : chute de poids passagère, le 4-5 regagne du poids et le 53 ^e j. pes. 2100. Cessé l'observation.
4	2310	0.10	0.5	0.043	0.216	—		Poids min : 13 ^e jour : 1960 gr. regagne du poids à partir du 14 ^e j. Cessé l'observ. : le 51 ^e j., pesait 2100 gr.
5	1970	0.12	2	0.06	1.001	—		Perte de poids légère : le 3 ^e j. 1802 remonte le 4 ^e j. 1900. Urines sanguinol., le 1 ^r jour, hématurie le 6 ^e j. Cessé observat. : après 31 j., pesait 1963 gr.
6	2230	0.156	2	0.07	0.895	+	23 j. 11 h.	Pesait 1352 gr. Inappétence dès le 1 ^r jour. Anémie hématurie ; cong., pulmon.
7	2315	0.18	0.9	0.077	0.039	+	3-4 j.	Inappétence dès le premier jour, urines sanguinol., phén. de congest. à l'autops aux organes int ^s .
8	2360	0.189	2	0.085	0.847	+	4 j.	Poids le 4 ^e j., 1522 gr. Anémie hématurie. inappétence dès le 1 ^r jour.
9	1620	0.2	2	0.124	1.28	+	8-16 h.	Agitations convulsives pendant l'injection. Autops. : forte congestion des poumons, décoloration du foie.
10	1655	0.3	1.5	0.181	0.899	+	66 j	Accélération passagère de la respiration (1-2 h.). Inappétence, anémie et hématurie dès le 1 ^r jour. Diarrhée le 5 et 6 ^e j., puis état maladif, chronique jusqu'à la fin. P. 851 gr. le 66 ^e jour.
11	1945	0.4	4	0.205	2.10	+	4 j. 21 h.	Id. forte accélération de la respiration comme le précédent, anémie très prononcée, inappétence et urines sanguinolentes, 1 ^r jour ; puis état très précaire, 4 ^e jour pesait 1310 gr.

Deux séries d'expériences, résumées dans les deux tableaux III et IV, ont été faites par la voie intraveineuse. Dans toutes deux, l'injection fut pratiquée par la veine marginale de l'oreille.

Dans la première, il a été fait usage de solutions dont le titre différait de 5 à 15 %. La quantité injectée, en volume, assez réduite, variait de 0,4 à 4 cc. et la durée d'injection de 1 1/2 à 4 minutes.

D'après le tableau III, correspondant à cette série, l'on voit que la dose mortelle simple est de 0,07 gr. par kgr.; cette dose n'a causé qu'une intoxication assez lente, emportant l'animal au bout de 23 jours. Des quantités plus élevées ont été injectées, c'est à dire de 0,077 jusque 0,2 gr. par kgr., elles ont produit la mort au bout de 16 heures à 5 jours. Cependant, ici encore comme dans le tableau II, nous observons la possibilité de l'intoxication chronique; l'animal (n° 10) par exemple a survécu 66 jours à une dose de 0,18 gr. soit plus de 2,5 fois la dose mortelle.

Si l'on injecte des quantités plus élevées, soit 0,3 à 0,4 gr. sous une volume de 5 cc., le lapin succombe au bout de quelques secondes, en présentant des symptômes de thrombose : convulsions, dyspnée, exophtalmos, etc.

Notre deuxième série d'expériences par voie intraveineuse est résumées ci-après dans le tableau IV.

TABLEAU IV. *Solution 1 %*
Voie intraveineuse.

No	Poids en grammes.	Quantité injectée		Quantité par kilogramme.		Résultat + Mort - Survie	Durée de la survie.	OBSERVATIONS.
		en gr.	en ccm.	en gr.	en ccm.			
1	1870	0.020	2	0.0106	1.06	—		Rien d'anormal, 25 ^e jour pesait 1855 gr.
2	1550	0.031	3.57	0.023	2.25	—		Pas de phénomènes d'intoxication. Gagne en poids : le 25 ^e jour pesait 1680 gr.
3	1690	0.0507	5.07	0.03	3	+	34 j.	Succombe à des phénomènes d'infection. Etat morbide à partir du 10 ^e j. Abscès à l'oreille injectée et abcès métastatiques nombreux au foie.
4	2150	0.0645	6.45	0.03	3	—		Pas de phénomènes d'intoxication.
5	1920	0.08	8	0.0416	4.16	—		Inappétence les 3 premiers jours, légère chute de poids jusqu'au 10 ^e jour cessé l'observation le 29 ^e jour pesait 1850 gr.
6	1580	0.079	7.9	0.05	5	+	2 j.	Poids après la mort 1384 gr. Légère anémie, congest., pulmon. Décoloration des reins et du foie.
7	1820	0.1092	10.92	0.06	6	+	3 j. 30'	Poids, 3 ^e jour 1494 gr. Epanchements sanguins internes. Urine sanguinolente et congestion des organes internes à l'autopsie.
8	1650	0.12	12	0.075	7.5	+	2 j. 19 h.	Poids 1365. 2 ^e jour. Anémie ictère, inappétence, hématurie. Autopsie : Décoloration du foie.
9	1700	0.136	13.6	0.08	8	+	15-17 h.	Epanchement sanguin intrapéritonéal. Congestion des organes internes, hématurie.
10	1680	0.1512	15.12	0.09	9	+	2-12 h.	Forté congestion des organes du poumon, du foie et des reins. Vessie : Urine sanguinolente.

La solution employée était d'un titre uniforme, à 1 %. La quantité totale de liquide injectée était donc plus forte. La durée de l'injection, variait de 1/2 à 2 minutes par c.c.

D'après le tableau, il faut considérer la dose mortelle comme étant de 0,05 gr. p. kgr.; elle amène la mort en 48 heures. Cette dose est donc inférieure de 0,02 gr. à celle (0,07 gr.) de la précédente série; de plus, elle détermine une intoxication beaucoup plus aigüe que cette dernière. Cette évolution plus rapide est la règle pour toutes les autres expériences du tableau IV; et il suffit de 0,075 gr. pour causer la mort en moins de 24 heures. Nous constatons encore que la durée de survie est assez sensiblement en raison inverse de la dose injectée.

En résumé, après injection intraveineuse, les animaux succombent par véritable saturnisme.

La mort par thrombose, que l'injection d'un sel de métal lourd, semble *a priori* devoir occasionner, n'a été observée dans aucune des expériences citées. Elle se produit cependant, comme nous l'avons mentionné, par injection de 0,3 à 0,4 gr. par kgr., sous un volume de 5 c.c.

c/ *Voie hypodermique.*

TABLEAU V.
Toxicité par voie hypodermique chez le lapin.

N°	Poids en grammes.	Quantité totale injectée		Quantité par kilogramme.		Résultat — Survie + Mort	Durée de la survie.	OBSERVATIONS.
		en gr.	en ccm.	en gr.	en ccm.			
1	2270	0.227	15	0.1	6.6	—		Cessé l'observation après 40 jours. P. 2525 gr. Hématome à l'endroit de l'injection.
2	1730	0.300	30	0.173	17.3	—		Rien d'anormal, pas de chute de poids. 10 ^e jour : 1778 gr.
3	1783	0.3565	11.6	0.2	6.55	+	15 j.	Poids 1232; abcès à l'endroit injectée. Abcès métastatique dans le foie et la rate. Chute brusque de 250 gr. les 2 derniers jours.
4	1720	0.40	40	0.234	23.4	—		Cessé l'observation 31 ^e jour : 1760 gr. Bonne apparence générale. Petite ulcération aux endroits injectés.
5	1690	0.507	16.9	0.3	10	+	27 j.	Pas de phénomènes généraux les 15 premiers jours, puis chute graduelle du poids; abcès locaux. Poids final : 1378 gr. Autopsie : abcès métast. (foie).
6	1280	0.512	25.6	0.4	12.3	+	3 j.	Inappétence. Anémie et hématurie, hépatisation pulmonaire (à l'autopsie).
7	1910	0.764	20	0.4	10.4	+	18 j.	Poids 1651 gr. Phénom. d'intoxic. dès les 1 ^{rs} jours. Abcès locaux et anémie. Autopsie : Abcès métastat.
8	1765	0.88	2.2	0.5	1.23	+	78 j.	Évolution chronique. Ulcérations locales. Guérissent après 30 jours.
9	2283	1.368	8	0.6	3.50	+	22 j.	Bonne apparence et augmentation de poids les 15 premiers jours, puis chute; poids final 1602 gr. Décoloration et abcès métastatique du foie; abcès locaux.
10	1630	1.141	8	0.7	4.9	+	26 j.	Inappétence, anémie et phénomènes d'intoxication dès le premier jour. Chute de poids. Abcès et ulcération très fortes.
11	1845	1.48	3.7	0.8	2.00	+	15 j. 13 h.	Id. Abcès à l'endroit de l'injection, mais pas dans la foie. Dégén. : graiss. du foie. P. final : 1413 gr.
12	1250	1.00	50	0.8	40	+	3 j. 5 h.	Hématurie, anémie, inappétence dès le 1 ^{er} jour. Autopsie : hépatisation pulmonaire et forte congestion des organes internes.
13	2210	2.2	20	1	9.04	+	55 j.	État chronique. Abcès métastatiques et abcès locaux volumineux odorants. Poids final : 1580 gr.
14	1180	1.416	70.8	1.2	60.00	+	7 j.	Hépatisation de la 1/2 du poumon gauche. Pas d'abcès. Hématurie et phénomènes de congestion interne
15	1655	2.475	20.0	1.5	12.09	+	3 j. 15 h.	Poids final 1413. Hématurie, anémie, coma agonique 24 heures environ.
16	2000	4.00	20	2.0	10.00	+	3 j. 12 h.	Symptômes graves d'anémie etc. dès le 2 ^e jour. Poids final 1780 gr.
17	1680	3.9	20	2.321	11.9	+	3 h.	Diarrhée. Paralysie des adducteurs des pattes antérieures. Autopsie : congestion intestinale et rénale.

L'acétate de plomb injecté par voie sous-cutanée dans la région lombaire, détermine un empoisonnement non seulement plus lent que par voie intraveineuse, mais en général plus tardif ainsi que par la voie stomacale.

Un coup d'œil sur le tableau V, permet d'en juger par les chiffres élevés qui expriment la durée de survie. La dose mortelle simple est la même que par voie stomacale soit de 0,3 gr. par kgr.; elle a entraîné la mort au bout de 27 jours. Pour toutes les doses comprises entre 0,4 gr. et 1 gr. par kgr., les survies ont été, en général fort longues en moyenne de 15 à 26 jours.

Deux lapins ont succombé après 3 à 4 jours (nos 6 et 12), après avoir reçu respectivement 0,4 et 0,8 gr. Deux autres ont répondu à l'injection par un empoisonnement chronique, dont l'un (n° 8) a duré 78 jours pour une dose de 0,5 gr. et l'autre 55 jours pour une dose de 1 gr. par kgr. Au dessus de 1,2 gr., les animaux meurent en moins de 7 jours.

L'injection d'un sel aussi caustique, que l'acétate de plomb ne se fait évidemment pas sans provoquer des lésions locales : aussi avons-nous vu assez souvent la production d'ulcérations et d'abcès à la région injectée. Sauf pour le lapin n° 10, les lésions n'ont pas paru nuire sensiblement à la marche de l'intoxication.

Le sel de plomb forme localement une combinaison d'albuminate avec le tissu cellulaire sous-cutané. L'albuminate, ainsi retenu, sous forme de couche insoluble constitue un obstacle à l'absorption ultérieure du plomb. Ce fait explique parfaitement l'apparition plus tardive des symptômes graves, tels que l'hématurie, et la survie plus grande, constatée après injection hypodermique. Cette couche de composé albumineux insoluble, persiste longtemps et à l'autopsie on la retrouve comme une fine nappe blanchâtre, donnant toutes les réactions des sels de plomb.

3. — Toxicité de $Pb(C_2H_3O_2)_2$ chez le chien.

A/ *Voie stomacale.* — Ici, comme chez le lapin, nous nous sommes servi d'une sonde, de préférence en soie gommée, pour faire pénétrer le sel *per os*. L'animal était, au préalable, insensibilisé par une injection hypodermique de 0,01 gr. par kgr. de chlorhydrate de morphine. La solution employée était de 40 %, comme chez le lapin. Nous avons soin de la diluer au moment de l'administration, de manière à ce que dans toutes les expériences, la quantité de liquide soit de 40 à 60 c.c.

Ces expériences sont consignées dans le tableau suivant :

TABLEAU VI.

Voie stomacale. — Chiens morphinisés.

N°	Poids en grammes.	Quantité totale administrée		Quantité par kilogram. ou gr.	Résultat — Survie + Mort	Durée de survie.	OBSERVATIONS.
		en gr.	en ccm. (sol. 40 %).				
1	5450	0.38	0.95	0.07	—	6 j.	Diarrhée le premier jour. Légers tremblements dans les membres postérieurs. Cessé d'observer le 2 ^e jour, pesait 4850 gr.
2	6000	0.48	1.2	0.08	+		Contract. fibrill. dans les muscles des cuisses après 15'. Après 6 heures tremblements généralisés, puis somnolence. Inappétence. Mort. Pèse 4770 gr.
3	5220	0.522	1.3	0.1	—		Somnolence. Inappétence passagère. Diarrhée peu prolongée. 3 ^e jour, pesait 3940 gr.
4	5320	0.532	1.33	0.1	—		Diarrhée et tremblements les premiers jours. Cessé l'observation le 2 ^e jour, pesait 4530 gr.
5	6500	1.3	3.25	0.2	—		Inappétence, somnolence pendant 3 jours. Albuminurie légère persistant jusqu'au 3 ^e jour. Poids 5500 gr. Cessé l'observation.
6	5220	1.556	3.9	0.3	+	11 j. 15 h.	Pouls irrégulier et faible aux 5 premiers jours. Selles sanguinolentes le 4 ^e jour. Albuminurie. Pesait mort 3400 gr.
7	5250	2.625	6.57	0.5	+	9 j. 17 h.	Contracture passagère des muscles, fléch. des cuisses dès la 2 ^e h., puis tremblements dans ces muscles le 1 ^r jour, puis comme précédemment faiblesse des membres postér. surtout.

8	5100	3.825	9.5	0.75	+	35 j.	Pouls, après une heure, fortement ralenti : 12 en 15'. Faiblesse des membres postér. surtout, paralysés complètement le 30 ^e jour. Anémie, fort amaigrissement. P. 3107 gr.
9	5800	4.64	11.6	0.8	+	28 j. 23 h.	Contractions brusques des membres postérieurs 40' après l'administration ; la respiration se fait par mouvements brusques ; 2 ^e jour faiblesse, 28 ^e jour pouls faible, ralenti avant la mort. Albuminurie. Poids 3120 gr.
10	5900	5.9	11.75	1.00	+	28 j.	Pas de tremblements. Phénomènes de dépression. Somnolence, inappétence, albuminurie. Mort le 28 ^e jour. Poids 2370 gr.
11	3750	5.625	14.06	1.5	+	6 j. 6-14 h.	Tremblements et secousses suivis de collapsus et grande faiblesse. Congestion des envel. cérébrales.
12	8000	16	40.0	2.00	+	3 j. 9 h.	Soif, constipation et tremblements à peine perceptibles.
13	5800	17.4	43.5	3.00	+	9 j.	Vomit 65' après l'administration du plomb. Après 3 heures tremblements dans les membres postérieurs. Faiblesse, inappétence, hématurie. Poids 4120 gr.
14	4220	12.66	31.65	3.00	+	2 j. 4-12 h.	A 3 heures. A vomi pendant la première nuit matières blanches à membranes et glaires mêlées de sang. Hématurie. Tremblements dans les membres postérieurs. Poids 3660 gr.
15	5000	25	62.5	5.00	+	6 à 14 h.	Vomit 1 h. 15' après l'administration du plomb. Autopsie : forte congestion du foie, reins, intestins et estomac. Congestion et hépatisation (1 foyer) poumon gauche.

La dose minima qui occasionne la mort d'une façon certaine est de 0,3 gr. par kgr. (n° 6, mort en 11 jours 15 heures). Un des animaux du tableau VI, a succombé à une dose bien inférieure, soit 0,08 gr. Cette mort, tout à fait exceptionnelle, doit sans doute être attribuée, à l'absence d'évacuations alvines entraînant une partie du poison. C'est probablement grâce à ce moyen de défense qu'ont pu survivre les 3 animaux des expériences suivantes, quoique les doses administrées fussent bien supérieures (0,1 et 0,2 gr. par kgr.). Aucun de nos animaux n'a survécu à une dose supérieure à 0,3 gr. Les durées de survie ont été très irrégulières et variant de 9 à 35 jours. L'intoxication ne devient véritablement aigüe qu'à partir de 1,5 gr. par kgr. et évolue au bout de 6 jours environ; enfin pour produire une intoxication suraigüe, mortelle en quelques heures, il est nécessaire de donner au chien 5 gr. par kgr. (n° 15).

La durée de survie plus longue, malgré la force de la dose, trouve en partie son explication, dans le fait de l'expulsion du poison par vomissements. La morphine est, en effet, impuissante à empêcher ce réflexe une fois que la quantité ingérée atteint 2 à 3 gr. par kgr.

Les animaux indiqués comme ayant survécu, n'ont plus été observés après 30 à 35 jours; leur état général paraissait satisfaisant, bien que leur poids n'ait pas subi de notable augmentation.

B/ *Voie intraveineuse.*

TABLEAU VII.
Voie intraveineuse chez le chien.

N°	Poids en grammes.	Quantité totale injectée.		Quantité par kilogr. d'animal.		Résultat — Survie + Survie	Durée de survie.	OBSERVATIONS.
		en gr.	en ccm.	en gr.	en ccm.			
1	4700	0.024	2.4	0.005	0.51	—		Rien d'anormal.
2	4950	0.039	1	0.0079	0.223	—		Légère intoxication : inappétence 5 jours; urines du 3 ^e jour albumi- neuses.
3	5800	0.053	5.3	0.009	0.913	+	11 j. 6-14 h.	Poids mort 4,500 gr. Inappétence. Somnolence : faiblesse, ictère grave. Décoloration du foie et congestion rénale (autopsie).
4	3870	0.0387	3.87	0.01	1.0	+	9 j.	Mêmes phénomènes, pas d'ictère. Hépatisation et congestion pulmo- naire. Décoloration du foie par endroits.
5	6100	0.122	12.2	0.02	2.0	+	7 j. 9-16 h.	Ralentissement du pouls. Diarrhée. Selles sanguinolentes le 1 ^r et 5 ^e jour. Albuminurie. Congestion rénale et intestinale à l'autopsie.
6	6040	0.18	18	0.03	3.0	+	42 h.	Morphinisé (0,005 p. kgr.). Congestion pulmonaire, hépat. et rénale.
7	4330	0.1365	3.5	0.0315	0.808	+	4 j. 3-11 h.	Diarrhée le 1 ^r jour. Hématurie 2 ^e jour. Selles sanguines les 2 der- niers jours. Autopsie : congestion pulmon. rénale, décolor. du foie. P. 3780.
8	7150	0.357	21	0.05	2.94	+	11-17 h.	Morphinisé. Diarrhée selles sanguinolentes 4 ^e heure. Autopsie : hémorragie sous la muq. et sous le revêtement péritonéal de l'intestin. Congestion pulmonaire rénale. Urine contient du sang. Foie décoloré.
9	3450	0.345	11.5	0.10	3.33	+	3-12 h.	Diarrhée. Respiration ralentie. Autopsie : Congestion des poumons et des reins. Hémorragie dans le bassin, foie et intestin.
10	3500	0.6	20	0.171	5.7	+	4 h. 45'	Contractions fibrillaires dans les pattes ant., albuminurie. Le pouls se ralentit et s'affaiblit. Autopsie : hémorragie intrapéritonéale.

Concentration des solutions : Exp. 1, 3, 4, 5, 6 : Sol. 1 %.
 » 2 et 7 » 3.9 %.
 » 8 » 1.7 %.
 » 9 et 10 » 3.0 %.

Les injections furent pratiquées dans la veine saphène, au moyen de solutions variant de 1 à 3,9‰. Comme l'indique le tableau suivant(VII), la dose mortelle par cette voie est de 0,009 gr. par kgr., emportant le chien au bout de 11 à 12 jours. L'animal en expérience, qui a reçu cette dose, a présenté des symptômes d'ictère très grave, phénomène rarement observé dans les autres expériences. On remarque par ce tableau, que la gradation décroissante de la durée de survie est assez en rapport avec l'augmentation des doses, contrairement à ce qui se présente chez le lapin (tableaux III et IV). La survie décroît de 11 jours à 17 heures, les doses injectées augmentant de 0,009 gr. à 0,05 gr. par kgr. L'intoxication est donc toujours aigüe.

Enfin la quantité relativement minime de 0,17 gr. par kgr. détermine une intoxication suraigüe de 4 à 5 heures.

c/ Voie hypodermique.

TABLEAU VIII.

Voie hypodermique chez le chien.

N°	Poids en grammes.	Quantité totale injectée		Quantité par kilogr. d'animal.		Résultat — survie + Mort	Durée de la survie.	OBSERVATIONS.
		en gr.	en ccm.	en gr.	en ccm.			
1	3950	0.237	23.7	0.06	6.00	—		Rien d'anormal ; légère ulcération et infection locale ; 22 ^e jour pesait 3770 gr.
2	5820	0.4556	11.5	0.08	1.97	+	6 j.	Gastroentérite et congestion rénale. Pas d'abcès à l'endroit injecté.
3	4850	0.485	48.5	0.1	10.00	+	28 j.	Congestion pulmonaire. Raideur dans les membres postérieurs.
4	3700	0.74	19	0.2	5.13	+	23 j.	Les premiers jours se comporte bien, abcès volumineux, succombe à l'ulcération ; poids 2520 gr.
5	4450	1.56	75	0.35	17.5	+	8 j. 7-15 h	Raideur des membres postérieurs, inappétence, ulcérations locales. Autopsie : congestion des poumons et des reins.
6	2900	1.45	37	0.5	12.7	+	4 j. 12-18 h.	Contractions fibrillaires 4 h. après l'injection ; dans les pattes antérieures, pouls régulier les deux derniers jours ; raideur et faiblesse des muscles post. Autopsie : congestion pulmonaire et rénale. Décoloration du foie. Poids 2740 gr.
7	4550	4.55	24	1	5.25	+	8 j.	Veille de la mort : convulsions généralisées. Les mouv. se font par secousses, après excitation. Abcès volumineux à l'endroit injecté. Paralyse d'une patte postérieure. Poids 3720 gr.
8	5500	8.25	68	1.5	12.36	+	26-28 h.	Ralentissement léger du pouls ; tremblements après 4 heures. Diarrhée 6 h. et 10 h. après l'injection. Convulsions général. pendant 20 minutes, puis « ivresse ». Autopsie : décoloration du foie ; congestion forte des enveloppes du cerveau, des reins et de l'intestin grêle.
9	6500	13	124	2	19.0	+	29 h. 45'	Vomissements, diarrhée, Trismus. A la mort, extension des quatre membres et raideur ; congestion des organes internes.
10	6500	26	260	4	40.0	+	7-17 h.	Douleurs (cris), vomissements, diarrhée les 3 premières heures, puis coma, dyspnée, tremblements de la patte postérieure gauche.

D'après le tableau VIII, qui résume nos expériences par voie hypodermique chez le chien, on voit que cet animal succombe à partir de 0,08 gr. par kgr., dose limite, qui a tué le sujet en expérience au bout de 6 jours; pour quelques doses supérieures, de 0,1 à 0,35 gr., la survie a été plus longue et a varié de 8 à 28 jours.

A partir de 0,5 à 1 gr. les animaux succombent au bout de 4 à 2 à 8 jours; enfin sous l'action de 1,5 à 5 gr., ils ne résistent que 15 à 29 heures. Sauf pour ces fortes quantités, il y a donc par voie hypodermique, comme *per os*, des intoxications chroniques à côté d'empoisonnements aigus, tout comme chez le lapin.

Résumons maintenant, dans un tableau synoptique (tableau IX), la toxicité du Pb(C₂H₃O₂)₂ et d'après celle-ci, du PbO, chez les diverses espèces animales mises en expérience, et par les diverses voies d'injection.

TABLEAU IX.

Toxicité comparée de l'acétate de plomb et de PbO (doses en gr. p. kgr.).

	VOIE STOMACALE.		VOIE INTRAVEINEUSE.		VOIE HYPODERMIQUE.	
	Pb(C ₂ H ₃ O ₂) ₂	PbO	Pb(C ₂ H ₃ O ₂) ₂	PbO	Pb(C ₂ H ₃ O ₂) ₂	PbO
Grenouille . . .	—	—	—	—	1.6	1.09
Lapin . . .	0.3	0.205	0.05	0.03	0.3	0.205
Chien . . .	0.3	0.205	0.009	0.0062	0.08	0.065

La dose mortelle d'acétate neutre de plomb, étant par la voie hypodermique de 1,6 gr. chez la grenouille, alors que chez le lapin elle n'est que de 0,3 et chez le chien de 0,08 gr. seulement, la toxicité relative de ce sel augmente, donc notablement de la grenouille au lapin et de celui-ci au chien.

L'effet toxique le plus rapide et le plus intense se manifeste naturellement après injection intraveineuse; ici aussi, le lapin est bien plus résistant que le chien, et ne succombe qu'à une dose plus de 5 fois plus forte que le chien (0,009 gr. par kg. chez celui-ci et 0,05 chez le lapin). L'organisme du chien est donc manifestement plus influencé par le plomb.

Cependant après administration *per os*, la dose mortelle est sensiblement la même chez les deux animaux. Cette contradiction apparente, avec ce qui précède, est facilement expliquée par le fait que chez le chien, les réflexes défensifs (diarrhée, vomissements) interviennent efficacement pour évacuer une partie du plomb. Le lapin au contraire, ne dispose pour toute

défense contre le poison porté dans son estomac, que de l'augmentation de la défécation, qui ne survient que lentement et ne peut, vu la longueur et la réplétion si abondante du tube digestif, n'avoir qu'une influence minime sur l'évacuation du poison.

Il en résulte que malgré l'insensibilité plus grande de son organisme vis à vis du plomb, il succombe à une dose égale parce que sans doute il l'absorbe plus complètement. A l'appui de cette affirmation, vient d'ailleurs la comparaison de la toxicité par des voies différentes, chez un même animal.

Chez le lapin en effet, l'expulsion par la voie intestinale étant presque nulle, l'absorption doit être la même que par voie sous-cutanée : aussi les doses mortelles sont elles égales par les deux voies 0,3 gr. par kgr. Chez le chien au contraire, tandis que presque tout est absorbé par voie hypodermique, une bonne partie du sel donné *per os* est évacué ; aussi la dose à administrer par cette voie est elle de 0,3 gr. près de 4 fois plus élevée que par voie sous-cutanée (0,08 gr.).

Chapitre II.

A. — Troubles fonctionnels généraux déterminés par le plomb.

A/ *Grenouille*. — Chez la grenouille, l'intoxication saturnine se traduit généralement par une accélération passagère de la respiration buccale, parfois aussi des contractions du cœur, et une vivacité plus grande dans la motilité.

Cette période d'excitation qui n'est souvent que très peu apparente, est suivie de ralentissement et d'arrêt des mouvements respiratoires et des battements du cœur. Ces troubles cardiaques, ne sont nullement influencés par l'atropine.

Du côté de la motilité, il se produit des troubles passagers après des doses de 0,8 mgr. par gr. environ ; la paralysie complète n'est occasionnée que par des doses supérieures comme 1,5 mgr. par gr. ; pour qu'elle se produise rapidement, en moins de 1/2 à 2 heures, il faut injecter 2,5 mg. et plus.

Après ces fortes doses, l'animal ne cesse de réagir aux excitations faradiques les plus fortes, que lorsque le cœur s'est arrêté. La suppression de la sensibilité cutanée est plus tardive que l'arrêt du cœur.

Nous avons constaté que plus la parésie progresse, plus aussi augmente la durée du mouvement réflexe, c'est à dire, la période totale depuis l'excitation périphérique, jusqu'à la contraction du membre. D'autre part, après paralysie complète et abolition de toute sensibilité périphérique, le nerf et le muscle gastronomien, sont encore parfaitement

excitables, au même degré que le nerf et le muscle de la grenouille témoin.

Ces constatations nous font admettre l'action prépondérante du plomb sur les centres nerveux. Contrairement aux observations de plusieurs auteurs, nous n'avons pas trouvé chez la grenouille une action du plomb sur le système nerveux périphérique.

B/ *Lapin*. — Chez le lapin, le plomb détermine les troubles suivants, qui ne sont très saillants qu'à partir des doses 0,10 gr. et plus par kgr. par voie intraveineuse, et de 0,2 à 0,3 gr. *per os* ou par voie sous-cutanée.

L'inappétence, non complète toutefois, la constipation ou la diminution de la défécation, souvent après augmentation passagère. Celle-ci doit son explication à la péristaltique intense que détermine le plomb, même en injection intraveineuse ou hypodermique, comme nous avons pu le voir dans des expériences au cours desquelles nous avons pratiqué la laparotomie. Les selles sont au début colorées en noir, en cas d'administration *per os*, soit par la présence du sulfure de plomb, soit par la matière colorante du sang, par suite d'hémorragies stomacales.

La sécrétion urinaire est souvent augmentée au début, soit à cause de la nature acétique du sel de plomb, soit par irritation rénale ou encore à cause de la vaso-dilatation générale des organes internes. Cette augmentation coïncide, le plus souvent avec l'hématurie, un des troubles les plus constants du saturnisme. Bientôt survient l'oligurie qui se maintient jusqu'à la mort.

Du côté de la respiration, on voit survenir le ralentissement d'emblée; la fréquence peut tomber dans les cas graves, à 30 mouvements respiratoires par minute.

L'action du plomb porte aussi d'une manière marquée sur l'appareil circulatoire. Comme on le verra plus loin, l'altération du sang, l'anémie saturnine, sont précoces chez le lapin et se traduisent par la pâleur des conjonctives, des gencives, et par le rétrécissement des vaisseaux de l'oreille. Une des causes fréquentes de la mort, est l'anémie aiguë déterminée par d'abondantes hémorragies internes : ce phénomène n'est pas rare après injection intraveineuse. La paroi vasculaire semble donc être atteinte spécialement par le plomb; cependant, à aucun moment de l'intoxication, nous n'avons pu y constater la paralysie complète, signalée par divers auteurs; du moins en ce qui concerne les vaisseaux auriculaires, qui, pendant toute l'intoxication, réagissent, quoique faiblement, aux excitations mécaniques.

Dans le domaine de la motilité, il ne paraît pas y avoir d'excitation apparente; il n'y a pas non plus de paralysie nettement localisée, sauf dans un cas (n^o 17, tableau V) où il y eut paralysie des membres inférieurs.

A mesure que progresse l'intoxication, le lapin perd graduellement l'équilibre, et la faculté de se mouvoir et finalement entre dans une période de coma agonique durant plusieurs heures. Pendant cette période finale, la sensibilité est conservée jusqu'à la mort, le réflexe palpébral diminue, tandis que la pupille continue à réagir normalement jusqu'à la mort.

c/ *Chien.* — Chez le chien le tableau symptomatique se résume surtout par des phénomènes d'ordre gastro-intestinal et neuro-musculaire, quelle que soit la voie d'intoxication.

Le chien met en jeu les réflexes défensifs dont dispose son organisme très excitable par le plomb : vomissements, survenant malgré la morphinisation par les fortes doses données *per os*, et expulsion de matières glaireuses, bilieuses ou sanguinolentes, diarrhée précoce souvent durable pendant deux ou trois jours, parfois sanguinolente. Plus tard survient la constipation, qui est particulièrement opiniâtre.

Les troubles urinaires sont moins constants que chez le lapin, et moins prononcés; ils se caractérisent par l'hématurie et l'albuminurie. Dans deux cas il y eut une forte réaction de GMÉLIN, coexistant avec un état d'ictère grave. L'appareil circulatoire paraît également moins influencé que chez le lapin; nous constatons l'affaiblissement graduel du pouls, qui se ralentit et se régularise de plus en plus. Quant à l'anémie, elle est moins apparente que chez le lapin.

Les symptômes les plus intéressants sont les troubles de la motilité. Au début de l'intoxication, il se produit chez le chien des tremblements choréiformes, intermittents, ayant surtout leur siège dans les membres inférieurs. Ces tremblements sont tantôt à peine visibles et ne se traduisent que par des frémissements musculaires seulement appréciables au palper; tantôt ils augmentent et deviennent de véritables secousses convulsives. Celles-ci peuvent apparaître d'emblée une ou deux heures après l'injection du sel de plomb; leur durée atteint généralement 10 à 15 minutes. A cette période d'excitation, caractérisant le début de l'intoxication, succède une faiblesse générale, surtout marquée dans les membres inférieurs; puis l'animal tombe dans un long collapsus, durant parfois 24 heures, qui termine l'intoxication. Contrairement à ce qui existe chez le lapin, le chien présente pendant cette période de la paralysie du sphincter de l'anus et de la vessie.

Parfois aussi, il y a paralysie partielle ou totale des membres postérieurs. Tous ces symptômes apparaissent très irrégulièrement et sans rapport constant avec la dose administrée.

B. — Évolution de l'intoxication saturnine aigüe.

Les symptômes que nous venons d'énumérer, sauf peut-être l'excitation nerveuse observée chez le chien, ne sont pas à proprement parler les caractères d'une intoxication aigüe; pour qu'ils se développent, il faut en général des jours, même pour de très fortes doses. L'empoisonnement est donc en réalité subaigu. Le plomb même après injection intraveineuse ne détermine pas non plus de ces intoxications foudroyantes, comme en provoquent d'autres métaux lourds tels que le mercure et le cuivre. D'autre part, il n'est pas rare d'observer, la transformation d'une intoxication grave par de hautes doses, en un état chronique mortel à longue échéance, aussi bien chez le chien que chez le lapin.

Quelques-uns de ces animaux ayant reçu de fortes doses (1 ou 2 gr. per kgr. *per os* ou par voie hypodermique) déclinent rapidement pendant quelques jours, puis après être restés dans un état stationnaire, tendent à se relever sans cependant atteindre la normale. Le poids subit des alternatives d'augmentation et de chute, et finalement après des semaines et même des mois, ils succombent brusquement.

Une dose massive de sel de plomb peut donc donner lieu à un empoisonnement de longue durée, en tout semblable aux empoisonnements chroniques, par doses répétées. Ce fait est évidemment exceptionnel, car la majorité de nos animaux ont répondu à l'injection du sel de plomb, par une intoxication d'assez courte durée.

C. — Altérations anatomiques provoquées par le saturnisme aigu.

Résumons brièvement les lésions anatomiques, constatées aux autopsies chez le lapin et le chien :

Au point de vue macroscopique, un caractère essentiel les domine toutes : c'est la congestion des organes internes, atteignant surtout les poumons, qui subissent parfois l'hépatisation en foyers — surtout chez le lapin — le foie, dont la consistance diminue fortement, les reins, spécialement atteints dans leur couche corticale, et enfin les parois intestinales, qui sont chez le chien, atteintes de lésions constantes et nettes. Chez cet animal, il se produit en effet, *quelle que soit la voie d'intoxication*, des plaques hémorragiques, saillantes et suintantes de sérosité sanguinolente; elles peuvent n'intéresser que la muqueuse ou encore s'étendre en profondeur dans la paroi musculaire de l'intestin.

Comme autres lésions communes aux deux espèces animales, signalons encore l'érosion de la muqueuse stomacale spécialement au niveau de la région pylorique, après administration *per os*. Cette érosion donne lieu aux hémorragies gastriques, qui sont en partie la cause de la coloration noire des selles.

L'organisme du lapin, se comporte à certains points de vue, d'une manière différente de celui du chien. Ainsi chez cet animal, les vaisseaux sont plus altérables dans leurs parois, et on observe souvent des hémorragies intrapéritonéales, intrapleurales ou encore des nappes hémorragiques sous-cutanées. Ces troubles s'observent fréquemment après injection intraveineuse. Plus fréquente aussi chez cet animal, est la décoloration du foie, qui peut être très accentuée et se produire même totale au bout de deux jours.

Chez le lapin, nous avons examiné un certain nombre d'organes au point de vue *microscopique*. La plupart ont été colorés à la safranine et à l'acide picrique, après fixation à la liqueur de Flemming. Tous les organes internes, montraient nettement une forte congestion; quelques uns étaient en outre atteints de dégénérescence graisseuse, spécialement le myocarde, le foie et les reins.

Dans la *fibres myocardique* on observe de fines granulations graisseuses, siégeant au partour du noyau. Elles n'apparaissent qu'après 2 à 4 jours d'intoxication.

Dans le *foie* la dégénérescence est surtout marquée dans la partie centrale des lobules hépatiques; les gouttelettes graisseuses se déposent plus ou moins radiairement autour de la veine centrale et diminuent en nombre et en épaisseur à mesure qu'on s'approche de la périphérie du lobule. Il existe aussi de ces gouttelettes au pourtour de quelques vaisseaux interlobulaires.

Les *reins* subissent également de rapides altérations: déjà après 1 ou 2 jours, les granulations graisseuses sont nombreuses et volumineuses au niveau du sommet des papilles, et siègent dans le tissu conjonctif entre les canaux de Henle. Dans la région des canalicules contournés, s'observent les signes de néphrite aigüe; les cellules épithéliales sont gonflées et parsemées de fines granulations graisseuses. Les capillaires des glomérules de Malpighi et les réseaux vasculaires environnants sont fortement distendus par le sang. On trouve aussi dans cette zone des épanchements sanguins, envahissant le parenchyme rénal.

Très caractéristiques et précoces, sont aussi les altérations que subissent les globules rouges du sang, dont nous avons déjà parlé plus haut, et que nous avons bien mises en évidence par la coloration au bleu de Unna. On y voit apparaître, dès le début de l'intoxication, de fines granulations basophiles occupant de préférence la périphérie du globule; ces granulations grossissent tout en diminuant en nombre et gagnent toute l'épaisseur de l'hématie. Après quelques jours on voit aussi dans le sang de nombreux globules rouges nucléés.

A côté des granulations basophiles, il existe aussi de petites vacuoles d'abord nombreuses et très réfringentes qui bientôt se fusionnent et

finissent par creuser le globule en lacunes. Toutes ces altérations sanguines ont été bien étudiées chez le cobaye et chez l'homme par SABRAZÈS, BOURRET et LÉGER (1); nous n'y insistons pas d'avantage ici.

D. — Modifications urinaires au cours de l'intoxication chez le lapin.

Pour étudier l'influence du plomb sur la nutrition intime — pour autant qu'on peut en juger, par l'analyse de la sécrétion urinaire — nous avons soumis nos animaux aux conditions d'expérimentation et de régime les plus favorables dans ce but. Ce sont celles que l'observation de plusieurs années ont fait adopter au professeur HEYMANS (2).

Après avoir pris la densité de l'urine, nous avons procédé chaque jour au dosage de l'urée, des phosphates et de NaCl. L'urée fut dosée par l'hypobromite; le chiffre d'azote dégagé étant multiplié par le facteur constant 0,002515, suivant les indications de SPEHL (3).

Les phosphates, furent analysés par le nitrate d'urane, avec comme indicateur, la teinture de cochenille, (4) et les chlorures par la méthode de MOHR (5).

Pour décèler dans l'urine la présence de globules rouges, nous la soumettions à la centrifugation et à l'examen consécutif du sédiment au microscope. Il a aussi été fait usage de l'essence de thérébentine combinée à la teinture de gaïac, de même qu'à la réaction des cristaux d'hémine pour décèler la matière colorante du sang.

Une douzaine d'animaux ont été soumis ainsi à l'analyse, après intoxication par des voies diverses. Nous nous contentons d'en donner ci-après une des plus typiques à titre d'exemple.

(1) SABRAZÈS, BOURRET et LÉGER : Journal de physiol. et de pathol. expériment. 1900. p. 942.

(2) J. F. HEYMANS : *Études sur le curare et le manganèse*. Soc. scient. de Bruxelles. Annales 1886, p. 254.

(3) SPEHL : *Précis d'exploration clinique et de diagnostic médical*, 1888, p. 92.

(4) C. NEUBAUER u. VOGEL : *Anleitung zur qual. und quant. analyse des Harns*, 1891, S. 31.

(5) Id. id. 436.

TABEAU X.

Jours d'observations	Poids (gr.).	Fèces en gr.	Urine.	Densité.	Coloration.	Urée en grammes		P ₂ O ₅ en gr.		NaCl en gr.		Albumine.	OBSERVATIONS.
						‰	par jour.	‰	par jour.	‰	par jour.		
1	2595	30	112	1919	jaune	13.319	1.492	1.3	0.156	4.4	0.493	—	
2	2618	23	112	1021	"	16.334	1.829	1.53	0.171	2.7	0.292	—	
3	2620	21	122	1025	"	18.748	3.287	2.1	0.256	3.5	0.427	—	
4	2600	30	70	1028	"	23.731	1.650	2.4	0.168	5	0.350	—	
Total :	104	416				8.258		0.751		1.562			Administré per os 1 gr. p. kgr. 2,6 gr. en tout + 50 c.c. H ₂ O.
Moyenne :	26	104				2.129		0.187		0.39			
I.	2563	18	63	1028	rouge noir	22.617	1.428	2.58	0.162	3.5	0.22		Hématurie.
II.	2540	13	76	1030	"	27.758	2.110	2.62	0.210	3.7	0.282		Id.
III.	2460	0	54	1039	"	52.773	2.849	2.44	0.132	4	0.218		Gmêlin.
IV.	2350	0	0										
V.	2230	11	86	1019	brun	50.762	4.365	2.82	0.243	3.7	0.318		Id. trouvé mort à 8 h. (soir).
Total :	42	279				10.852		0.737		1.038			
Moyenne :	8	56				2.170		0.151		0.205			

Période d'observation : Animal vigoureux soumis au régime durant 20 jours : les 4 derniers, le poids reste compris entre 2595 et 2620 gr. Les moyennes d'élimination pendant cette période, sont pour les fèces : 26 gr.; l'urine : 104 cc.; urée : 2,129 gr.; P_2O_5 : 0,187 gr.; NaCl : 0,39 gr.

Période d'intoxication : L'animal reçoit *per os* 1 gr. par kgr., soit 2,6 gr. en tout + 50 cc. d'eau, le 1-3-06 à 9 heures.

Depuis le 1^{er} jour, il y a diminution de l'élimination des fèces et la diurèse; les deux premiers jours il y a hématurie, puis l'urine conserve les réactions de la matière colorante du sang (thérébentine et gaïac), jusqu'à la fin de l'expérience; l'acide nitrique et la chaleur donnant un abondant précipité albumineux, brunâtre. La réaction de Gmélín apparaît le 3^e jour et persiste jusqu'à la fin de l'expérience.

Analyse : Depuis le jour I, la densité, de même que la teneur en urée et en phosphates, augmente progressivement. La teneur en NaCl ne change pas sensiblement, par rapport à la période d'observation.

L'excrétion totale par jour, de l'urée, après avoir diminué le premier jour (1,428 gr.), augmente et atteint 4,365 gr. le dernier jour de l'intoxication (jour V). L'élimination de P_2O_5 suit le même marche et oscille entre 0,162 et 0,242 gr. par jour.

L'excrétion de NaCl diminue par rapport à la période d'observation.

L'animal succombe après 5 jours d'intoxication.

Perte en poids : 14,2 %.

Moyennes d'élimination par jour : urines : 56 gr.; urée : 2,170; P_2O_5 : 0,151 gr. NaCl, 0,205 gr.

Soit par rapport à la période d'observation : Diminution de 48 gr. urines par jour.

Augmentation de 0,041 gr. par jour.

Diminution de 0,036 gr. P_2O_5 et 0,185 gr. NaCl par jour.

De l'ensemble des 12 expériences, dont nous venons de citer une des principales, nous pouvons conclure aux observations suivantes :

A la suite d'administration de doses mortelles soit uniques, soit répétées, on voit survenir la chute graduelle du poids, l'anorexie s'installant dès le début de l'intoxication. Une intoxication mortelle en 24 heures fait perdre au lapin environ 6 % de son poids. Si l'intoxication dure de 3 à 5 jours, la perte en poids est de 14 à 16 %. Enfin, après une intoxication par doses répétées d'une durée de 15 à 20 jours, cette perte peut atteindre 29 à 35 %.

La défécation et la quantité d'urine, qui peuvent être augmentées d'abord, diminuent ensuite dans une forte proportion. Cette diurèse plus abondante au début, de même que l'hématurie qui l'accompagne, sont plus constantes après administration du plomb par les voies intra-veineuse et stomacale.

La densité urinaire augmente dès le début et s'accroît généralement à mesure que progresse l'empoisonnement. La teneur de l'urine en urée et en phosphate augmente d'une façon générale dans une forte proportion et peut atteindre quatre à cinq fois la concentration normale.

L'élimination quotidienne de l'urée est toujours augmentée. L'augmentation qui commence dès le début, s'accroît à mesure que progresse

l'intoxication et peut atteindre le double de la moyenne antérieure à l'expérience.

L'élimination du phosphore subit généralement les mêmes modifications quoique à un degré moindre; d'autre part, l'excrétion des chlorures diminue d'une façon constante. La diminution peut atteindre les $\frac{2}{3}$ de la moyenne normale; elle est généralement moins accentuée vers la fin de l'intoxication. Quant à la teneur de l'urine en chlorures, elle peut être tantôt augmentée, tantôt diminuée.

L'hématurie qui existe le plus souvent au début de l'intoxication est plus tardive et moins constante, après injection hypodermique et toujours suivie d'albuminurie. La réaction de Gmelin n'a été constatée que par exception et dans ce cas, ce fut toujours dans les derniers moments de l'intoxication.

L'urine reste alcaline jusqu'à la mort; en général, elle laisse aussi un dépôt assez abondant, composé en grande partie de carbonates alcalino-terreux.

Ces remarques s'appliquent à tous les animaux dont nous avons analysé les urines, quelle que soit la voie d'administration de l'acétate de plomb.

Peut-on conclure de ces observations à une action propre du plomb sur la nutrition intime? C'est là une question que seul le bilan complet et exact des ingesta et egesta permettrait de trancher définitivement. Toutefois, d'après nos analyses, nous pouvons admettre que cette action, si elle existe, ne doit pas être très marquée: les chiffres que nous avons trouvés, s'écartent trop peu de la normale pour permettre de l'affirmer. Reste à voir si ces résultats sont dus à l'action du plomb ou à celle d'un modificateur important de la nutrition, l'inanition. En effet, celle-ci étant la conséquence de l'intoxication générale, voire même de l'action locale du sel de plomb sur l'estomac après administration *per os*, une part des modifications observées, lui est évidemment due. Quelle est cette part? L'inanition intervient-elle seule ou est-elle combinée ou contrariée par l'action du plomb? Pour résoudre ces questions, il faut comparer nos analyses, aux expériences sur l'inanition faites dans des conditions analogues. Cette étude de l'inanition chez le lapin, a été élaborée d'une façon remarquable par le Prof^r HEYMANS (1). Si nous mettons en parallèle, des expériences d'une durée déterminée, par exemple de 5 à 6 jours, nous voyons que le lapin, soumis à l'inanition, perd, au bout de ce temps 21 à 26 0/0 de son poids et subit pendant cette période une augmentation de l'urée et du P_2O_5 , tandis que les chlorures diminuent en règle générale.

(1) J.-F. HEYMANS : *Etude sur l'inanition chez le lapin*. Arch. de pharmac. et de thérapie. Vol. II, 1896, p. 315.

Dans un certain nombre d'expériences sur l'inanition, les chlorures ont augmenté pendant les 3 premiers jours. D'après nos expériences, le lapin atteint par une intoxication mortelle en 5 à 6 jours, ne perd en général que 14 à 16 % de son poids, soit 6 à 8 % de moins que l'animal soumis à l'inanition. D'autre part, le phosphore et l'urée qui suivent le plus souvent la même courbe, n'augmentent pas en aussi forte proportion que dans les expériences de HEYMANS. Enfin, chez nos animaux il y a toujours *diminution des chlorures*, même souvent en plus forte proportion que dans l'inanition.

De cette comparaison, nous pouvons conclure que la nutrition n'est très probablement pas influencée *directement* par le plomb. En effet, nos résultats d'analyses peuvent s'expliquer par la seule influence de l'inanition, du moins en ce qui concerne l'urée et le phosphore. Si ceux-ci sont moins augmentés, que dans les expériences sur l'inanition, ce n'est pas, croyons-nous, à cause d'une action contraire qui serait exercée jusqu'à un certain point par le plomb, mais simplement parce que l'inanition n'est qu'incomplète chez nos animaux, l'anorexie n'étant pas totale.

Quant à la rétention plus constante ou plus grande des chlorures, elle doit probablement être attribuée à la néphrite aigüe que provoque le saturnisme, et qui, on le sait, est une cause d'hypochlorurie. Ce n'est donc là qu'une action indirecte du plomb.

Chapitre III.

Essais de désintoxication par le sulfate sodique.

Pour la recherche d'un antidote de l'acétate de plomb, notre choix s'est fixé sur le sulfate de soude parce que son action précipitante est, après celle des sulfures alcalins, la plus complète. On ne pouvait songer à se servir des sulfures à cause de leur toxicité élevée qui eût plutôt contribué à accélérer l'intoxication.

Quant aux autres sels alcalins précipitants, IK , NaCl , Na_2CO_3 , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, les expériences faites par nous sur la grenouille ont démontré leur inefficacité antidotique.

D'autre part, en admettant même que le sulfate sodique parvienne à précipiter totalement le plomb, *in vivo*, on peut *a priori*, en se basant sur certaines données bibliographiques, mettre en doute, sa valeur antidotique. En effet il a été démontré par OGIER (1) que les liquides organiques sont doués d'un certain pouvoir dissolvant vis à vis de Pb SO_4 . De plus MOREAU (1) a signalé des cas cliniques d'intoxication grave manifestement

(1) OGIER : *Traité de Chimie toxicologique*, 1900. P...

(2) MORDAU : loc. cit.

occasionnés par ce sel. Enfin, comme nous le mentionnons plus haut, LEHMANN et KIONKA ont établi que Pb SO_4 est toxique à fortes doses. La question se posait donc de savoir jusqu'à quel point s'exerce l'efficacité du sel sodique que les traités de toxicologie préconisent en première ligne contre l'empoisonnement saturnin.

La dose mortelle de l'acétate de plomb étant exactement déterminée, nous avons cherché à élucider cette question, chez la grenouille, le lapin et le chien. Nous avons administré le sel sodique par des voies diverses et en quantité suffisante pour la précipitation du plomb.

I. — Chez la grenouille.

D'après l'équation chimique :



324,4 parties de sel plombique sont neutralisées par 142 de sulfate sodique anhydre soit 322 pour le sel cristallisé ($\text{Na}_2\text{SO}_4 + 10 \text{H}_2\text{O}$). La différence entre ces deux quantités n'étant pas grande, nous avons fait des solutions de $\text{Na}_2\text{SO}_4 + 10 \text{H}_2\text{O}$ au même titre que le sel de plomb anhydre. Le volume à injecter devenait donc égal, et en même temps, la quantité de sulfate de soude était plus que suffisante pour parfaire la précipitation.

D'une façon générale, après 12 jours, les animaux n'ont plus été soumis à l'observation, ils avaient d'ailleurs l'apparence d'animaux normaux. Plusieurs séries d'expériences ont été instituées.

1^o Dans une première série, nos grenouilles recevaient les deux sels en injection chacun dans une des pattes postérieures, le sulfate de soude étant donné avant le sel plombique.

Le volume de liquide injecté est le même pour chaque animal : il est de 0.5 c.c. de chacune des solutions. Ces observations se trouvent consignées dans le tableau qui suit.

TABLEAU XI.

**Grenouilles. — Désintoxication par le Na_2SO_4 + 10 aq. donné avant le $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$.
Injections dans chacune des pattes postérieures.**

N° d'expérience.	Poids de l'animal en gr.	Quantité totale de Na_2SO_4 + 10 aq. en mgr.	Intervalle en minutes	Quantité totale de $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$ en mgr.	Quantité par gr. d'animal (2 substances)		Résultat — Survie — Mort	Durée de la survie.
					en mgr.	en c.c.		
1	32	80	3'	80	2.5	0.015	--	
2	29	113	5'	113	3.9	0.017	--	
3	24	96	3'	96	4.0	0.02	--	
4	24	102	5'	102	4.25	0.02	--	
5	28	150	3'	150	5.35	0.017	+	6 jours.
6	30	200	3'	200	6.6	0.216	+	4 à 4 j. 1/2
7	28	200	3'	200	7.19	0.017	+	4 j. 7 h.

Des grenouilles témoins ont reçu des doses diverses de Na_2SO_4 + 10 H_2O jusqu'à 8.5 mgr. par kgr. d'animal, sans que la mort se soit produite.

2° Dans une deuxième série d'expériences, le sulfate de soude est donné non plus en injection hypodermique, mais dans la cavité péritonéale, tandis que l'acétate de plomb seul est injecté dans une des pattes postérieures. Ces expériences se trouvent réunies dans le tableau suivant.

TABLEAU XII.

**Na_2SO_4 + 10 aq. injecté dans la cavité péritonéale.
 $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$ " sous la peau.**

N° d'expérience.	Poids de l'animal en gr.	Na_2SO_4 + 10 aq. Quantité		Intervalle en minutes.	$\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$. Quantité		Volume injecté par gr. en c.c.	Résultat — Survie — Mort.	Durée de la survie.	OBSERVATIONS.
		totale en mgr.	par gr. d'animal en mgr.		totale en mgr.	par gr. mgr.				
1	25	60	2.4	3'	50	2	0.02	--		Injection d'un excès de Na_2SO_4 .
2	35	165	4.72	5'	105	3	0.014	--		Id.
3	30	148	4.90	3'	128	4	0.013	+	8 jours.	Id.
4	35	160	4.6	4'	140	4.34	0.017	+	9 jours.	Id.
5	35	180	5.14	3'	160	4.91	0.013	+	8 jours.	Id.
6	25	150	6.00	3'	150	6.00	0.02	+	6 jours.	Pas d'excès de Na_2SO_4 .
7	31	192	6.00	3'	192	6.00	0.019	+	5 j. 15 h.	Id.
8	30	200	6.6	3'	200	6.6	0.014	+	22 heures.	Id.

3^o Enfin nous mentionnons une troisième série (Tableau XIII) dans laquelle les deux substances sont injectées successivement par deux voies différentes, comme dans le tableau XII, mais cette fois le sulfate de soude est injecté après le Pb ($C_2H_3O_2$)₂.

TABLEAU XIII.

Pb ($C_2H_3O_2$)₂, donné avant le Na₂SO₄ + 10 aq.

N ^o d'expérience.	Poids de l'animal en gr.	Pb ($C_2H_3O_2$) ₂ en inject. hypoderm.			Intervalle en minutes.	Na ₂ SO ₄ + 10 aq. en inject. intrapériton.			Résultat - Survie + Mort.	Durée de survie.	OBSERVATIONS.
		Injecté en tout		Par gr. d'animal en mgr.		Injecté en tout		Par gr. d'animal en mgr.			
		en c.c.	en mgr.			en c.c.	en mgr.				
1	35	0.3	90	2.57	5'	0.3	90	2.57	—		
2	50	0.5	150	3.0	3'	0.6	180	3.60	—		
3	40	0.5	150	3.75	3'	0.6	180	4.5	—		
4	36	0.5	150	4.17	3'	0.5	150	4.17	—		
5	28	0.3	117	4.17	3'	0.8	240	8.55	+	5 j.	
6	33	0.4	156	4.72	3'	0.8	240	7.27	+	30-39 h.	
7	33	0.4	156	4.72	5'	0.8	240	7.27	+	24 h.	
8	30	0.5	150	5	3'	0.6	180	6.00	—		Bonne apparence après 12 jours.
9	30	0.4	156	5.2	3'	0.8	240	8.00	+	5 j.	
10	28	0.4	156	5.52	3'	0.8	240	8.55	+	30-39 h.	
11	30	0.5	117	6.6	3'	0.8	240	8.00	+	24 h.	

Comme la dose simplement mortelle d'acétate de plomb pour la grenouille est de 1.6 mgr., nous déduisons de cette suite de tableaux que :

1/ On peut par injection de sulfate sodique sauver des grenouilles qui ont reçu une dose 2 fois et même 2.5 fois mortelle, quand ces injections de sel alcalin se font soit avant, soit après, dans un intervalle de 3 à 5 minutes. L'intoxication aiguë ne s'observe pas chez ces grenouilles, et après 10-12 jours elles sont normales. Cet effet s'observe toujours quel que soit le mode d'injection du sulfate.

2/ Si la dose de sel de plomb est plus forte, on peut prolonger la survie de 5 à 9 jours, alors que sans le Na₂SO₄, la mort se produit en moins de 15 heures, avec les mêmes doses.

3/ Au delà de 7 mgr., soit 4 fois la dose mortelle, nous ne parvenons plus à prolonger la survie d'une façon marquée.

Remarquons que, lorsque les deux sels sont donnés par voie hypodermique, on parvient à neutraliser des doses plus fortes de plomb. Ce phénomène s'explique en admettant que le sulfate de plomb est formé

avant l'absorption; cela reviendrait donc à une intoxication par ce premier sel, et comme celui-ci est très insoluble, les phénomènes pathologiques n'apparaîtraient que très tardivement, c'est-à-dire après la période d'observation qui est de 12 jours. Nous pouvons voir dans ce cas que la partie interne et inférieure des cuisses et de l'abdomen devient blanchâtre, ce qui est dû au dépôt de sulfate de plomb.

II. -- Recherches chez le lapin.

Nous avons d'abord fait deux expériences préliminaires pour nous renseigner sur la toxicité du sulfate de Pb; dans la première ce sel fut appliqué sous forme d'une couche mince sous la peau, dans la seconde il fut donné à l'intérieur. Dans les deux cas, la dose administrée était de 2,5 gr. par kgr. Le premier de ces animaux eut de la diarrhée pendant deux jours, puis de la constipation jusqu'au 11^e jour. Le poids n'avait diminué que de 100 grammes; après 12 jours, nous le sacrifions (destruction du bulbe) et nous constatons à l'autopsie des lésions manifestement dues au saturnisme. Ce sont, la congestion des poumons, la décoloration des deux reins et du foie.

Le sang, examiné avant la mort, montrait des vacuoles dans de nombreux globules rouges (coloration à l'hématoxyline et l'éosine après fixation par l'alcool).

Dans la deuxième expérience, nous avons examiné les modifications qui se produisent dans la composition des urines des premiers jours.

Chez ce deuxième lapin, comme chez les lapins intoxiqués à l'acétate de Pb, il y eut des modifications urinaires, pouvant faire conclure à l'existence d'une intoxication déjà dès les premiers jours. Ce lapin a présenté des phénomènes d'empoisonnement chronique mortel au bout de 91 jours.

En se basant sur ces deux observations, on peut déjà soupçonner que, en transformant en sulfate, le plomb qui est déjà absorbé par les tissus, il serait possible de changer ainsi l'intoxication aiguë en chronique. Mais il faut élucider la question : Peut-on, par le sulfate de sodium, éviter la mort d'un animal intoxiqué par une dose sûrement mortelle d'acétate neutre de plomb? Nous avons institué dans ce but une série de recherches consignées dans les tableaux XIV, XV, XVI. L'acétate de plomb fut d'abord donné *per os*, tandis que le sulfate alcalin était injecté sous la peau; puis fut essayée la désintoxication du Pb ($C_2H_3O_2$), injecté dans les veines, le sulfate étant donné par voie hypodermique; enfin dans deux autres séries d'expériences, les deux sels ont été introduits par la même voie, soit dans les veines, soit dans l'estomac.

1^o Sulfate de soude injecté sous la peau et Pb ($C_2H_3O_2$), donné à l'intérieur.

TABLEAU XIV.
Sulfate de soude administré par voie hypodermique (avant). — Acétate de plomb administré *per os*. (Lapin).

N°	Poids de l'animal.	Quantité de Na ₂ SO ₄ + 10 aq.		Intervalle entre les injections.	Quantité de Pb (C ₂ H ₃ O ₂) ₂		Durée de la survie.	OBSERVATIONS
		Par animal en gr.	Par kilogramme d'animal en gr.		Par animal en gr.	Par kilogramme d'animal en gr.		
1	1470	43	20	10'	1.17	35.16	0.8	—
2	1900	24	24	10'	1.9	50	1.00	+
3	1950	21	21	10'	1.95	36.6	1	+
4	2000	30	10	10'	3	30	1.5	+
5	1950	19	19	10'	3.9	50	2	+
6	1560	24	24	5'	4.68	40	3	+
7	1230	40	20	10'	4.92	35	4	+

La quantité de sulfate de Na marquée ici est celle qui a été donnée le jour de l'injection du Pb. Reçoit tous les 2 jours 1.5 gr. de Na₂SO₄ + 10 aq. (1^{re} semaine). Pas d'intoxication plombique.

Mêmes remarques que pour le précédent. Le 3^e jour, poids : 1815 gr.; après ce jour passage à l'état chronique; + après 65 jours.

Le 4^e jour a reçu 10 c.c de Na₂SO₄ à 10 % (Anhydre).

Reçoit tous les jours 1.5 gr de Na₂SO₄ + 10 aq. Poids final 1550 gr

Une seule dose de sulfate toute entière donnée avant le Pb (C₂H₃O₂)₂. Poids final : 1384 gr.

Congestion pulmonaire. Diarrhée.

Autopsie : Congestion du poumon, reins et foie Urine fortement aqueuse; stries de sulfate de plomb dans la paroi intestinale.

Ainsi que le montre ce tableau, les lapins intoxiqués par une dose doublement mortelle, 0,8 gr. par kgr., peuvent être guéris complètement par des injections de Na_2SO_4 répétées tous les jours ou tous les deux jours pendant une période d'une à deux semaines. Si l'on augmente la dose de plomb, soit 3 fois la dose mortelle (expérience 2, 1 gr. par kgr.), l'empoisonnement aigu se transforme en chronique : l'animal de l'expérience 2 a succombé au saturnisme chronique après 65 jours.

Une fois que l'empoisonnement est déterminé par une quantité de sel de saturne plus grande, nous ne pouvons, non seulement transformer l'état aigu en chronique, mais pas même prolonger la survie.

A l'autopsie des lapins 6 et 7, Tableau XIV, nous avons trouvé dans les parois intestinales, des stries circulaires d'un produit blanc et granuleux, insoluble et noircissant par les sulfures solubles. Ce composé plombique permettait ainsi, par sa présence, de distinguer jusqu'où avait pénétré le plomb dans le tube intestinal.

2° Na_2SO_4 , donné par voie hypodermique. $\text{Pb} (\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$, par voie intraveineuse.

Les doses de sucre de saturne étaient doublement mortelles et le sulfate alcalin en quantité supérieure à la quantité équimoléculaire. Le tableau XV se rapporte à ces expériences. Il montre qu'une survie assez notable n'a été obtenue qu'une seule fois (lapin n° 2), l'animal aurait succombé en moins de 24 heures si le plomb acétique lui avait été donné seul; il a survécu 6 jours. Ici, comme dans les expériences suivantes, nous observons des convulsions et de la dyspnée précoces, disparaissant en moins de 1 à 2 heures.

3° Na_2SO_4 et $\text{Pb} (\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$, donnés en injection intraveineuse. (Tableau XVI.)

TABLEAU XV.

Lapins. — Sulfate de soude injecté sous la peau, avant le plomb. — Acétate de plomb injecté dans la veine marginale de l'oreille.

No	Poids en grammes.	Quantité de $\text{Na}_2\text{SO}_4 + 10 \text{ aq.}$		Intervalle entre les injections.	Quantité de $\text{Pb} (\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$		Résultat	Durée de la survie.	OBSERVATIONS.		
		Par animal en gr.	en c.c.		Par animal en gr.	Par kilogr. d'animal en gr.					
1	1800	0.33	12	0.18	10'	0.126	12.6	0.07	+	4-13 h.	Pas de convulsions.
2	1800	0.228	7.10	0.16	10'	0.145	14.5	0.08	+	6 j.	Convulsions et dyspnée pendant 14 minutes.
3	1620	1.716	5.5 avant / 5.5 après	1.05	10'	0.13	13	0.08	+	14-25 h.	Convulsions après l'injection du $\text{Pb} (\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$, puis dyspnée cessant après 15 minutes
4	1370	1.37	13.7	1.00	10'	0.11	11	0.08	+	18 h. 30'	Convulsions et dyspnée ne persistant que 20 à 40 minutes.

TABLEAU XVI.

Lapins. — Sulfate de soude injecté dans la veine jugulaire. — Acétate de plomb injecté dans la veine marginale de l'oreille.

1	2100	4.68	30	2.27	5'	0.185	18.5	0.088	+	3-12 h.	La moitié du sulfate de soude a été donnée 10' après, et l'autre moitié avant le $\text{Pb} (\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$; pas de convulsions.
2	2120	3.432	22	1.61	5'	0.17	17	0.08	+	27-35 h.	10 c.c. de la solution sodique ont été donnés avant et 12 c.c. après le sel de plomb. Dyspnée. Autopsie: congestion pulmonaire.
3	2400	0.24	10	0.1	10'	0.24	24	0.1	+	15 h.	Convulsions; après 14 h. s'éteint lentement. Autopsie: Hémorragie intrapéritonéale; décoloration du foie.

Le premier de ces composés a été injecté dans la veine jugulaire, soit tout entier avant le sel de plomb, soit moitié avant, moitié après. Pour l'injection, nous avons fait usage d'une burette graduée chauffée à 39°. La durée de l'injection était de 1 minute par c.c.; suivant les recherches de MÜNZER (1) les doses de sel sodique n'étaient pas toxiques.

Trois expériences ont été faites de cette manière : dans toutes trois la dose de sel de plomb injectée était mortelle en moins de 24 heures. Dans une seule expérience (exp. 2) la survie a été prolongée de quelques heures, tandis que dans les deux autres, il n'y a pas eu de résultat positif.

(1) MÜNZER : Archiv. für experim. Pathol. und Pharmak., 1898. Bd. XLI.

TABLEAU XVII.

Lapins. — Pb (C₂H₃O₂)₂ et Na₂SO₄ administrés per os.

Dose mortelle simple 0,30 gr. par kilogr.

N ^o	Poids de l'animal en grammes.	Dose de Pb (C ₂ H ₃ O ₂) ₂		Intervalle entre les 2 moments d'administratio.	Quantité de Na ₂ SO ₄		Résultat + Mort — Survie	OBSERVATIONS. Durée de survie.
		par animal en c.c.	en gr.		par animal en c.c.	en gr.		
1	2200	20	2.00	10 minutes	20	2.00	0.9	— Pas de chute de poids. Cessé l'observation après 15 jours. Poids : 2390 gr.
2	1470	8	2.4	"	8	1.2	0.75	+ 18 jours.
3	1400	10	3.00	"	15	3	2.15	+ 8 jours. Poids final : 1290 gr ^m .
4	1555	15.5	4.65	"	8	2.4	1.5	+ 8 jours. Poids final : 1280 gr ^m .
5	1320	15	4.5	"	20	4	3.3	+ 2 à 10 heures.

Résumons en quelques mots ces recherches. De même que chez la grenouille, la dose de $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$ neutralisée par le sulfate sodique est environ 2.5 fois la dose mortelle. Après une dose trois fois mortelle, l'intoxication est transformée en chronique. Mais ce résultat n'est atteint qu'après administration du sel de plomb *per os*, et injection préventive et consécutive de sulfate sodique sous la peau.

Si l'acétate de plomb est donné par voie intraveineuse (dose mortelle en 24 heures) le sulfate de soude ne peut empêcher la mort.

4/ Ces résultats étant acquis, nous avons réalisé des conditions plus favorables pour la désintoxication et nous avons administré les deux sels par la même voie, *per os*, à dix minutes d'intervalle, le sel plombique étant donné le premier. (Tableau XVII). L'effet neutralisant est le même que par voie sous-cutanée, la dose de 0,9 gr., soit 2.5 à 3 fois la dose mortelle, est désintoxiquée avec succès; au-dessus de cette quantité la survie est prolongée de quelques jours; la prolongation est de 15 jours environ quand l'animal reçoit 1.5 par kgr.

L'efficacité de Na_2SO_4 est donc la même dans ces expériences que dans celles où le sel sodique est injecté sous la peau à doses répétées. Ces résultats nous ont engagé à continuer nos recherches chez le chien en choisissant la voie stomacale pour les deux sels. La dimension moindre du tube digestif chez cet animal augmente la chance de l'élimination par les selles du Pb SO_4 formé. Nous chercherons d'ailleurs à favoriser celles-ci par la purgation, dans une série d'expériences instituées à cet effet.

III. — Désintoxication de $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$ chez le chien.

§ 1. — PAR LE Na_2SO_4 .

De même que dans nos recherches sur la toxicité, nous avons évité les vomissements par une injection sous-cutanée de chlorhydrate de morphine aux doses de 0.005 ou de 0.01 gr. par kgr.

TABLEAU XVIII.

Chiens morphinisés. — Pb ($C_2H_3O_2$)₂ et Na₂SO₄ administrés per os.

Dose de morphine injectée 0,01 gr. par kg.

Nos	Poids en grammes.	Dose de Pb ($C_2H_3O_2$) ₂		Intervalle entre les 2 administrations.	Dose de Na ₂ SO ₄ (anhydre)		Résultat + Mort — Survie	OBSERVATIONS.
		par animal en c.c.	par kilogram. en gr.		par animal en c.c.	par kilogram. en gr.		
1	5770	19	5.7	10 minutes	19	2.85	0.5	— Chute de poids les 20 premiers jours, puis augmentation progressive. Cessé l'observation le 37 ^e jour. Poids : 4890 gr.
2	4370	11.7	3.5	"	11.7	2.65	0.75	— Selles noires, contenant du Pb les 2 premiers jours, chute de poids pendant la première semaine. Cessé l'observation le 40 ^e jour. Poids : 2400 gr.
3	4355	29	8.7	"	29	4.35	1	+ Chute de poids jusqu'au 30 ^e jour. Selles noires les 3 premiers jours. Augmentation passagère du poids, puis affaiblissement progressif. Mort au bout de 60 jours
4	6015	50	15	"	50	7.5	1.25	+ 17 jours ; poids final 4175.
5	3300	33	9.9	"	33	5.95	1.5	+ 15 jours ; poids final 2135.
6	2225	28	8.40	"	28	4.2	2	+ 19 jours ; poids final 1515.

Comme en témoigne le tableau XVIII, le sel sodique donné 10 minutes après la dose de sel de plomb réalise la désintoxication quand la quantité de sel de plomb ne dépasse pas 1,5 gr. par kgr. Le Na_2SO_4 neutralise donc avec succès une dose cinq fois mortelle. Les selles de ces animaux sont noires les premiers jours, et l'analyse y démontre la présence du Pb.

Au dessus de 1.5 gr. par kgr. le Na_2SO_4 ne réussit plus qu'à prolonger la survie, ou encore à transformer l'intoxication aiguë en chronique.

La toxicité du Pb SO_4 ne permet guère de pousser plus loin la désintoxication. En effet, d'après le tableau suivant, la dose mortelle de Pb SO_4 est comprise entre 2 et 3 gr. par kgr.

TABLEAU XIX.

Toxicité de Pb SO_4 chez le chien administré *per os*.

N°	Poids de l'animal en gr.	Quantité de Pb SO_4 administrée (en gr.)		+ Mort - Survie	OBSERVATIONS.
		par kg.	par animal.		
1	4030	2	8	—	Admin. en émulsion dans la gomme arabique après morphinisation. Peu de symptômes d'intoxication. Cessé l'observation le 34 ^e j. Poids 4090 gr.
2	4950	3	14.8	+	Admin. en 3 sachets (non morphinisé); à partir du 3 ^e jour, inappétence, constipation, peu d'urines; pas d'albuminurie; pas de troubles de motilité, chute de poids dès le premier jour: mort le 25 ^e jour. Poids 3600 gr.
3	4080	5	20.4	+	Animal morphinisé (0.05 p. kgr.). Dose adm. en 4 sachets. Chute de poids les 11 premiers jours, puis alternatives d'augmentation et de chute: après 3 jours poids 3380; mort après 51 jours. Poids 2665 gr. (Intoxic. chronique.)
4	3940	7	27.6	+	Morphinisé (0.005 p. kgr.) Dose admin. en émulsion par la sonde. Vomit après 6 heures, une partie du sel admin.: + 27 jours.
5	2370	10	23.7	+	Vomit pendant la première nuit (adm faite à 3 h. 15' par la sonde; + après 9 jours; poids 2015 gr. Autopsie: décoloration des 2 reins et du foie par places. Foyer d'hépat. pulmonaire à gauche.

Pour déterminer cette toxicité nous avons administré à des chiens morphinisés le Pb SO_4 soit en sachets soit en émulsion dans le mucilage de gomme arabique. L'intoxication que détermine ce sel n'est vraiment aiguë qu'à la dose de 10 gr^s qui tue après 9 jours. Des quantités aussi

élevées, provoquent le vomissement malgré la morphinisation. Les symptômes généraux de l'empoisonnement par le Pb SO_4 sont les mêmes que ceux qu'engendre l'acétate, mais en raison de l'insolubilité du composé, l'évolution est plutôt chronique.

TABLEAU XX.

Influence neutralisante du Na_2SO_4 sur l'intoxication aiguë par le $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$ chez la grenouille, le lapin et le chien.

ANIMAUX.	Doses maximales d'acétate de Pb neutralisées (en gr. par kgr.)	Nombre de fois la dose mortelle neutralisée.	Résultat — Survie + Mort	Durée de survie des animaux témoins.	Voies d'administration.
Grenouilles	4,17	2,5	—	+ 20 h.	$\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$, hypod.
	4,3 à 5,5	2,5 à 3,5	+ 5-8 j.	+ 12 h.	Na_2SO_4 intrapériton.
Lapins	0,8—0,9	2,5—3	—	Mort 9 j. 7 h.	$\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$ <i>per os</i> . Na_2SO_4 <i>per os</i> ou par voie hypoderm.
Chiens morphi- nisés	A/ Sans purgation. 1,5	5	—	+ 6 j.	Les 2 sels <i>per os</i> .
	2	6,5	+ Intox. chron. 60 j.	+ 3 j. 9 h.	
	B/ Purgation après neutralisat. 2	6,5	—	+ 3 j. 9 h.	Les 2 sels <i>per os</i> .

Résumant donc nos recherches de désintoxication (tableau XX), nous pouvons conclure de tous ces essais, que le Na_2SO_4 exerce vis à vis de $\text{Pb}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$ une influence antidotique manifeste. Chez la grenouille, quand les injections se font à des intervalles de trois à cinq minutes par des voies différentes, on peut neutraliser de 2 à 2,5 fois la dose mortelle. Il ne survient pas de troubles pendant les 12 premiers jours d'observation. Chez le lapin on atteint le même résultat, mais il faut que les deux sels soient administrés par la même voie à 10 minutes d'intervalle, ou encore que le sel sodique soit injecté par voie hypodermique à doses répétées, avant et après l'administration du plomb donné *per os*. Enfin chez le chien, l'administration des deux sels *per os* à 10 minutes d'intervalle permet de neutraliser une dose cinq fois mortelle.

§ 2. — DÉSINTOXICATION PAR Na_2SO_4 SUIVIE D'ADMINISTRATION DE PURGATIFS.

L'influence isolée du sel sodique, étant ainsi connue, nous avons cherché à renforcer son pouvoir antidotique en faisant intervenir un

élément de défense naturelle de l'organisme. C'est-à-dire que, mettant à profit la brièveté relative du tube digestif du chien et la sensibilité de la musculature intestinale, nous avons voulu éliminer une partie du poison administré et déjà neutralisé, en stimulant la péristaltique intestinale.

A l'exemple de DE BUSSCHER (1), qui a soumis les chiens empoisonnés par l'arsenic à l'action des purgatifs consécutivement à celle de l'antidote, nous nous sommes servi de l'huile de croton ou de la colocynthine, aux doses indiquées par cet auteur, soit respectivement une goutte ou 0,04 gr. par kgr. Dans ces expériences (tableau XXI), le sel de plomb a été administré d'abord, puis 10 minutes après, le sulfate sodique, enfin, le purgatif à des intervalles variant de 1 1/2 à 6 heures.

(1) DE BUSSCHER : *L'antidote de l'arsenic, etc.* Archiv. intern. de pharmacod. et thérapie, 1902, X, p. 457.

TABEAU XXI.

Chiens morphinisés. -- Administration de Pb ($C_3H_3O_2$)₂ et Na₂SO₄ per os et consécutivement un purgatif par la même voie.

Dose de Pb ($C_3H_3O_2$)₂ mortelle simple : 0.3 par kgr.

N°	Poids en grammes.	Dose de Pb ($C_3H_3O_2$) ₂		Intervalle entre les 2 sels.	Quantité de Na ₂ SO ₄		Purgatif administré.	Intervalle de temps entre l'administrat ⁿ du purgatif et celle de Pb ($C_3H_3O_2$) ₂ .	Résultat.	OBSERVATIONS.	
		par animal en c.c.	par kilogr. en gr.		par animal en c.c.	par kilogr. en gr.					
1	4950	25	7.55	10'	25	3.6	0.75	Huile de croton 5 gouttes.	1 h. et demie	—	(26-1-05) Selles liquides blanches (noircies par Na HS) pendant 20 premières heures.
2	6110	40.6	12.2	10'	40	6.10	1	Id. 6 gouttes.	Id.	—	(19-1-05) Selles nombreuses, liq. pendant 48 1 ^{res} heures; augmente de poids les 1 ^{res} jours, puis chute et finalement augmentation progressive. Cessé observation 30 ^e jour. Poids: 5900 gr.
3	3900	32	9.7	10'	32	4.9	1.25	Id. 4 gouttes.	Id.	+	2 selles liquides brunâtres: 1 ^{er} jour. Perte de poids graduelle; survie 7 jours.
4	4800	48	14.4	10'	48	7.2	1.5	Colocynrhine 0.19 gr. en tout 0.04 gr. p. kgr.	6 heures	+	(30-12-04) Selles noires, dures le 2 ^e jour. Survie: 18 jours.
5	6210	73	21.7	10'	73	1.08	1.75	Huile de croton 6 gouttes et 4 gouttes.	1 h. et demie 2 ^e jour	+	(9-1-05) Pas de purgation le 1 ^{er} jour. Après la 2 ^e administr.; purgation, selle noire liquide. Survie: 2 jours 6 heures. Autopsie contenu du gros int. noir, contenant Pb.
6	3870	51	12.3	10'	51	7.6	2	Huile de croton 4 gouttes.	6 heures	+	(30-12-04) 2 selles noires, dures pendant les 4 premiers jours. Durée de survie: 12 jours 7 heures. Les selles noires contiennent du Pb.

Nous constatons que malgré la morphinisation, il se produit une augmentation de la défécation; il y a diarrhée les premiers jours pour les doses les plus inférieures (1,5 à 2,5 gr.). La purgation a été très rapide dans la première expérience : une partie du sulfate de plomb formé a été expulsé comme tel. Les selles étaient blanchâtres et après acidification, elles noircissaient par le NaHS. Au point de vue de l'action neutralisante de Na_2SO_4 , celle-ci est renforcée par la purgation : la désintoxication est complète jusqu'à 2 gr. par kgr., c'est-à-dire plus de 6 fois la dose mortelle simple.

Pour nous assurer davantage de l'action éliminante de la purgation, nous avons déterminé son influence sur la toxicité de Pb SO_4 insoluble donné comme tel *per os* à des chiens morphinisés.

TABLEAU XXII.

Chiens morphinisés. — Administration de Pb SO_4 ; suivie de celle d'un purgatif. (Huile de croton).

N°	Poids en grammes.	Quantité de Pb SO_4		Intervalle entre Pb SO_4 et le purgatif.	Quantité de purgatif administré.	— Survie + Mort.	OBSERVATIONS.
		par kilogr.	par anim.				
1	4730	5	23,6	2 h 15'	4 gouttes	—	Pb SO_4 administré en émulsion (gomme arabique). Selles semi-liquides la 1 ^{re} nuit et le 2 ^e jour. Jours suivants assez bonne apparence; intoxication chronique. Cessé l'observation le 64 ^e jour. Poids: 4060 gr.
2	3400	7	23,8	62 heures	3 "	+	Selles semi-liquides; 1 ^{re} nuit Vomissements bilieux le 2 ^e jour : + après 5 jours. Autopsie; décoloration du foie par places. Congestion de la couche moyenne des reins. Poids : 2165 gr. Contenu de l'estomac bilieux-noirâtre; contenu du gros intestin noir cont. Pb. Entérite (mucus abond. dans l'intestin grêle).

Ici encore l'huile de croton s'est montrée efficace; dans l'expérience I du tableau XXII, du plomb a pu être retrouvé dans les selles, et la dose très élevée de 5 gr. par kgr. n'a entraîné qu'une intoxication lente de longue durée, mais non mortelle.

Ce résultat permet de supposer que si l'on réalisait la précipitation

totale de l'acétate de plomb comme *in vitro*, et que si consécutivement la purgation pouvait intervenir d'une manière énergique, celle-ci renforcerait à un degré plus élevé encore la valeur antidotique de Na_2SO_4 .

La purgation est donc une force adjuvante notable pour la désintoxication. Elle a lieu surtout pour les doses qui ne sont pas excessives. Le Pb SO_4 en grande quantité exerce, en effet, une action constipante qui neutralise en partie l'effet du purgatif; c'est probablement pour ce motif qu'après administration des doses les plus fortes nous ne voyons pas survenir la diarrhée, mais seulement une augmentation de la défécation (avec selles noires).

On pourrait objecter que, dans les cas où la désintoxication a semblé complète, les animaux ont peut-être succombé à une intoxication chronique, survenue après le temps d'observation. Mais c'est précisément sur la possibilité de ce résultat que nous avons porté notre attention. Notre période d'observation était d'un minimum de trente jours pour chaque animal; de plus, nous n'avons cessé l'observation que lorsque le poids avait augmenté d'une façon sensible et que l'état général des animaux permettait de les supposer sains.

Après nous être efforcé de combattre l'intoxication saturnine, nous avons tâché d'élucider une question d'une importance plutôt théorique, mais non moins intéressante. C'est-à-dire la détermination de la rapidité d'absorption intracellulaire de l'acétate neutre de plomb. Cette étude fera connaître en même temps l'influence des soustractions et des transfusions sanguines, sur l'empoisonnement par voie intraveineuse.

Chapitre IV.

Détermination de la rapidité d'absorption intracellulaire de l'acétate de Pb et influence des soustractions et transfusions sanguines.

Les expériences que nous avons entreprises pour élucider cette question, font suite à toute une série de recherches instituées sous la direction du professeur HEYMANS, par DECROLY et RONSSÉ (1) sur les toxines microbiennes, par MORISHIMA sur l'arsenic (2) et par P. MASOIN (3) sur le tartre stibié.

La technique générale suivie a été décrite par ces auteurs et nous nous bornons à l'indication de quelques détails principaux. L'ensemble de notre expérimentation comprend trois séries de recherches.

(1) DECROLY et RONSSÉ : Arch. intern. de pharmacod. et thérapie, 1899, T. VI, p. 274.

(2) MORISHIMA : Id. 1900, T. VII, p. 65.

(3) MASOIN : Id. 1903, XI, p. 464.

Dans la première, nous injectons une dose doublement mortelle (tuant en moins de 24 heures) dans la veine marginale de l'oreille d'un petit lapin du poids de 1000 à 1600 grammes; après un temps variant de 30" à 3'30", l'animal est saigné et reçoit dans ses veines d'abord de la liqueur physiologique, puis après une nouvelle saignée, on lui transfuse par deux fois du sang d'un grand lapin de 2.5 à 3.5 kg. Entre chacune de ces transfusions, il est fait une troisième saignée.

Dans la deuxième série, c'est un grand lapin qui est intoxiqué par voie intraveineuse, et en faisant passer son sang dans le courant circulatoire d'un petit lapin, on essaie d'empoisonner celui-ci.

Enfin, l'expérimentation est complétée par la recherche toxicologique du plomb dans le sang soustrait à des animaux intoxiqués par les veines.

1° Dans les recherches conduites d'après le premier procédé (Série A, Tableau XXIII), le dispositif employé pour la transfusion se composait essentiellement d'une burette graduée raccordée à un tube en T, et contenant de la liqueur physiologique chauffée à 37°. Le tube en T était mis en communication au moyen de fines canules avec la carotide du grand lapin d'une part, et la veine jugulaire du petit d'autre part. Chez celui-ci, nous pratiquions la section de la carotide, et tandis que le bout périphérique était lié, nous engagions dans le bout central une petite canule reliée à un tube de caoutchouc pour permettre la saignée. Ici comme dans nos expériences de toxicité, nos injections furent pratiquées lentement dans la veine marginale de l'oreille. Les protocoles que nous donnons plus loin fourniront de plus amples détails sur la technique suivie.

Le tableau XXIII qui résume cette première série d'expériences, permet de se rendre compte d'abord de l'influence de la soustraction et de la transfusion du sang sur une intoxication, mortelle en 24 heures. Nous voyons en effet, qu'un animal peut être sauvé rien que par cette intervention; seulement il faut commencer la saignée au moins 30 secondes après la fin de l'injection. Si l'on intervient plus tard, on ne peut prolonger la vie que de quelques jours; l'animal II chez lequel on avait pratiqué la saignée 1'30" après l'injection, survécut 23 jours. Lorsqu'on attend plus longtemps encore, soit deux minutes, avant d'intervenir, il n'y a plus de survie notable.

Il résulte en outre de ces expériences, *qu'après un minimum d'une minute 30", une dose mortelle est déjà fixée dans les tissus*. Ce qui le prouve encore, c'est la symptomatologie saturnine qu'ont présenté tous les animaux avant la mort et les lésions que l'autopsie révéla chez eux (la congestion des organes internes et parfois la décoloration du foie).

TABLEAU XXIII.
Injections au transfusé (petit lapin). Série A.

No	Poids en gr. du transfusé avant et après l'opération.	Poids en gr. du transfuseur avant et après l'opération.	Dose injectée (Veine auricul.).		Intervalle de temps entre l'injection et la 1 ^{re} saignée.	Résultat.	Durée de survie.	OBSERVATIONS.
			en gr.	par animal en c.c.				
1	{ 1850 1840 }	2340 2244	0.15	15	30'	—		Chute de poids les premiers jours. Cessé l'observation le 20 ^e jour Poids : 1910.
2	{ 1440 1465 }	2522 2420	0.115	11.5	1'30"	+	23 jours	Chute de poids progressive jusqu'à la mort.
3	{ 2185 2185 }	2618 2515	0.18	1.8	2'	+	3 jours 5 h ^s	Hémorrh. sous le revêtement périton. du gros intestin. Hématurie, décolor. du foie.
4	{ 970 1020 }	3150 3030	0.78	7.8	2'	+	1 jour 9-17 h ^s	Autopsie. Pas de congestion des org. int. décolor du foie.
5	{ 1228 1237 }	1985 1934	0.95	9.5	3'	+	4 jours 9 h ^s	Congestion pulmonaire. congestion rénale.
6	{ 1582 1557 }	2760 2617	0.13	13	3'30"	+	3 jours 8-15 h ^s	Décolor. du foie en certains endroits.

2° Au cours de la deuxième série (Série B, Tableau XXIV), nous avons modifié légèrement la technique. Les injections du sel de plomb ont été faites, non dans la veine marginale de l'oreille, mais dans la veine jugulaire, chez le grand lapin. Afin d'éviter la pléthore, chez le transfusé, il lui était pratiqué une saignée de 25 à 30 c.c. avant la transfusion. De plus, afin d'augmenter les chances de l'intoxication par le sang transfusé, les doses injectées au transfuseur étaient supérieures à celles que recevaient les animaux du tableau XXIII (les doses atteignaient 0 gr. 1 à 0 gr. 15 par kgr.).

Comme le montre le tableau, nous réussissons à produire une intoxication rapide lorsque l'intervalle entre la transfusion et l'injection ne dépasse pas 1'30" (lapins I et II). Ces animaux ont présenté les symptômes d'une intoxication grave; la mort survenant au bout de 2 à 3 jours, et l'autopsie révélant de la congestion des organes internes ou des hémorragies intra-abdominales.

Il semble donc, qu'ici encore après deux minutes, le sel injecté a disparu du sang du transfuseur : il ne peut persister dans le milieu sanguin que des quantités insuffisantes pour produire l'empoisonnement mortel du transfusé.

Nos deux séries d'expériences cruciales sont donc absolument démonstratives, et l'on peut en conclure que le plomb injecté dans les veines disparaît du sang pour la majeure partie au bout de deux minutes.

3° Ces résultats étant acquis, nous avons tenu à les confirmer davantage par des recherches toxicologiques. Dans ce but, nous avons soustrait à des lapins la majeure partie de leur sang, deux minutes après une injection intraveineuse d'acétate de plomb à la dose mortelle en 24 heures. Après la première saignée, allant jusqu'aux convulsions, on transfuse de la liqueur physiologique alternativement avec des saignées jusqu'à la mort de l'animal. A la dernière saignée, le sang, fortement dilué, était d'une couleur rose pâle.

La masse de sang est alors soumise au dosage par le procédé suivant, dû à FRESENIUS et BABO⁽¹⁾ modifié par VAN DEN BERGHE. Le liquide sanguin est additionné d'environ 20 c.c. d'HCl concentré et chauffé au bain-marie; pendant l'opération on y projette de petites quantités de KClO_3 . Une fois les matières organiques oxydées, ce qu'on reconnaît à la couleur blanchâtre uniforme des résidus, on filtre à chaud; le plomb contenu dans le liquide y est dissout à l'état de chlorure; les eaux mères sont évaporées, afin de chasser l'excès d'HCl, jusqu'à réduction minime du liquide; si celui-ci devient brun-foncé, on clarifie par une pincée de KClO_3 . Après l'expulsion par évaporation de la majeure partie de HCl, on dilue et

(1) DRAGENDORF : *Ermittlung von Giften*, 1898, S. 359.

TABLEAU XXIV.
Injections au transfuseur. — Série B.

N°	Poids du transfusé avant et après l'opération.	Poids du transfuseur avant et après l'opération.	Dose injectée au gr ^d lapin.		Intervalle de temps entre l'injection et la transfusion.	Résultat.	Durée de survie.	OBSERVATIONS.	
			Quantité totale en gr.	par kilogram.					
1	{ 1930 2000	{ 3010 2850	0 45	15	0 15	40"	+	2 jours 10-14 h.	Hématurie. Congestion pulmon.
2	{ 1838 1940	{ 3340 3210	0 51	17	0 15	1'30"	+	2 jours	Hémorrh. multiples intra-abdom. sous-cutan.; hépatés., pulmon., hématurie.
3	{ 1940 1965	{ 2040 1935	0 30	10	0 15	2'	—		Légère chute de poids. Cessé l'observation après 1 mois 15 jours. Poids final : 2390.
4	{ 2120 2120	{ 2251 2175	0 336	11.2	0 15	3'	—		Chute de poids graduelle les 10 premiers jours puis augmentation; cessé l'observation le 3 ^r jour. Poids final : 2150.
5	{ 1575 1611	{ 2953 2880	0 30	10	0 101	3'	—		Bonne apparence dès les 1 ^r s jours. Cessé l'observation après 15 jours. Poids final : 1500 gr ^s .
6	{ 1885 1840	{ 2070 2010	0 27	27	0 13	4'	—		Cessé l'observation après 38 jours. Poids final : 1975 gr ^s .

on fait barboter dans la liqueur de l' H_2S pendant quelques heures. A la suite de cette opération, faite en milieu acide, ce qui évite la précipitation du fer, on laisse reposer pendant plusieurs heures; ensuite on filtre, on lave soigneusement, on sèche le précipité recueilli, et on le détruit dans le $NaNO_3$ fondu. Les petites quantités de fer qui à la rigueur pourraient encore être renfermées dans le précipité, passent à l'état d'oxyde, insoluble, tandis que le plomb forme du plomate de Na soluble. On dissout alors le sel formé, on filtre, on lave très soigneusement, puis on acidifie la solution par HNO_3 après l'avoir diluée. On repasse de nouveau à l' H_2S , pendant une heure environ; on filtre, on recueille le précipité obtenu et on l'incinère dans le creuset. Quand l'incinération est terminée, on ajoute après refroidissement une goutte d' H_2SO_4 concentré, le composé de plomb est transformé en sulfate qui est pesé, après qu'on a évaporé l'excès d'acide sulfurique.

Trois analyses ont été faites d'après ce procédé. Elles correspondent aux expériences suivantes :

EXPÉRIENCE I.

7—4—05. Lapin de 1580 gr^s.

5 h. 53' Injection de 13 c.c. d'acétate de plomb, sol. 1 %/o, soit 0.08 gr. par kgr (V. jugulaire).

5 h. 58'15". Fin de l'injection.

6 h. 00'15". Début de la saignée (sang pur).

6 h. 00'35". Transfusion de NaCl physiol. dans la veine jugulaire (200 c.c.). Saignée continue.

6 h. 5'25". Fin de l'opération. Mort de l'animal. Quantité de liquide sanguin recueilli : 250 c.c.

Couleur du sang resté dans les vaisseaux : rose pâle. Analyse des 250 c.c. de liquide sanguin par la méthode Frésenius et Babo : traces non dosables de plomb.

EXPÉRIENCE II.

13—4—05. Lapin de 1630 gr^s.

0'0". Injection de 13 c.c. sol. 1 %/o d'acétate de plomb, soit 0.08 gr. par kgr.

2'10". Fin de l'injection.

4'10". Début de la saignée. Transfusion de sol. physiol. 105 c.c.

5'30". Mort de l'animal. Fin de l'opération. Quantité de liquide sanguin recueilli : 125 c.c.

Les dernières gouttes de sang recueilli ont une coloration rouge-clair.

Analyse par la méthode Frésenius et Babo : traces non dosables de plomb.

EXPÉRIENCE III.

13—4—05. Lapin de 1560 gr^s.

0'0". Injection de 12 5 c.c. , sol. 1 %/o d'acétate de plomb, soit 0.08 gr. par kgr.

3'15". Fin de l'injection.

5'16". Début de la saignée. Transfusion de 185 c.c. de sol. physiologique. Saignée continue.

11'30". Mort de l'animal. Fin de l'opération. Le sang recueilli à la fin, était de couleur rose pâle.

Dosage par la méthode Frésenius : 5.2 mgr. de $Pb SO_4$.

Dans deux des trois expériences que nous avons instituées (Tableau XXV), les traces de plomb découvertes dans le sang étaient trop minimes

TABLEAU XXV.

N° d'expérience.	Poids de l'animal en gr.		Dose injectée		Durée de l'injection.	Temps entre l'injection et le début de la saignée.	Quantité de liq. physiol. injectée pour le lavage des vaisseaux (c.c.).	Quantité de sang et de liq. physiol. soustraite par la saignée (c.c.).	Quantité de plomb dosée dans le sang.	OBSERVATIONS.
	par animal en gr.	par kilogr. en gr.	par animal en gr.	par kilogr. en gr.						
1	1580	0 13	8 082	5'15"	2 min	200	250	traces.	Color des dern. gouttes de sang : rouge pâle.	
2	1630	0 13	0 08	2'10"	2 min.	105	125	id.	id.	
3	1560	0 125	0 08	3'15"	id.	185	260	5 mgr.	id. rose pâle.	

pour le dosage et dans la 3^e, il ne s'est trouvé que 5 mgr. de Pb SO₄. Nous pouvons donc affirmer que la fixation intracellulaire du plomb est bien réelle, deux minutes après l'injection. Le tableau XXVI qui met en

TABLEAU XXVI.

Rapidité de fixation intracellulaire du Pb (C₂H₃O₂)₂

N° d'expérience.	Dose injectée (en gr.) par kgr.		Temps entre l'injection et la 1 ^{re} saignée.	Sang soustrait en c.c.	Résultat — survie + Mort	
	In toto.	par kgr.				
Série A.	1	0,08	30"	80	—	
	2	id.	1' 30"	77	+ 23 j.	
	3-6	id.	2' à 3' 30	74 à 108	+ 1 à 3 j.	
Série B.	au transfuseur	0,15	entre l'injection et la transfusion. 40"	112	+ 2 j. 10 h.	
		id.	1' 30"	120	+ 2 j.	
		0,1 à 0,15	2' à 4'	86 à 115	—	
Série C.	In toto.	par kgr.	Entre l'injection et la saignée.	Sang soustrait dilué par le lavage au physiol.	Analyse.	
			2'	250 c.c.		Trace de Pb.
			id.	125 "		id.
3	0,12	id.	id.	260 "	5 mgr. Pb. SO ₄	

relief les résultats de nos 3 séries de recherches, fait nettement ressortir cette intéressante conclusion.

Une fois le plomb disparu du sang, quels sont les organes qui en absorbent le plus et où l'analyse peut-elle en retrouver ?

Beaucoup d'auteurs se sont efforcés de répondre à cette question, et le résultat de leurs recherches permet d'établir la localisation principale du plomb lors des intoxications aiguës.

Nous avons mentionné déjà, dans l'historique, que d'après MAYENÇON, BERGERET, ANNUSCHAT, PRÉVOST et BINET, HEUBEL et LEWIN, c'est le foie qui en retient le plus; le cerveau, les os, les reins et les muscles viennent en second ordre. Nous avons, nous aussi, fait l'analyse des principaux organes chez nos animaux, dont le sang avait été soustrait. Ces recherches sont incomplètement terminées; mais elles permettent cependant d'admettre que les organes se classent dans l'ordre suivant d'après la quantité de plomb qu'ils absorbent : d'abord le foie, puis le cerveau, le cœur, les reins, les poumons.

Ces données s'accordent donc, en ce qui concerne le foie et le cerveau, avec celles que nous fournit la littérature. Quant au cœur et aux poumons, c'est peut-être à cause de leur situation par rapport au courant veineux chargé de plomb (l'injection étant faite dans la veine jugulaire) qu'ils en absorbent quelques milligrammes, qui ultérieurement peuvent être relancés dans le torrent circulatoire et localisés dans d'autres organes.

Conclusions.

De l'ensemble de ces recherches expérimentales, que nous venons d'exposer, nous pouvons déduire les conclusions suivantes :

1° La toxicité de l'acétate neutre de plomb, exprimée par la dose mortelle simple, est de 1.6 mgr. par gr. chez la grenouille, par voie hypodermique. Chez le lapin et le chien, par les voies stomacale, intra-veineuse et hypodermique, elle atteint respectivement à 0.3 gr., 0.5 gr. 0.3 gr. par mgr. chez le premier, et 0.3 gr., 0.009 gr. et 0.08. chez l'autre.

2° Chez le lapin et le chien, l'intoxication aiguë, provoquée par une dose massive, peut se transformer, même après guérison apparente, en un état chronique mortel, sans que l'on soumette l'animal à de nouvelles absorptions du sel toxique.

3° Les modifications de la sécrétion urinaire pendant l'intoxication aiguë, peuvent être expliquées en grande partie par l'inanition, conséquence de cette intoxication. L'action de l'acétate neutre de plomb sur la nutrition ne paraît pas devoir être prononcée si elle existe.

4° Le sulfate de soude est doué d'un pouvoir neutralisant réel vis-à-vis de l'acétate de plomb, pouvoir qui se traduit comme suit : *Chez la grenouille et chez le lapin*, la dose neutralisée est 2 à 2.5 fois plus forte que la dose mortelle. *Chez le lapin*, ce résultat ne peut être atteint qu'après administration *per os* du sel de plomb; l'intoxication par voie intraveineuse n'a pu être combattue. *Chez le chien*, on neutralise une dose 5 fois mortelle, si les deux sels sont donnés à l'intérieur, à 10 minutes d'intervalle. La dose neutralisée est 6 fois mortelle, si on provoque la purgation après un intervalle de 1 1/2 à 6 heures.

5° Le lapin intoxiqué par voie intraveineuse peut être sauvé par les saignées et les transtusions sanguines alternatives, si l'on intervient 30 secondes après l'injection.

6° L'acétate de plomb, injecté dans les veines, disparaît du courant circulatoire, en majeure partie, en moins de deux minutes.

Il nous est agréable de terminer ce mémoire, en exprimant à Mr le Professeur HEYMANS notre bien vive gratitude pour la bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner dans le cours de nos expériences.

Gand, 11 avril 1906.

ISTITUTO DI MATERIA MEDICA DELLA REGIA UNIVERSITÀ DI PADOVA,
DIRETTO DAL PROF. PIO MARFORI.

Ricerche intorno al mercurio colloidale

PER

DOTT. GIUSEPPE ASTOLFONI,

aiuto e libero docente.

Già da molto tempo è noto che alcuni sali od ossidi metallici possono in derminate condizioni formare delle soluzioni colloidali, ma fino a pochi anni or sono questo fatto non ebbe alcuna pratica applicazione. Solo quando si riuscì con speciali artifizi a ridurre alcuni sali metallici per modo che in luogo di precipitare il metallo allo stato polverulento, esso rimanesse in apparenza disciolto, s'incominciò a ricercare se in simili condizioni le sue proprietà terapeutiche fossero modificate.

Il LOTTERMOSER (1), studiando l'intima natura chimica del Hg e dell'Ag colloidale, dimostrò che non si tratta di un sale speciale del metallo ma di interessanti forme allotropiche derivanti dal depositarsi insieme di gruppi molecolari così piccoli da riuscire ad insinuarsi fra le minime particelle dei liquidi, in modo da simulare una soluzione. Ed a prova di ciò portò il fatto che le soluzioni saline e gli acidi, capaci di alterare questo speciale equilibrio, fanno precipitare il Hg e l'Ag allo stato metallico.

Ad identiche conclusioni vennero quasi contemporaneamente STOCKL e VANINO (2). Il WERLER già dal 1898 incominciò ad adoperare il mercurio colloidale (irgolo) nella cura della sifilide e pubblicò (3) una statistica

(1) LOTTERMOSER : *Ueber Colloidalen Quecksilber*. Journal f. praktische Chemie, Bd LVII, s. 484. *Colloidalen Silber und Quecksilber in chemischer Beziehung*. Therap. Monatsh. 1899, H. 3.

(2) STOCKL u. VANINO : *Apotheker Zeitung* 1899, s. 60.

(3) O. WERLER : *Ueber praktische mit der Mercurcolloidbehandlung unter besonderer Berücksichtigung des chemischen Nachweises der Quecksilber ausscheidungen*. Therap. Monatsh. 1902, S. 133-197.

di 146 casi dalla quale si ritiene autorizzato a concludere che l'unguento al 10 % di mercurio colloidale è un antisifilitico eccellente che ha sugli altri il vantaggio di non dare sintomi di intolleranza, tanto che le frizioni possono essere continuate per un tempo assai lungo. Ad analoghi risultati arrivarono FALK (1), SCHLOSSMANN (2), LANG (3), WAGNER (4). Ma contro di essi abbiamo il recente lavoro di BARTHÉLEMY, LAFAY, e LEVY BING (5) nel quale è detto che la dose giornaliera di 1-2 cgr. dà facilmente stomatite, diarrea e lascia indurimenti; che le iniezioni danno un dolore della durata di almeno un paio d'ore e che infine i risultati terapeutici sono incostanti ed insufficienti.

Da quali ragioni dipendano queste contraddizioni è difficile dirlo perchè nell'un campo e nell'altro si trovano medici provetti e noti per i loro lavori scientifici. Solo si può osservare che, non essendo conosciute le proprietà farmacodinamiche di questo medicamento, la via e il modo di applicazione possono aver messo i ricercatori in condizioni molto diverse. Credetti perciò opportuno d'incominciare con esatte ricerche lo studio dell'azione biologica esercitata dal mercurio colloidale ed in questo lavoro mi occuperò della sua tossicologia, dell'eliminazione del mercurio e della sua localizzazione nei vari organi degli animali.

*
* *

Per quanto riguarda l'azione tossica dell'irgolo, quantunque vari autori, come abbiamo visto, ne decantino la scarsa tossicità, a me non consta che ricerche speciali siano state fatte.

Nelle mie esperienze cercai di ottenere la dose minima letale nel coniglio e nella cavia tanto per via ipodermica che per via gastrica.

Il mercurio colloidale fu somministrato disciolto in glicerina ed acqua. Per ricercare facilmente il titolo della soluzione, l'irgolo fu dapprima trasformato in cloruro mercurico con clorato di potassa ed acido cloridrico, e poi, scacciato a lento calore l'eccesso di Cl e di HCl, il sale solubile fu precipitato mediante una corrente di acido solfidrico sotto forma di HgS, che, lavato ed essiccato a 90°, venne pesato.

(1) L. FALK : *Ueber die Brauchbarkeit des Hyrgols zur Syphilisbehandlung*. Deut. med., Woch. 1899, H. 4.

(2) A. SCHLOSSMANN : *Ueber die therapeutische Verwendung colloidaler Metalle*. Therap. Monatsh. 1899, H. 5.

(3) E. LANG : *Syphiliscontagium und Syphilistherapie*. Wiener med. Presse 1900. S. 972.

(4) G. WAGNER : *Das lösliche metallische Quecksilber als Heilmittel*. Reichs-medical-Anzeiger 1899, H. 20.

(5) BARTHÉLEMY, LAFAY et LÉVY BING : *Le mercure colloïdale*. La Syphilis, 1904, page 114.

Esperienze sulla tossicità.

N°	Animale.	Peso.	Via di sommin.	Quantità di SHg somminis.	Quantità per chilogr. di animale.	ESITO.
1	Coniglio	1,650	iniez. ip.	g. 0,0123	g. 0,00745	vivo dopo 15 giorni.
2	id.	2,500	id.	g. 0,0246	g. 0,00984	id.
3	id.	2,400	id.	g. 0,0369	g. 0,01530	morto dopo 5 giorni.
4	id.	1,500	id.	g. 0,0369	g. 0,02460	morto dopo 3 giorni.
5	id.	2,700	id.	g. 0,0593	g. 0,02196	morto dopo 5 giorni.
6	id.	1,600	via gas.	g. 0,0465	g. 0,02960	nessun sintomo.
7	id.	1,250	id.	g. 0,0558	g. 0,04464	morte in 9 giorni.
8	id.	1,180	id.	g. 0,0834	g. 0,07070	morte in 3 giorni.
9	Cavia	0,550	p. iniez.	g. 0,01803	g. 0,03278	viva.
10	id.	0,600	id.	g. 0,0260	g. 0,04300	viva.
11	id.	0,600	id.	g. 0,0279	g. 0,04650	viva.
12	id.	0,700	id.	g. 0,0340	g. 0,04857	morte dopo 5 giorni.
13	id.	0,600	id.	g. 0,0300	g. 0,05000	morte dopo 2 giorni.
14	id.	6,600	id.	g. 0,0372	g. 0,06200	morte dopo 2 giorni.

Da questa tabella risulta che la dose minima letale per iniezione ipodermica nel coniglio oscilla tra cgr. 1 ed 1,5 di SHg per Kgr. d'animale, per via gastrica tra 3 e 4 cgr. Nella cavia per iniezione sottocutanea sono necessari circa cgr. 4,8 di SHg per Kg. d'animale. E riportando queste cifre alla corrispondente quantità di mercurio colloidale avremo :

Coniglio per iniezione ipodermica gr. 0,01075 a gr. 0,01612 per Kgr.

Id. id. via gastrica gr. 0,03225 a gr. 0,043 Kgr.

Cavia per iniezione ipodermica gr. 0,0516 per Kgr.

Mentre lo ZEISING (1) riassume nella seguente tabella la tossicità per iniezione ipodermica nel coniglio dei principali composti di mercurio :

Formamidato di mercurio gr. 0,005 a 0,004 per Kgr.

Sublimato in soluzione acida gr. 0,01 a 0,005 id.

Id. id. acquosa gr. 0,01 a 0,008 id.

Ossido giallo di mercurio gr. 0,02 a 0,01 id.

(1) ZEISING : Prager med. Woch. 1888, S. 287.

(2) Gli ultimi quattro composti essendo insolubili o quasi in acqua sono assorbiti dal tessuto sottocutaneo assai lentamente e non possono perciò essere paragonati al mercurio colloidale che praticamente si deve considerare come una soluzione.

Timolo acetato di mercurio gr. 0,04 per Kgr.

Salicilato di mercurio gr. 0,04 a 0,02 id.

Calomelano gr. 0,06 id.

Risulterebbe così che la tossicità dell'irgolo per iniezione ipodermica è inferiore a quella del formamidato di mercurio e del sublimato corrosivo, inferiorità che apparisce ancor più manifesta quando si consideri che nel composto da me studiato il Hg è contenuto in quantità maggiore che che negli altri due :

Irgolo contiene il 75-80 % di Hg.

Sublimato id. 73,8 % id.

Formamidato di Hg id. 68,9 % id.

Rispetto al cacodilato di mercurio che secondo il VAYAS (1) per iniezione ipodermica ucciderebbe il coniglio solo alla dose di gr. 0,084 per Kgr., si deve osservare che questo composto contiene solo il 59,3 % di Hg e che perciò g,084 di esso corrisponderebbero a g. 0,0113 di mercurio colloidale, cioè ad una quantità presso poco uguale ed in qualche caso un pò inferiore a quella da me trovata.

L'irgolo somministrato per via orale presenta una tossicità molto più leggera, che non può essere paragonata a quella degli altri composti solubili di Hg perchè in questo caso manca quasi del tutto la forte azione caustica da essi esercitata sulla mucosa del tubo gastroenterico.

Nelle mie esperienze la morte dell'animale non interviene molto veloce neppure per le dosi massime adoperate, e ciò con probabilità perchè l'animale soccombe in causa delle gravi lesioni anatomiche che susseguono sempre alla somministrazione di dosi elevate di preparati mercuriali. Tali alterazioni hanno però poco di caratteristico, rassomigliano a quelle che si riscontrano in molti avvelenamenti, e sono specialmente eguali a quelle descritte da WEICHELBAUM (2) per l'avvelenamento acuto da mercurio. Anche in questo caso il rene è uno degli organi più lesi, si hanno in esso emorragie ed iperemia, quando l'animale sopravvive sufficientemente si manifestano sintomi di nefrite parenchimatosa. Viene poi in ordine di gravità una diffusa infiammazione della mucosa intestinale, accompagnata spesso da emorragie localizzate a preferenza nel crasso intestino.

* * *

I primi a studiare nei sifilitici l'eliminazione del mercurio in seguito a frizioni fatte con unguento d'irgolo al 10 % furono VOJCIEKOWSKI (3) e

(1) VAYAS : *Le cacodylate de mercure et sa toxicologie*. Comptes rendus de la Soc. de Biologie, 24 mai 1900.

(2) A. WEICHELBAUM : Centralbl. f. Allg. Pathol. und path. Anat. 1891, H. 2.

(3) I. VOJCIEKOWSKI : *Hydrargyrium colloidale*. Kronika Lekarska 1899, p. 777.

SCHLOSSMANN (1) i quali constatarono che il mercurio incomincia ad apparire nell'urina solo qualche giorno dopo l'inizio della cura (da 2 a 8 giorni a seconda della dose adoperata). Viene poi il lavoro di ESCHBAUM (2) nel quale il mercurio è ricercato nell'urina con un metodo speciale, consistente da principio in una amalgamazione del metallo su una rete di rame o di acciaio, e poi, separatolo da questa col riscaldamento, in una nuova amalgamazione su una laminetta d'argento. L'A poté così osservare che il mercurio si trova nell'urina già 48 ore dopo la prima frizione e che continua ad essere eliminato in quantità piuttosto piccola ma esattamente ponderabile anche per qualche settimana dopo che la cura è stata sospesa. Ad analoghi risultati arrivò lo SCHROEDER (3) estendendo le sue ricerche su circa 100 urine di sifilitici.

Uno dei lavori più recenti e più completi su questo argomento è quello del WERLER (4) il quale allo scopo di essere più sicuro dell'esattezza delle determinazioni ricorse per le analisi al chimico Anfrecht che spontaneamente dosò il Hg col metodo di Eschbaum. In tal modo poté confermare che l'irgolo comincia piuttosto lentamente ad essere eliminato con le urine, ma in compenso la sua eliminazione continua per un tempo assai lungo, dimostrò che le quantità molto piccole di Hg ritrovate da Eschbaum (milligr. 0,05-0,4) dipendevano dal fatto che le frizioni erano affidate al malato stesso e perciò non venivano eseguite con l'accuratezza che si può richiedere ad un pratico masseur, che anzi l'eliminazione del mercurio da lui osservata (milligr. 1,4) apparisce maggiore anche di quella data dal WINTERNITZ (5) per l'unguento grigio officinale al 33,5 % quando si pensi all'enorme quantità di Hg in questo contenuto in confronto dell'unguento d'irgolo al 10 %.

Questi risultati sono contraddetti solo da DEUTSCH e REINER (6), i quali, avendo avuto nove reperti chimici negativi, conclusero che il mercurio colloidale non si adatta alla cura della sifilide.

Da questo rapido esame della letteratura apparisce che se l'eliminazione del mercurio colloidale con le urine è stata sufficientemente studiata nell'uomo ammalato di sifilide, mancano ancora delle ricerche sistematiche

(1) A. SCHLOSSMANN : Loco citato.

(2) F. ESCHBAUM : *Ueber eine neue klinische Methode zur quantitativen Bestimmung von Quecksilber in Harn und die Ausscheidung dieses Metalles bei mit lösliche metallischen Quecksilber behandelten Kranken*. Deut. med. Woch. 1900, H. 3.

(3) M. SCHROEDER : *Zur Frage der Resorptionswege des Quecksilbers bei Inniectiionen*. Arch. f. Derm. Bd. 55, H. I. S. 131.

(4) WERLER : Loco citato.

(5) R. WINTERNITZ : *Ueber die Ausscheidungsgrosse des Quecksilbers bei den verschiedenen Arten seiner Anwendung*. Arch. f. Derm. Bd. 21, S. 787.

(6) DEUTSCH u. REINER : *Ueber den therapeutischen Werth des Hydrargyrum colloidale*. Festschrift f. M. Kapoli Wien 1900, S. 118.

specie per quanto riguarda l'emuntorio intestinale che costituisce una delle principali vie per le quali l'organismo si libera in generale di tutti i metalli pesanti; nessuno studio poi è stato fatto sulla localizzazione del Hg sugli organi.

Le mie ricerche furono eseguite sui conigli e sulle cavie somministrando l'irgolo sciolto in acqua e glicerina sia per via gastrica che per via ipodermica. Il Hg fu ricercato nelle urine e nelle feci, fino a quando la sua eliminazione cessò. Se l'animale morì si dosò il mercurio anche nei principali organi.

Per la ricerca chimica di questo metallo credetti opportuno abbandonare tutti gli innumerevoli metodi di recente consigliati, i quali, senza offrire speciali vantaggi riguardo il tempo necessario a compiere l'analisi, espongono a numerose cause di errore. Mi attenni invece al vecchio metodo di FRESenius BABO il quale anche dal recente lavoro di PIERPAOLI (1) risulta essere di una esattezza sufficiente quando si abbiano i dovuti riguardi per evitare le perdite durante il processo di distruzione della sostanza organica e per liberare completamente il SHg dalle impurezze. Di fatto se non si ha l'avvertenza di ripetere due a tre volte il trattamento con acido solfidrico, parte delle sostanze organiche che eventualmente possono rimanere non ossidate e dei prodotti di sostituzione clorica che si formano durante l'ossidazione con HCl e KClO³ possono venir trascinati nella precipitazione del solfuro di mercurio, alterando i risultati dell'analisi.

Metodo di ricerca. — Gli organi e le feci dopo esser stati con accuratezza sminuzzati e mescolati con acqua fortemente acidificata con HCl si passano in un ERLenMEYER e si mantengono su bagno maria ad una temperatura vicina all'ebollizione aggiungendovi di tratto in tratto delle pastiglie compresse di KClO³ (2), finchè il liquido liberato dall'eccesso di Cl rimanga del tutto scolorato. L'urina viene invece direttamente acidificata e poi trattata a caldo con clorato.

Con questo metodo l'ossidazione della sostanza organica avviene un pó lentamente, ma se si procede con le dovute cautele, la dispersione dei vapori di Cl è minima e la distruzione si può ritenere completa, perchè la scarsa quantità di sostanza grassosa che rimane galleggiante, da ripetuti esami fatti, mi risultò perfettamente priva di Hg.

Ottenuto il liquido scolorato, lo si filtra in una larga capsula e lo si fa

(1) C. PIERPAOLI : *Sulle cause di perdita del Hg nel metodo di distruzione delle sostanze organiche secondo il metodo di Fresenius e Babo e di depurazione del solfuro di mercurio*. Bollettino chimico farmaceutico 1902 Agosto.

(2) G. BRUYLANTS : *La destruction des matières organiques en toxicologie*. Ann. de Pharm. de Louvain, Ag. 1902.

evaporare lentamente a bagno maria per liberarlo dell'eccesso di Cl ed HCl. Si deve por mente di non portar il residuo troppo a secco per non andar incontro a perdite del cloruro mercurico formatosi.

Ridisciolto il residuo incolore in acqua distillata, si precipita il mercurio in esso contenuto trattandolo con una corrente di HS. Il solfuro precipitato e raccolto su un filtro d'amianto ha un colorito rossastro, ma ridisciogliendolo con acqua regia, liberando il liquido ottenuto con lenta evaporazione a caldo dagli acidi nitrico e cloridrico e riprecipitandolo si ottiene dopo due o tre precipitazioni un solfuro perfettamente nero ed un liquido scolorato e trasparente. Giunti a questo punto il precipitato viene raccolto in un filtro a ceneri note previamente tarato, lo si lava prima con acqua acidulata con HCl, poi con una soluzione acquosa di solfuro d'ammonio ed infine con acqua distillata finchè il filtro seccato a 100° presenta un peso costante.

Fatto questo, lo si lava per tre o quattro volte con una soluzione bollente d'iposolfito di soda a fine di asportare lo zolfo che ci si potrebbe trovare. Si ripete il lavaggio con acqua distillata, si secca il filtro a 100° e lo si ripesa. La differenza fra le due pesate rappresenterà la quantità di solfuro di mercurio ritrovata.

Esperienza I.

31-3-05. Cavia. Iniezione nei glutei in tre riprese nella giornata di gr. 0,02 di Mercurio colloidale sciolta in proporzioni eguali di acqua e glicerina.

	SHg ritrovato gr.	
	Urine.	Feci.
Iniettata in tutto una quantità di Hg. corrispondente a SHg. gr.	0,01830	
1-4-05. Urine cc. 170	0,00120	
Feci gr. 22		0,00198
4-4-05. Urina cc. 120	0,00102	
Feci gr. 20		0,00240
9-4-05. Urina cc. 210	0,00080	
Feci gr. 27		0,00216
14-4-05. Urine cc. 200	0,00080	
Feci gr. 19		0,00171
15-4-05. Urina cc. 260	0,00160	
Feci gr. 18		0,00180
18-4-05. Urine cc. 210	0,00000	
Feci gr. 24		0,00000
	0,00542	0,01005
SHg iniettato gr.	0,01830	
SHg ritrovato gr.	0,01547	
Differenza gr.	0,00283	

In questa esperienza l'eliminazione del Hg tanto colle feci che colle urine durò 16 giorni. L'animale non dimostrò che un pò di inappetenza nei primi giorni dopo l'iniezione intramuscolare. Dal totale delle analisi si può osservare che il Hg fu eliminato di più colle feci che colle urine (il doppio) e che complessivamente su gr. 0,0183 iniettati non si ritrovarono gr. 0,00283.

Esperienza II.

27-4-05. Cavia. -- Iniezione intramuscolare di gr. 0,02 di Mercurio colloidale sciolto in parti eguali ni acqua e glicerina, divisa in tre volte nella giornata.

		SHg ritrovato gr.	
Iniettato in tutto una quantità di mercurio corrispondente a SHg. gr.		Urina.	Feci.
		0,02790	
29-4-05.	Urina cc. 150		
	Feci gr. 54	0,00240	0,0007
1-5-05.	Urina cc. 250	0,00440	
	Feci gr. 80		0,0012
3-5-05.	Urina cc. 300	0,00240	
	Feci gr. 68		0,0070
7-5-05.	Urina cc. 300	0,00300	
	Feci gr. 80		0,0016
8-5-05.	Urina cc. 125	0,00070	
	Feci gr. 26		0,0012
12-5-05.	Urina cc. 180	0,00000	
	Feci gr. 56		0,0030
16-5-05.	Urina cc. 250	0,00000	
	Feci gr. 53		traccie
			0,01470
	SHg iniettato gr.	0,02790	
	SHg ritrovato gr.	0,02760	
	Differenza gr.	0,00030	

L'eliminazione colle urine durò 12 giorni, e colle feci 16 giorni. Anche in questo caso il Hg fu eliminato maggiormente attraverso il tubo intestinale. La cavia poco ebbe a soffrire per l'iniezione. La perdita fu di solo gr. 0,0003.

Esperienza III.

24-5-05. Coniglio del peso di kg. 1,250.
Si danno colla sonda esofagea cc. 6 di una
soluzione idroglicerinica di Mercurio collo-
dale, contenenti una quantità di Mercurio
corrispondente a SHg. gr.

25-5-05. Urina cc. 100	Feci gr. 12
27-5-05. » 229	» 42
30-5-05. » 200	» 76
1-6-05. » 200	» 32
3-6-05. » 160	» 15

Nella notte tra il 2 ed il 3 il coniglio muore.
All'autopsia : grave gastroenterite catarrale,
feci diarroiche, nei reni poco marcata la zona
tra la sostanza corticale e midollare, glomeruli
ben visibili — fegato congesto nerastro — fatta
la ricerca del mercurio si ritrovano

nelle feci SHg gr.	0,0032
nell'intestino »	0,0009
Polmoni e cuore »	0,0008
Fegato »	0,0015
Reni »	0,0007

	0,0071
SHg iniettato gr.	0,0558
» ritrovato »	0,0506
Differenza gr.	0,0052

SHg ritrovato gr.		
0,0558	Urina.	Feci.
	0,0007	0,0011
	0,0008	0,0160
	0,0017	0,0094
	0,0023	0,0059
	traccie	0,0057
	Ritrov. nelle feci 0,0380	
	» nell'urina 0,0055	
	» negli organi 0,0071	
	Totale gr. 0,0506	

In questo caso il coniglio morì 8 giorni dopo la somministrazione per via gastrica dell'irgolo, quando il Hg era già scomparso dalle urine. L'eliminazione fu molto maggiore per le feci (il sestuplo). Sommando tutto il Hg ritrovato nelle urine, nelle feci e negli organi rimane una perdita di gr. 0,0052.

Esperienza IV.

30-5-05. Coniglio del peso di kg. 1,180. Si danno colla sonda gastrica cc. 8 di soluzione idroglicerica di mercurio colloidale contenenti una quantità di mercurio corrispondente a SHg.

2-6-05. Alla mattina si trova morto si raccolgono
 Urina cc. 100 contenente SHg.
 Feci gr. 80 " " "

SHg totale

Autopsia: Fegato congesto con qualche zona giallognola — gastroenterite catarrale — feci diarroiche — nei reni poco marcata la zona tra le piramidi e la sostanza corticale. I vari organi contengono SHg:

Fegato	gr. 0,0008
Polmoni e cuore	" 0,0000
Milza	" tracce
Intestini	" 0,0061
Feci	" 0,0664
Reni	" 0,0010

Totale

SHg ritrovato

SHg ritrovato.	
	gr. 0,0834
gr. 0,0007	
" 0,0029	
gr. 0,0036	
gr. 0,743	
gr. 0,0779	
Differenza	gr. 0,0055

La somministrazione per via orale di gr. 0,7892 di Mercurio colloidale produssero la morte del coniglio in due giorni. Il Hg si trovò principalmente nel contenuto e nella parete intestinale; ma anche nel fegato e nei reni la quantità ritrovata fu notevole. Anche in questo caso si ebbe una piccola differenza in meno nel risultato complessivo delle varie analisi.

Esperienza V.

2-6-05. Cavia peso gr. 600. Iniezione ipodermica di 4 cc. di soluzione idroglicerinica di Mercurio colloidale contenente una quantità di mercurio corrispondente a SHg.

4-6-05 morte. Si raccolgono

Urina cc. 65 contenente SHg.

Feci gr. 23 " "

SHg totale

Autopsia : Leggera degenerazione grassa del fegato — gastroenterite catarrale — feci diarroiche reni congesti.

I vari organi contengono SHg :

Polmoni e cuore gr. 0,0006

Intestini » 0,0024

Fegato » 0,0022

Feci » 0,0100

Reni » 0,0014

Tessuto nel quale fu fatta l'iniezione » 0,0150

Totale gr.

SHg ritrovato

SHg ritrovato.	
	gr. 0,0372
gr. 0,0006	
» 0,0031	
gr. 0,0037	
gr. 0,0316	
	gr. 0,0353
Differenza gr.	0,0019

La morte della cavia avvenne due giorni dopo l'iniezione ipodermica. Nel luogo dell'iniezione esisteva ancora una forte quantità di Hg, molto anche se ne trovò nelle feci, vengono poi in ordine decrescente gli intestini, il fegato i reni, ed infine i polmoni ed il cuore. La perdita del Hg fu molto piccola.

Riassumendo adunque dalle mie ricerche, sull'eliminazione del Mercurio risulta :

I. — Che qualunque sia la via di somministrazione dell'irgolo, il Hg viene eliminato tanto con le urine che con le feci.

II. — Che le feci costituiscono la principale via di eliminazione dell'irgolo. Ed invero se l'enorme differenza che si osserva nell'esperienza terza può essere addebitata al fatto che l'irgolo somministrato per via orale in buona parte non è stato assorbito, nelle esperienze I e II la sostanza venefica fu iniettata nel tessuto muscolare, per modo che la forte quantità di Hg ritrovata nelle feci deve di necessità esser stata eliminata o per mezzo della bile, oppure attraverso le pareti dell'intestino.

III. — Che il Hg incomincia assai presto ad essere eliminato e poi continua ad apparire negli escreti per parecchi giorni (da 6 a 18). L'eliminazione in alcuni casi comincia subito dal primo giorno ad essere abbondante e dopo va un pò alla volta diminuendo (esp. I), in altri casi,

e sono i più numerosi, nei primi giorni tanto nelle urine che nelle feci si trovano piccole quantità di Hg, si ha poi un progressivo aumento, finchè, raggiunto un massimo, la quantità del metallo eliminato ritorna a diminuire fino alla sua completa scomparsa.

IV. — In generale il Hg. scompare contemporaneamente nelle urine e nelle feci, — fa solo eccezione l'esperienza II nella quale non fu trovato nell'analisi delle urine 4 giorni prima di ottenere il reperto negativo nelle feci.

V. — In vari casi gli esami furono ripetuti nei giorni susseguenti alle ultime analisi negative senza più trovar tracce di mercurio. Resta così stabilito che le piccole differenze in meno riscontrate tra la quantità di mercurio somministrata e quella ritrovata, devono dipendere, o dal fatto che una parte di esso ha formato nell'organismo delle combinazioni molto stabili difficilmente decomponibili nei normali processi di metabolismo cellulare, oppure da imperfezione di tecnica.

Questi risultati trovano riscontro nei lavori di quasi tutti gli autori che si occuparono dell'eliminazione del Hg sia nell'uomo che negli animali (KROENFELD e STEIN (1), SCHUSTER (2)). Solo WELANDER (3) dà la massima importanza all'emuntorio renale ma sembra che questa discrepanza dipenda dal fatto che quando il Hg è dato in piccola quantità viene eliminato principalmente con le urine, mentre quando le dosi sono più elevate la maggior eliminazione avviene per l'intestino (SCHMIEDEBERG, VIRCHOW, GOLA (4)); anzi secondo Schmiedeberg le enteriti frequenti nell'intossicazione mercuriale dipendono appunto dal passaggio del veleno attraverso le pareti intestinali.

Le mie esperienze confermerebbero questa ipotesi, perchè nei casi in cui minore fu la quantità di Hg ritrovata nelle feci, i fenomeni di intossicazione furono più leggeri e le feci continuarono quasi sempre ad essere eliminate sotto forma di sibale.

Per quanto riguarda la localizzazione del Hg negli organi esistono numerosi lavori dai quali risulta in generale, che qualunque sia il preparato di Hg adoperato e la via per la quale esso venga introdotto nell'organismo, si trovano solo differenze quantitative. In ogni caso il Hg è più abbondante nel grosso intestino, nei reni, nel fegato, mentre nella milza, nella tiroide, nei polmoni e nei muscoli la quantità ritrovata è assai scarsa:

(1) KROENFELD u. STEIN : *Die Ausscheidung des Quecksilber bei cutaner, subcutaner und interner Verabreichung*. Arch. f. Derm. u. Syph. 1890, H. 6.

(2) SCHUSTER : *Med. Centralblatt* 1884, S. 273.

(3) WELANDER : *Ueber die Behandlung von Syphilis mittelst neberstreichen nicht Einreibens mit mercurial Salbe*. Arch. f. Derm. u. Syphil. 1893.

(4) GOLA : *Il comportamento del Mercurio nell'organismo*. Arch. inter. de Pharmacodynamie et de Thérapie, vol. VII, f. III et IV 1900, page 203.

ed infine dal cervello dalle ossa e dalle ghiandole salivari solo in qualche caso se ne possono ottenere tracce (ULLMANN (1), LUDWIG e ZILLNER (2), BÖHM (3)). Il Hg si trova adunque prevalentemente negli organi in cui si osservano più profonde le lesioni anatomiche, sia che ne costituiscano le vie di eliminazione (intestino, reni), sia che abbiano la proprietà di fissarlo per difendere il più possibile l'organismo dalla sua azione nociva (fegato). Anzi per quanto concerne il fegato alcuni autori si sono occupati recentemente di stabilire sotto quale forma il Hg si fissa in quest'organo e si tratterebbe secondo GOLA di composti fosforati, quali la nucleina e la lecitalbumina, e secondo altri verrebbe invece immagazzinato prevalentemente dalle globuline (SLOWTZOFF (4), ZOLTAN DE VAMOSSY (5)).

Un accurato esame dei protocolli delle mie esperienze permette di concludere che anche per il Mercurio colloidale si ripetono gli stessi fenomeni osservati dai vari autori in seguito alla somministrazione degli altri composti mercuriali.

Nella milza, nei polmoni e nel cuore trovai piccole quantità di Hg, mentre invece nel fegato, nei reni e nella parete intestinale esso fu sempre abbondante; per quanto riguarda i reni la quantità di Hg ritrovata apparisce maggiore se si considera la piccolezza di questi organi in confronto del fegato.

Mutando la via d'introduzione del veleno si possono rilevare solo delle differenze quantitative, le quali sono specialmente notevoli nei casi (esp. IV) in cui l'animale morì pochi giorni dopo la somministrazione per via gastrica, mentre cioè l'assorbimento non era ancora del tutto avvenuto. Nell'esperienza III invece, nella quale l'animale sopravvisse 8 giorni ad un analogo trattamento il reperto chimico fu molto simile a quello che si ottenne nell'esperienza V in seguito ad iniezione ipodermica d'irgolo.

(1) ULLMANN : *Ueber die Lokalisation des Quecksilbers metalles in thierischen Organismus nach verschiedenartiger Application von Quecksilber präparaten*. Arch. f. Derm. u. Syph. 1893 II.

(2) LUDWIG u ZILLNER : *Ueber die Lokalisation des Quecksilbers im thierischen Organismus nach Vergiftung mit Aetzsublimat*. Wien Klin. Woch. 1890, N. 25.

(3) BÖHM : *Quantitative Untersuchungen über die Resorption und Ausscheidung des Quecksilbers bei innerlicher Verabreichung von Hydrargirum salicylicum*. Zeitsch. f. physiol. Chemie XV, S. 1.

(4) SLOWTZOFF : *Ueber die Bindung des Quecksilbers und Arsens durch die Leber*. Hofmeister's Beiträge zur Chem. Physiologie u. Path. Bd. I. S. 281.

(5) ZOLTAN DE VAMOSSY : *Sur le mécanisme d'emmagasinement du foie vis-à-vis des poisons*. Arch. intern. de Pharmacodynamie et de Thérapie. Vol. XIII, t. III et IV 1904, page 155.

AUS DEM PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTE DER UNIVERSITÄT Breslau.
DIREKTOR : PROF. DR. W. FILEHNE.

Quantitative Bestimmung der Löslichkeit einiger fester Substanzen im Lanolin.

VON

DR. PHIL. G. KLOSE,
Assistenten des Instituts.

Mit Vorwort von Wilh. Filehne.

Die quantitativen Bestimmungen, über die Herr Dr. G. KLOSE im Folgenden berichten wird, sind eine Ergänzung der Untersuchungen, die L. MAHN im Sommer 1896 auf meine Veranlassung angestellt hat und die ich zusammenfassend in der Berl. Klinisch. Wochenschr. 1898 No. 3. wiedergegeben habe.

Ich war hierbei, gegenüber den damaligen recht vagen, übrigens auch heute noch in gewissen Lehrbüchern der Pharmakologie vertretenen Anschauungen über die Möglichkeit perkutaner Resorption von Arzneistoffen (1), von der Ansicht ausgegangen, dass nur solche Stoffe durch die Oberhaut dringen, die sich in ihr lösen können. Ich formulierte daher die Vorbedingung für die Resorption durch die Epidermis hindurch dahin, dass nur solche Substanzen auf diesem Wege in den Organismus gelangen, die sich in den die Epidermis vollständig durchtränkenden

(1) Es wurde hier gewöhnlich angenommen, dass die Möglichkeit nur für « flüchtige » Substanzen bestände. Einerseits aber habe ich darauf hingewiesen (l. c.), dass dies angesichts der hohen Siedepunkte von Menthol, Carbol, Acridin usw. sehr merkwürdig klingt; andererseits ist gezeigt worden (NOELLE : *Untersuchungen über d. Absorptionsvermög. d. Hautf. Gase*. Inaug. Diss., Würzburg 1892), dass selbst Substanzen, die an sich die Epidermis passieren können und zudem leicht verdampfen, z. B. Chloroform, doch, wenn sie wirklich in *Dampfform* herangebracht werden, die menschliche Haut nicht in nachweisbarer Mengen durchsetzen.

Stoffen, d. h. den *Cholesterinsubstanzen* und Talg fetten lösen (1). Wie man sieht, sind das die Substanzen, die von OVERTON später unter der Namen der « *Lipoide* » zusammengefasst worden sind, und die nach seiner, jetzt wohl fast allgemein geteilten Ansicht für die Wirksamkeit pharmakologischer Agentien, besondere die sog. Narkotica ausschlaggebend sind. Ich liess deshalb Herrn MAHN eine Reihe für epidermatische Einwirkung wichtiger Substanzen daraufhin prüfen, ob sie sich in *Lanolin* (dem am bequemsten zugänglichen Cholesteringemische) und in Olivenöl lösten, unter der Voraussetzung, dass die so gewonnenen Ergebnisse im grossen Ganzen auch für das Cholesterin und das Fett der menschlichen Haut gelten können (2).

W. F.

Die bisher erschienenen Arbeiten (3) über den Durchgang von Substanzen durch die intakte Epidermis haben diese Frage immer nur in qualitativer Hinsicht behandelt. Es was daher von Interesse auch in quantitativer Hinsicht einen Einblick in diese Verhältnisse zu gewinnen, obwohl man sich nicht verhehlen konnte, dass bei einem Fett als Lösungsmittel — in diesem Falle Lanolinum anhydricum (Lanolinfabrik OSCAR ANDERS, Berlin, Schmelzpunkt ca 46°) — die Bestimmungen sich nicht so einfach gestalten würden, als bei den gebräuchlichen organischen und anorganischen Lösungsmitteln, und dass je nach der hierbei in Anwendung gebrachten Methode abweichende Resultate erhalten werden konnten. Trotz dieser nicht zu verkennenden Bedenken folgte ich der Aufforderung, diese Arbeit zu unternehmen, und den Versuch zu machen, die weiter unten angegebenen Substanzen auf ihre Löslichkeit in quantitativer Hinsicht zu prüfen.

(1) Späterhin ist von uns diese Anschauung dahin erweitert worden, dass auch das Keratin eine Rolle spiele. Es wurde nämlich gezeigt (FILEHNE u. BIBERFELD: *Beitr. z. Chem. Phys. u. Pathol.*, 1904, Bd. 5. S. 449), dass mit Lanolin getränktes Keratin z. B. Wasserdampf aufnehme, was Lanolin allein nicht tut.

(2) Diese meine Auffassung, dass für die perkutane Resorption nur Cholesterin resp. fettlösliche Körper in Frage kämen, ist im Jahre 1904 durch das Tierexperiment gestützt worden. SCHWENKENBECHER (*Arch. f. Physiol.* 1904) fand in einer auf OVERTON'S Anregung ausgeführten Arbeit, dass in Aether (*lipoid*) lösliche Substanzen von der Haut der Säugtiere im allgemeinen leicht resorbiert werden

(3) A/ L. MAHN, Inaug. Diss. Breslau 1897. (In dieser Arbeit ist bereits die Angabe enthalten, dass Sublimat in Lanolin und Olivenöl löslich ist. HOEBER (*Pflüger's Archiv.* 1901, Bd. 86, S. 208) der annimmt, dass OVERTON als erster in einer 1899 erschienenen Publication auf diese Löslichkeitsverhältnisse hingewiesen habe, scheint diese Arbeit bezw. die Zusammenfassung in der Berlin. Klin. Wochenschr. übersehen zu haben.)
B/ FILEHNE u. BIBERFELD, l. c.

Die Herstellung der für die vorliegende Untersuchung nötigen Proben geschah auf folgende Weise :

Gleiche Mengen Lanolin anhydr. und der auf ihre Löslichkeit darin zu untersuchenden fein gepulverten Substanz wurden in der Wärme — bei 45° — miteinander verrieben und durch ein vierfaches Lanolinfilter bei der nämlichen Temperatur filtriert.

Zur Untersuchung kamen :

1. *Sublimat.* — Das Filtrat ist gelb. Das Lanolin darin wird auf dem Wasserbade durch Salzsäure und Kaliumchlorat zerstört, die wasserhelle Flüssigkeit zur Trockene verdampft, der Rückstand mit wenig salzsäurehaltigem Wasser aufgenommen, das Quecksilber mit Schwefelwasserstoff als Quecksilbersulfid gefällt, filtriert, bei 105° getrocknet und gewogen :

8.5408 g Filtrat gaben 0.1009 g Hg S entsprechend 1.53 % Hg Cl₂.

2. *Quecksilbernitrat.* — Das Filtrat ist gelb und wird in derselben Weise wie das vorige verarbeitet :

1.1043 g Filtrat gaben 0.0092 g Hg S entsprechend 1.13 % Hg (NO₃)₂.

3. *Schwefel.* — Das Filtrat ist gelb. Auch hier wird zur Zerstörung des Lanolins Salzsäure und Kaliumchlorat angewendet und die klare Flüssigkeit mit Bariumchlorid gefällt :

3.9687 g Filtrat gaben 0.1072 g Ba SO₄ entsprechend 0.37 % S.

4. *Ferrichlorid und Ferrosulfat.* — Das Filtrat des ersteren ist schwarzbraun, das des letzteren braungelb. Für diese in Wasser leicht löslichen Eisensalze hätte man hoffen können, dass das Extrahieren des Filtrats mit Wasser genügen würde, alles in Lanolin gelöstes Salz herauszuwaschen. Doch zeigte sich, dass von Ferrichlorid nur 0.68 % an das Wasser abgegeben wurden, während Auftropfen von Schwefelammonium auf den mit Wasser behandelten Rückstand starke Schwarzfärbung des letzteren zur Folge hatte, was auf Anwesenheit von Eisen schliessen liess, da reines Lanolin diese Erscheinung nicht zeigte. Es wurde daher das Auswaschen mit Wasser unterlassen, und eine gewogene Menge des Filtrates verascht, geglüht, der Glührückstand mit Soda und Salpeter geschmolzen und mit Wasser ausgezogen. In dem wässerigen Auszuge wurde das Eisen mit Ammoniak und Chlorammonium gefällt, filtrirt, geglüht und als Eisenoxyd gewogen :

5.6407 g Filtrat gaben 0.1216 g Fe₂ O₃ entsprechend 4.01 % Fe Cl₃.

Hingegen löst sich Eisensulfat so gut wie gar nicht, denn im wässerigen Auszuge sind nur Spuren von Eisen nachzuweisen, und das Filtrat färbte sich mit Schwefelammonium betupft weder schwarz, noch gab es

in vorstehender Weise behandelt, eine Lösung, in der gewichts- oder massanalytisch Eisen nachgewiesen werden konnte. Es handelte sich wie bei dem wässerigen Auszuge nur um Spuren (1).

5. *Bleiacetat*. — Das Filtrat ist gelb. Auch hier gelang es durch Auskochen mit Wasser dem Filtrat nur einen kleinen Bruchteil des Metallsalzes, nämlich 0.048 % zu entziehen, während der mit Wasser behandelte Rückstand mit Schwefelwasserstoffwasser betupft deutliche Schwärzung zeigte. Im Filtrat wurde daher das Lanolin durch Kochen mit rauchender Salpetersäure allmählich zerstört, die überschüssige Säure durch mehrmaliges Abdampfen verjagt und der Rückstand mit wenig Essigsäure und Wasser aufgenommen. In der so erhaltenen Lösung wurde das Blei als Sulfat gefällt :

4.008 g Filtrat gaben 0.0407 g Pb SO₄ entsprechend
1.09 % Pb (C₂H₃O₂)₂.

6. *Jod*. — Das Filtrat ist dunkelbraun. Es wurde so lange mit Alkohol extrahiert, bis ein Tropfen des letzteren auf Zusatz von Stärkelösung keine Blaufärbung mehr gab. Im alkoholischen Auszuge wurde das Jod massanalytisch bestimmt :

0.454 g Filtrat enthalten 0.00608 g J, d. i. 1.34 % Jod.

Da aber, obwohl der zur Extraction benutzte Alkohol auf Stärkezusatz keine Blaufärbung mehr gab, das Lanolinfiltrat seine charakteristische Braunfärbung behielt, so wurde die Jodbestimmung nach CARIUS ausgeführt :

I. 0.1591 g Filtrat gaben 0.0162 g Ag J entsprechend 5.50 % Jod.

II. 0.1505 g Filtrat gaben 0.0152 g Ag J entsprechend 5.46 % Jod.(2)

7. *Jodkalium*. — Wie sich bei einem orientierenden Vorversuche zeigte, *löst sich* Jodkalium in Wasserfreiem Lanolin **nicht**. [Wurde dagegen Lanolinum hydricum, d. h. ein Lanolin, das 30 % emulgierten Wassers enthielt, verwendet, so war das Filtrat etwas braun gefärbt (offenbar Zersetzung des Jodkaliums). In dem wässerigen Auszuge, der mit etwas

(1) Die Angabe L. MAHNS, l. c., dass Eisensulfat sich in Lanolin löse, beruht wahrscheinlich auf geringen Verunreinigungen des Eisen-Vitriols oder Lanolins, oder auf einem technischen Fehler bei der Bereitung des Filters. Mit dieser einen Ausnahme habe ich die Angaben MAHNS's bei der Nachprüfung bestätigen können.

(2) Nach der v. HÜBL'schen Methode (mit Chloroform) beträgt die Jodzahl für unser Lanolin 11 %. Bei der oben angegebenen Methode beträgt die Löslichkeit nur 5.5%. In der Praxis kommen epidermatisch alkoholische Jodlösungen zur Verwendung, für welche die Aufnahmefähigkeit bei energischer Pinselung im Maximum ebenfalls 11 % betragen können.

Salpetersäure angesäuert wurde, bestimmte ich mit Silbernitrat das Jod, nachdem ich mich in den letzten Anteilen des Waschwassers durch Zusatz von Kaliumbichromat, Schwefelsäure und Stärkelösung überzeugt hatte, dass keine Blaufärbung mehr eintrat, d. h. kein Jodkalium mehr ausgelaugt wurde.

I. 4.0534 g Filtrat gaben 2.4496 g Ag J entspr. 42.5 % KJ.

II. 0.2972 g » wurden mit Silbernitrat und rauchender Salpetersäure im zugeschmolzenen Rohr erhitzt und gaben 0.1741 g Ag J entspr. 41.4 % KJ].

8. *Jodoform*. — Das gelb gefärbte Filtrat riecht stark nach Jodoform. Zur Bestimmung des Prozentgehaltes an letzterem wurde eine abgewogene Menge des Filtrates mit rauchender Salpetersäure und Silbernitrat im zugeschmolzenen Rohr erhitzt und das entstandene Jodsilber auf Jodoform umgerechnet :

I. 0.2710 g Filtrat gaben 0.0237 g AgJ entspr. 4.9 % Jodoform.

II. 0.3012 g Filtrat gaben 0.0259 g AgJ entspr. 5.1 % Jodoform.

9. *Phenol*. — Das Filtrat ist rotbraun gefärbt und riecht stark nach Phenol. Jedoch gelang es nicht, das Phenol so auszuschütteln, dass mit Eisenchlorid eine mehr als vorübergehende Violettfärbung erzeugt wurde; das Phenol kolorimetrisch zu bestimmen, war daher nicht möglich. Tatsächlich hat sich aber Phenol und zwar in nicht unbedeutlicher Menge gelöst, nur hat sich für die Phenolbestimmung im Filtrat keine Methode gefunden.

10. *Kampher*. — Das gelbe Filtrat riecht deutlich nach Kampher. Eine gewogene Menge des Filtrates wird so lange mit kaltem Alkohol geschüttelt, bis eine Probe dieses Auszuges die Ebene des polarisierten Lichtstrahles nicht mehr dreht. Der alkoholische Auszug wurde auf 100 cm. aufgefüllt und polarisiert : $n_D = + 0.30$.

Dies entspricht 0.31 Kampher. Da 2.7593 g Filtrat zur Verwendung kamen, so beträgt die Löslichkeit des *Kamphers* in Lanolin gegen 11.2 %. Diese Zahl könnte zu niedrig sein, da bei der angewandten Temperatur und der Langsamkeit des Filtrierens ein Teil des Kamphers Gelegenheit gehabt hat zu verdunsten.

11. *Cantharidin*. — Aus dem Filtrat versuchte ich das Cantharidin durch Ausschütten mit kaltem Alkohol zu extrahieren. Da sich aber zeigte, dass Lanolin, wenn auch nur in geringer Menge, in kaltem Alkohol löslich ist, so wurde nach Angabe DIETERICH'S (1) Ameisensäure, in der Cantharidin, nicht aber Lanolin löslich ist, als Extraktionsflüssigkeit verwendet.

0,8954 g Filtrat enthielten 0,0376 g Cantharidin = 4,2 %.

Breslau, Mai 1907.

(1) Zeitschr. f. anal. Chem. 23, 238 (1884) u. 25, 251 (1886).

Recherches expérimentales sur les médicaments cardio-vasculaires,

PAR

LE D^r F. LISIN (1).

I. — Historique et considérations préliminaires.

Le traitement des hémorragies internes — en dehors de quelques cas où la chirurgie, de plus en plus audacieuse ose actuellement intervenir — ce traitement, disons-nous, est purement médical.

Sans vouloir parler des moyens agissant sur la coagulabilité du sang pour l'augmenter, nous voudrions spécialement nous occuper des moyens provoquant une vaso-constriction directe ou par voie réflexe et aboutissant ainsi — du moins théoriquement — à la formation de caillots qui oblitèrent les vaisseaux ouverts et mettent obstacle à l'écoulement libre du sang au-dehors.

Et pour atteindre ce but, il faut logiquement se demander quels sont les éléments qui interviennent pour modifier cet écoulement.

A l'encontre des idées de tout empirisme, il est évident que le calibre des vaisseaux ne peut être le seul élément actif; on est même en droit de se demander s'il intervient réellement ou du moins s'il n'est pas des cas dans lesquels son action est contrebalancée voire même vaincue par d'autres facteurs.

En effet, si l'élévation de la pression sanguine est proportionnelle à la constriction des vaisseaux, il est clair que le débit d'une plaie, mise dans ces conditions, ne subira aucune variation ni en moins, ni en plus; par contre si l'augmentation de la pression dépasse, pour n'importe quelle

(1) Travail couronné au concours des Bourses de voyage de 1906.

cause, l'influence du rétrécissement vasculaire, le sang s'écoulera plus abondamment.

Il paraissait cependant tout simple d'administrer des médicaments vaso-constricteurs dans le traitement des hémorragies internes.

Mais quand on considère les opinions multiples émises sur cette manière de faire et sur les résultats qu'on devrait en attendre, on est en droit de se demander si ce procédé est bien logique et rationnel.

Nous faisons allusion ici, spécialement à l'action de l'ergot de seigle et ses dérivés, employés de longue date déjà, plutôt pour imiter les grands maîtres de la thérapeutique, car en dehors du domaine de la gynécologie, on n'en a pas démontré expérimentalement l'efficacité réelle. De plus, les auteurs qui se sont occupés de cette question, n'en ont souvent étudié qu'un chapitre; les uns envisageaient les résultats cliniques, d'autres l'action sur la pression sanguine, beaucoup ne tenaient compte que du rétrécissement vasculaire; d'autres encore en ont révélé les propriétés angiotoniques et cardiotoniques: et à l'aide de chacune de ces actions, on émettait des opinions, on créait des théories.

Et pour mieux nous en assurer, interrogeons quelques-uns de ces auteurs:

TROUSSEAU (1), dans son traité de thérapeutique dit: nous avons essayé l'ergot de seigle pour arrêter les hémorragies autres que celles de la matrice; nous n'avons pas obtenu de succès ou si nous en avons obtenu, nous n'avons pu l'attribuer au médicament. Il est en effet bien difficile de juger de l'influence d'un médicament sur une hémorragie, accident essentiellement temporaire et variable.

ARNOZAN (2) de son côté, se montre tout aussi réservé; il trouve que théoriquement les indications de l'emploi de l'ergot de seigle contre les hémorragies des organes autres que l'utérus sont assez contradictoires. L'ergot, en faisant contracter le vaisseau ouvert, favorise la formation du caillot, mais en augmentant la tension vasculaire, il favorise l'écoulement. En pratique, continue-t-il, il agit bien dans la plupart des cas, nous ne disons pas dans tous.

Or comment expliquer qu'un médicament, dont on croit connaître le mode d'action, puisse réussir dans certains cas, échouer dans d'autres, alors que les conditions semblent être les mêmes ou à peu de chose près?

MANQUAT (3) croit avoir résolu une partie du problème en envisageant les conséquences possibles d'un rétrécissement vasculaire seul; dans son traité, il conclut en ces termes:

Suivant NOTHNAGEL et ROSSBACH, seuls les vaisseaux de l'intestin et de l'utérus se contractent immédiatement après l'injection de l'ergot et il en résulte une anémie de ces organes, qui explique mieux que l'abaissement (?) de la pression sanguine, l'efficacité de cette substance dans les hémorragies intestinales et utérines.

Pour BENARD (4) l'action du seigle ergoté serait un peu plus complexe et différente; il y aurait au contraire diminution de la tension dans le système à sang rouge ou aortique, augmentation de tension dans le système à sang noir ou système cave, par suite des contractions pulmonaires en premier lieu. En second lieu, les artérioles générales étant entreprises, il y aurait équilibre avec légère augmentation générale de pression.

PENZOLDT (5) se montre plus sceptique dans l'emploi du seigle ergoté, mais justifie sa manière de faire en disant que l'administration la plus fréquente des préparations de seigle ergoté, après celles relevant du domaine de l'obstétrique et de la gynécologie, se fait contre les hémorragies pulmonaires, stomachales, intestinales, alors, dit-il, que cette indication ne repose pas sur une base suffisante ni expérimentale, ni empirique.

Combien est juste l'opinion de SOULIER (6) quand il nous fait remarquer qu'il serait possible que la vaso-constriction produite par les deux principes actifs ne fut pas suffisamment active à la dose à laquelle on administre le seigle ergoté.

Évidemment la question des doses mérite d'être prise à part. Ce serait une profonde erreur, toutefois, de croire qu'entre l'intensité et la quantité donnée d'un médicament, il y a un rapport régulièrement mathématique. Les grandes doses amènent souvent des résultats inverses à ceux de petites doses (LÉPINE).

D'ailleurs on peut dire avec HAHNEMANN que tout médicament produit sur l'homme deux effets opposés, suivant qu'on le prescrit à petites ou à fortes doses. Nous ne voudrions pas généraliser cette question, mais c'est reconnaître avec CLAUDE BERNARD que toute substance qui excite d'abord un nerf, finit par le paralyser.

On sait aussi combien le cœur régulateur de la circulation et moteur central, est vite et facilement lésé par une dose plus ou moins forte de médicament quelconque.

Cependant, il faut reconnaître que si la dose qu'on peut qualifier d'« efficace » n'est pas atteinte, on ne doit pas s'attendre à des résultats positifs et surtout, si les résultats obtenus sont ceux qu'on espérait — et dans notre travail, c'est l'arrêt de l'hémorragie —, l'interprétation du phénomène en deviendra tout autre et la cause devra en être recherchée très minutieusement. Et cette dose efficace est d'autant moins vite et moins facilement atteinte que la substance est introduite habituellement par voie sous-cutanée, plus souvent encore par voie stomachale.

Ainsi, d'après WERTHEIMER et MAGNIN (7), quand on fait à un animal une injection sous-cutanée d'ergotine à la dose de 1 c.c. par kg. — ce qui est une forte dose — la pression se modifie peu, s'élève seulement de 1.5 à 2 cm., parfois 3 centimètres. Seule, d'après eux, l'action vaso-

constrictive se manifesterait, phénomènes qui paraissent un peu contradictoires.

D'après PÉTON et LABORDE, d'ailleurs cette vaso-constriction pourrait s'exercer directement sur la paroi vasculaire sans l'intervention du système nerveux.

Quoiqu'il en soit, continuent-ils, le principe qui agit sur le cœur ne fait plus sentir ses effets sans doute parce qu'il est absorbé trop lentement. C'est donc à tort qu'on a attribué l'action hémostatique de l'ergotine à l'affaiblissement du cœur et à la chute de pression.

Mais alors comment agit cette substance ; il est aisé de dire qu'elle n'agit pas de telle façon. Et quand on se pose la question de savoir par quel mécanisme elle amène l'hémostase, on reste hésitant ou émet quelque hypothèse et encore avec des restrictions.

Parlant d'une autre propriété du seigle ergoté, STOCKVIS (8) dit qu'on ne peut mettre en doute l'action angiotonique de cette substance, depuis KOBERT et JACOBI. On doit cependant reconnaître qu'un voile mystique recouvre son action hémostatique. Il se pourrait qu'il faille simplement faire entrer en jeu pour expliquer l'hémostase, le pouvoir de ralentir le pouls, de produire le 1^{er} stade de la digitale, c'est-à-dire l'action légèrement cardiotonique. D'ailleurs certains auteurs, voulant sans doute renforcer cette propriété, associent la digitale à la poudre d'ergot.

STOCKVIS, à un autre endroit de son traité ajoute encore ceci : L'expérience a démontré que les hémorragies spontanées survenant dans les organes internes peuvent être conjurées par des médicaments introduits dans le courant circulatoire et que la plupart de ces médicaments appartiennent au groupe des angiotoniques. Cependant les angiotoniques en question ne se montrent styptiques à action générale non ambiguë que quand il s'agit d'hémorragies utérines, non qu'ils seraient inactifs dans des hémorragies survenant dans d'autres organes, mais pour ces hémorragies, la question se pose de savoir si l'effet styptique est déterminé exclusivement par résorption ou bien s'il est en même temps le résultat de processus réflexes provoqués par une irritation locale. Et il faut en convenir sans restriction. Jusqu'ici personne n'a réussi à démontrer qu'il s'agit, dans ces cas, d'une action générale après résorption.

On n'est pas bien fixé, comme on le voit, par l'énumération de ces opinions, non seulement sur le mécanisme de l'action du seigle ergoté, mais encore sur son efficacité dans le traitement des hémorragies autres que celles qui s'observent dans les affections gynécologiques ou lors de l'accouchement.

Si nous envisageons seulement l'action du seigle ergoté, nous voyons. et c'est là une opinion généralement admise : que par injection intraveineuse, la pression monte dans la circulation pulmonaire tandis qu'elle

n'est pas modifiée dans l'oreillette gauche et qu'elle diminue d'abord pour augmenter ensuite dans la grande circulation (WERTHEIMER, RICHEL, PLUMIER). Ce seul fait suffit pour concevoir des effets différents de l'ergotine dans les hémorragies, suivant la voie d'introduction et suivant le siège de l'hémorragie : l'augmentation de la pression pulmonaire est en effet notablement moins marquée que l'augmentation de la pression dans la grande circulation. STOCKVIS dit, nous l'avons vu, que l'on peut concevoir une action de l'ergot analogue à celle de la digitale dans le premier stade de son action, c'est-à-dire son pouvoir cardiotonique.

Si l'action vasculaire de l'ergot est considérée dans son mécanisme, on arrive à cette conclusion que cette substance agit vraisemblablement — indépendamment d'une action probable sur le système nerveux — également sur l'élément musculaire des vaisseaux.

Et c'est là une raison nouvelle pour admettre l'action différente de l'ergot suivant les états pathologiques. L'action sera évidemment autre sur les vaisseaux dégénérés, athéromateux et scléreux que sur les vaisseaux sains.

D'un autre côté l'action sur le cœur est discutée tout comme l'action vasculaire; dépressive d'abord, elle est renforçante ensuite. Mais les divergences sont grandes.

NOTHNAGEL et ROSSBACH (9) prétendent que le cœur n'est pas du tout modifié. KÖHLER (10) croit que le seigle ergoté détermine un ralentissement du cœur, puis un arrêt en diastole, phénomène qui dépend, dit-il, de l'excitation des vagues.

G. SÉE pense que ce produit amène un ralentissement et un affaiblissement du cœur, ce qui provoquerait une hypotension vasculaire.

D'autres auteurs, au contraire, se proclament en faveur d'une accélération cardiaque avec hypertension vasculaire.

Chez la grenouille, HOLMES a fait des constatations très intéressantes; il a enregistré le ralentissement des contractions cardiaques, en même temps que les pulsations étaient plus petites, les ondes sanguines moins volumineuses.

D'après ROSSBACH, chez le même animal, on verrait que certains segments se contractent, alors que d'autres seraient complètement relâchés, les premiers restant en état de spasme véritable et permanent.

PLUMIER, étudiant l'action du seigle ergoté sur le cœur isolé, constate d'abord un affaiblissement, ensuite un renforcement et une accélération des pulsations cardiaques. Mais quand le cœur est relié à toutes ses connexions nerveuses nous avons une accélération des pulsations à la première période et au contraire un ralentissement à la seconde, ralentissement qui peut être très notable et faire baisser de moitié le nombre des pulsations pris à la minute.

D'autre part les expériences d'onkométrie pratiquées par WERTHEIMER et MAGNIN, refaites par PLUMIER, ont montré que le rein et la rate diminuent de volume sous l'influence de l'administration d'ergotine.

Comme le disent les premiers et comme le confirme le second, la chute de pression résulte d'un affaiblissement des contractions cardiaques, affaiblissement passager auquel succède une augmentation d'énergie qui avec la vaso-constriction explique la hausse ultérieure de pression.

Nous lisons ailleurs, dans WERTHEIMER, qu'il aurait constaté, en même temps que l'augmentation de pression, une rubéfaction très manifeste et très vive de la lèvre supérieure chez le chien. D'autre part, PLUMIER (11) expérimentant sur la patte du chien démontre que l'écoulement du sang est diminué quand on fait passer dans les vaisseaux, du sang avec de l'ergotine.

Si nous résumons tous ces faits, nous constatons que le cœur est affaibli, puis renforcé, les vaisseaux se contractent, l'écoulement sanguin diminue.

Mais sont-ce là des raisons suffisantes pour admettre que l'ergot de seigle et en général les vaso-constricteurs doivent combattre efficacement les hémorragies ?

Évidemment non. Les expériences sur la patte notamment ne peuvent être considérées comme démonstratives à ce point de vue. En effet, dans ce cas, la pression dans tout le système en expérience reste constante et l'on comprend que, dans ces conditions, l'écoulement soit proportionnel à la section des vaisseaux ouverts. Mais il en est autrement chez les animaux en expérience et chez les malades.

Ici en effet, comme facteurs importants de la circulation interviennent la hausse plus ou moins considérable de la pression sanguine et le cœur, envisagé dans ses divers modes d'action, c'est-à-dire sa force propulsive, la quantité de sang qu'il lance à chaque systole, le nombre de ses pulsations pris à la minute.

Ces trois facteurs : vaso-constriction, pression sanguine, cœur, pouvant varier séparément dans le sens du plus ou du moins, peuvent par leurs combinaisons variées, amener divers groupements de conditions dont le résultat peut se déduire logiquement dans certains cas, dans d'autres nécessiter le concours de l'expérimentation.

Cette objection — en ce qui concerne le point de vue auquel nous nous plaçons dans ce travail — faite à l'expérience de PLUMIER sur la patte du chien, ne s'applique pas à ce seul cas spécial donc; on peut la reporter à toutes les expériences faites sur les organes isolés, avec circulation artificielle (reins, poumons, etc.).

D'ailleurs la vaso-constriction dans l'organisme est le plus souvent un

phénomène local qui s'accompagne nécessairement de phénomènes compensateurs.

Il existe même d'après beaucoup d'auteurs un antagonisme entre la circulation de différents organes, un balancement des circulations viscérales, comme le dit WERTHEIMER, ce qui justifie bien les phénomènes compensateurs qui doivent se manifester lors de l'administration d'un médicament vaso-moteur. Mais la résultante réelle, ici encore, ne peut en être établie que par des expériences. C'est pour ces diverses considérations que nous avons repris un certain nombre de recherches en modifiant la méthode d'exploration.

Les considérations précédentes ne s'appliquent pas seulement à l'ergot de seigle, mais encore à d'autres médicaments, notamment aux médicaments cardio-vasculaires. ●

La citation de STOCKVIS seule, suffirait pour que nous pensions à joindre à nos recherches sur l'ergot de seigle, d'autres expériences sur les médicaments cardio-vasculaires.

Il était logique aussi de ne pas négliger l'étude de l'hydrastis canadensis et de l'adrénaline d'un côté, des vaso-dilatateurs de l'autre, nitrite d'amyle, nitroglycérine, éther.

Cette manière de voir est d'autant plus justifiée que, nous le verrons, on a proposé de traiter les hémoptysies aussi bien par le nitrite d'amyle que par la trinitrine ou les iodures mêmes.

2. — Méthode d'exploration ou technique.

Notre méthode consiste essentiellement à mesurer la quantité de sang qui s'écoule d'une plaie artificielle avant et après l'administration de médicaments vasculaires divers.

Cette question du débit, toute de difficultés pourrait-on croire, n'a jamais été étudiée d'une façon bien systématique.

MORAT et DOYON dans leur traité de physiologie la signalent en quelques mots :

« La mesure du débit sanguin est facile; exacte en principe, elle est « sujette à quelques incertitudes dans l'application. Elle présente un « inconvénient sérieux, la coagulation du sang dans les vaisseaux sectionnés ».

CLAUDE BERNARD aussi, s'était servi de l'évaluation du débit pour étudier l'influence vaso-motrice de la corde du tympan.

C'était en effet un inconvénient sérieux que cette coagulation du sang, d'autant plus que nous n'avons expérimenté que sur le chien et que chez cet animal, la coagulation se fait déjà au bout de 5 à 6 minutes, alors que chez l'homme elle demande au moins 15 à 20 minutes.

Pour améliorer cependant cette méthode, nous avons d'abord songé à rendre le sang de la plaie incoagulable pendant l'expérience. Dans ce but, nous avons eu recours au procédé suivant :

A. — Au point à explorer, lavé et rincé soigneusement, nous appliquons une sangsue, et quand celle-ci est bien gorgée de sang, nous la détachons à l'aide d'une pincée de sel marin semé sur son corps.

En analysant l'écoulement sanguin de plaies ainsi produites chez des chiens normaux, la courbe de débit a, dans chaque cas, toujours été en diminuant assez régulièrement comme on le lit dans le graphique n° 3.

Dans chaque expérience, après 15 ou 20 minutes, la plaie ne saignait plus.

Malheureusement, la sangsue très capricieuse et très peu commode à manipuler, ne mordait la lèvre que quand bon lui semblait et souvent pas avant un quart d'heure d'essai. Jamais nous ne sommes parvenus à la faire mordre sur l'intestin.

Après quelques expériences faites de cette manière, nous avons abandonné ce procédé incomplet et parfois très difficile pour ces différentes raisons.

B. — C'est alors que l'idée nous est venue de rendre incoagulable la masse totale du sang en circulation.

Dans ce but, avant chaque expérience proprement dite, nous injectons à l'animal, par voie intra-veineuse, une quantité déterminée de peptone, ce qui amenait une chute de pression considérable, mais passagère.

Ici aussi, comme avec la sangsue, nous avons fait de nombreuses analyses de débit sur une plaie faite aux ciseaux. Nous nous attendions à avoir un débit constant, puisque théoriquement le sang étant incoagulable et la pression restant la même, nous nous trouvions pendant toute l'expérience dans des conditions constantes.

Or le graphique n° 7, pris parmi les autres, montre combien nous nous étions trompés; comme dans le cas précédent le débit allait donc chaque fois progressivement en s'abaissant.

C. — Nous avons voulu alors comparer ces différents graphiques, avec ceux que donnerait l'écoulement par plaie aux ciseaux, chez un animal qui cette fois n'aurait pas reçu le moindre agent médicamenteux. Et fait curieux, tous ces différents tracés étaient superposables presque, dans leur entiereté. Le graphique n° 10, pris dans une de ces expériences, en témoigne nettement.

Aussi en sommes-nous restés à cette dernière technique, et avons-nous chaque fois pratiqué une simple incision aux ciseaux, à l'endroit à explorer.

Toutes nos expériences ont été entreprises chez le chien et nous

nous sommes bornés à analyser, pour le moment, la manière de se comporter de l'écoulement du sang dans deux domaines différents, opposés, la périphérie, la peau prise à la lèvre supérieure, d'une part, le domaine du splanchnique considéré sur l'intestin grêle, d'autre part. L'animal reçoit, une 1/2 heure à 3/4 d'heure avant l'expérience, un ctgr. de morphine par kgr., de manière à ce qu'il soit maintenu dans le calme le plus complet, nécessaire surtout dans nos manipulations sur l'intestin.

Le chien est installé sur la gouttière de Claude Bernard, de façon à ce que la lèvre supérieure soit bien accessible et en dehors de la moindre compression.

La cavité péritonéale est ouverte sur la ligne médiane, à l'aide du thermocautère; dès lors, on prépare et arrange l'anse intestinale qui devra se prêter à l'expérience. La pression artérielle, prise dans la carotide, est reportée sur le graphique à l'aide d'un manomètre à mercure.

Une horloge marque le temps en secondes et un contact électrique sert à indiquer le moment des injections de médicament, le moment et la durée de chaque prise de sang. On pratique la plaie nécessaire à l'aide de petits ciseaux et avant de recueillir le sang, on attend en moyenne trois minutes pour laisser se dissiper les effets de la compression des petits vaisseaux. L'évaluation du débit est basée sur le dosage de l'hémoglobine du sang sorti de la plaie pendant des temps égaux et successifs, par exemple pendant une minute, dans d'autres expériences pendant 1/2 minute, spécialement lorsque diverses modifications de la pression sanguine survenaient assez rapidement, parfois même brusquement.

Pour ne pas perdre la moindre trace de sang, nous lavons la plaie pendant tout le temps que dure la prise avec une solution d'oxalate de soude à 2 ‰, pour dissoudre complètement l'hémoglobine. Ce liquide est placé dans un flacon de Mariotte, posé à une hauteur de 1 mètre environ au-dessus du niveau de la table d'opération. Ce flacon est relié par un tube en caoutchouc à un serpentin en verre, lequel plonge dans une cuve à eau dont la température est maintenue à 38° au moyen d'un rhéostat. L'autre extrémité du serpentin est reliée par un 2^d tube en caoutchouc assez long, à un petit tube en verre effilé par lequel doit jaillir le liquide tiède destiné à laver la plaie.

Au signal du départ, la plaie est délicatement essuyée sans compression au moyen d'un tampon de ouate hydrophile, puis elle est lavée d'une façon continue et égale avec la solution indiquée. Le liquide de lavage est recueilli dans un vase de Berlin, parfois dans une capsule en porcelaine pour plus de facilité suivant que l'expérience portait sur la lèvre ou sur l'intestin.

On fait deux premières prises chez l'animal normal, puis on pratique, dans la jugulaire, l'injection lente du médicament à l'aide d'une seringue

graduée ou avec une burette de Bohr, et sitôt que la pression se modifie, on recommence les prises de sang en notant toujours, sur le graphique, le moment où elles ont été prélevées. L'expérience terminée, si la plaie saigne encore, nous la séchons définitivement par la pointe du thermo-cautère.

3. — Évaluation du débit.

Le dosage de l'hémoglobine se fait par la méthode colorimétrique.

Les contenus des différentes éprouvettes de l'expérience sont ramenés tous à un même volume, pris au hasard, mais dépendant un peu de la quantité moyenne recueillie dans chaque récipient, et dans ce but on ajoute à chacun les quantités nécessaires de solution d'oxalate pour parfaire ce volume fixé.

Sur une petite étagère se trouvent alignés toute une série de tubes en verre, autant qu'il y a d'éprouvettes dans l'expérience, tous de même épaisseur, de même teinte, de même calibre, et placés devant une plaque de porcelaine blanche dépolie.

Dans chacun de ces tubes, on verse au moyen d'une pipette graduée, 5 c.c. du liquide de l'éprouvette lui correspondant, et comme étalon de dosage, on choisit naturellement le tube qui présente la teinte la plus légère, c'est-à-dire le tube où l'hémoglobine est en moindre quantité.

Dans tous les tubes voisins, au moyen d'une burette graduée de BOHR, on laisse tomber goutte à goutte, la même solution d'oxalate de soude en même temps qu'on agite d'une façon continue, le contenu du tube a réaction à l'aide d'un agitateur en verre. Sitôt que la teinte de ce tube est identique à celle du tube étalon on arrête l'écoulement et on note le nombre de cm^3 qu'on a dû ajouter au 2^d tube pour harmoniser sa teinte. Le contenu des autres tubes est traité de la même façon.

Les calculs sont très simples. Le tube étalon compte toujours pour un. Ainsi prenons un cas précis pour être plus clair. Si, par exemple, au 2^d tube j'ai dû ajouter 7 c.c. de solution d'oxalate sodique; je divise 7 par 5 (nombre de c.c. de solution d'hémoglobine). Ce qui me donne 1,4; par conséquent la quantité d'hémoglobine y contenue par rapport au tube étalon est égale à 1 + 1,4 c'est-à-dire 2,4 ce qui donc signifie que pendant le temps qu'a duré la prise de sang y correspondant, le débit de la plaie a été 2,4 fois plus considérable que lors de la prise se rapportant au tube-étalon.

La seule difficulté qui se présentait, dans ce dosage, c'était d'obtenir dans tous les tubes une teinte identique; mais au bout de quelques essais, l'œil est rapidement exercé et parvient très aisément à harmoniser toutes les teintes.

Les calculs finis, comme il était intéressant de pouvoir comparer les

résultats de différentes expériences, le chiffre de la 1^{re} prise de sang était ramenée à 10, chiffre fixe, les prises suivantes se calculaient au moyen d'un coefficient obtenu en divisant ce nombre 10 par le taux précédent d'évaluation de cette 1^{re} prise.

Supposons par exemple que le débit dans une expérience a suivi la courbe suivante :

2,50 : 2,10 : 3 : 4,10 : 2 : 1 : 0,6

Je dois diviser 10 par 2,5 j'obtiens 4, qui devient ici mon coefficient et sur le graphique dressé, nous lirons :

10 : 8,40 : 12 : 16,40 : 8 : 4 : 2,4

Sur ces mêmes graphiques, j'ai reporté en plus la pression sanguine et le nombre des pulsations cardiaques à la minute. Le débit est évalué en volume.

La bibliographie, ainsi que le protocole de plusieurs de nos expériences trouveront place à la fin de cet exposé.

4. — Seigle ergoté.

Si nous devons ici relater séparément toutes les expériences que nous avons faites à ce sujet, nous n'aurions à peu près qu'à nous répéter chaque fois. Aussi nous tenons à envisager la question dans son ensemble, quitte à renvoyer dans notre exposé, aux graphiques témoins et au protocole des expériences.

Nous pouvons dès à présent, faire dans l'étude du seigle ergoté et ses dérivés, trois chapitres séparés, suivant que nous avons employé comme méthode, le sangsue, la plaie artificielle après injection brusque de peptone, soit enfin la plaie aux ciseaux sur l'animal indemne.

A. — *Procédé par la sangsue.*

Nos expériences dans ce cas, n'ont malheureusement pu porter que sur le domaine périphérique, la lèvre supérieure, Nous nous sommes servis de l'extrait fluide d'ergotine de Parke et Davis, en injections intra-veineuses et à doses peu considérables, 2 à 3 c.c. pour des chiens pesant en moyenne 7.500 kg.

Après chaque injection, le débit sanguin, par la plaie résultant de la morsure, s'est montré plus considérable et les graphiques 12 et 13 établissent que l'écoulement dépend à la fois de la pression sanguine et de la fréquence du pouls. Au n° 12, par exemple, nous voyons que parallèlement à la pression, le pouls s'accélère, tandis que dans d'autres expériences, témoin le n° 13, le pouls s'est peu modifié, tantôt s'accélérait de quelques pulsations à la minute, tantôt au contraire, se ralentissant assez bien.

De sorte que si le pouls reste constant, l'écoulement dépendra de la pression et en suivra toutes les variations pourvu qu'elles deviennent un peu notables.

Par contre, lorsque la pression se maintient en plateau, si le pouls se ralentit ou au contraire s'accélère, il entraînera avec lui une diminution ou une augmentation de l'écoulement sanguin par la plaie.

Nous pourrions donc conclure que l'ergotine en injection intraveineuse, n'exerce pas sur une plaie de la lèvre supérieure, une action hémostatique, comme on le croyait, mais en favorise plutôt l'écoulement.

En lisant les graphiques, on nous objectera peut-être que cette accentuation de l'hémorragie n'est que passagère. Nous y répondrons aussitôt, en disant que l'augmentation de pression — conséquence, en partie, de la vaso-constriction — n'est, elle aussi, que passagère et que de plus, nous devons faire intervenir ici, l'influence de la coagulation rapide, chez notre sujet en expérience même après l'action de la sangsue.

Cependant quelques auteurs, au dire de Stockvis, ont prétendu que l'ergot de seigle avait une action coagulante directe sur le sang. Nous croyons ce fait peu fondé. Dans toutes nos expériences, en effet, nous n'avons jamais relevé le fait que le sang qui sortait d'une plaie quelconque se coagulât plus rapidement que sur des chiens normaux. Bien plus, les plaies opératoires déterminées par les incisions que nécessitait la la préparation de l'animal, se sont toujours montrées recouvertes d'un sang fluide à ce point qu'il nous est déjà arrivé de nous demander si, à l'opposé de ce que croyaient les auteurs précités, la coagulation du sang n'était pas plutôt ralentie.

Seulement, ce chapitre de l'hémostase ne devant pas nous occuper actuellement, nous n'avons pas poussé de recherches dans cette direction, d'autant plus que nous pouvions toujours invoquer, comme cause de cette hémorragie continue, notre facteur puissant, l'augmentation de la pression sanguine.

B. — *Expériences après injection de peptone.*

Les expériences après injection intraveineuse brusque de peptone (5 mgr. par kg. d'animal) comportent l'action de l'extrait fluide d'ergotine de Parke et Davis sur une hémorragie de la lèvre supérieure et de l'intestin grêle. La technique et la dose de peptone sont celles que nous trouvons indiquées par NOLF (29) dans ses travaux sur cette substance.

Après chaque injection d'ergotine, le débit sanguin à la lèvre s'est accentué, l'hémorragie est devenue plus forte, c'est-à-dire encore une fois a été proportionnelle à la combinaison de la pression sanguine et de l'accélération du pouls.

Sur le graphique n° 19, cependant, malgré la hausse de pression qui

n'est pas grande, il est vrai, malgré aussi ce fait que le pouls après un léger ralentissement, subit une accélération qui le ramène à son chiffre normal, nous avons une diminution de l'écoulement sanguin.

Seulement, si nous lisons le graphique de l'appareil de HERING, nous y trouvons un cœur en malheureux état, les pulsations y sont à peine ébauchées et le pouls fémoral se perçoit bien difficilement. Alors, on comprend aisément, que le facteur adjuvant de l'hémostase par vasoconstriction, est l'affaiblissement cardiaque.

Or cet affaiblissement ne se montre que rarement, il n'est, peut-on dire qu'une simple coïncidence, d'autant plus que l'ergot de seigle n'est pas sans exercer sur le muscle cardiaque, une action renforçante.

Dans les expériences sur l'intestin, l'action de l'ergotine a été variable et nous croyons pouvoir en trouver la cause dans l'influence funeste de la peptone sur tout l'appareil cardio-vasculaire.

Chaque expérience en effet, était entreprise chez un animal qui avait reçu une dose assez élevée de peptone, chez qui par conséquent la pression n'avait pu encore revenir à son état normal, chez qui de plus le cœur était affaibli et n'avait plus la force de lancer une ondée sanguine suffisante, qui était condamné à faiblir encore au moindre obstacle au cours du sang.

Dans certaines de ces expériences, nous avons eu une pression sanguine pas ou peu modifiée, une fréquence du pouls restant normale, tantôt se ralentissant un peu, tantôt légèrement accélérée, ce qui traduisait plutôt, dans ce dernier cas, sa faiblesse propre et l'impossibilité dans laquelle il était de fournir une ondée de sang convenable, à chaque systole.

D'autres fois, nous avons constaté, bien qu'ayant une hausse de pression marquée, que l'écoulement sanguin diminuait, mais fait important, plus lentement toutefois que dans le cours normal des choses. Encore faut-il ajouter que le pouls lui-même, ne manquait pas de se ralentir. De plus un pareil écoulement s'est encore rencontré quand la plaie était trop légère, ou lorsqu'elle intéressait des replis de la muqueuse, ce qui dans cette dernière alternative, amenait facilement une compression circulaire ou latérale de la plaie.

D'autres fois enfin, et ces cas sont le plus nombreux, l'écoulement s'est montré proportionnel à la pression sanguine combinée aux variations de la fréquence du pouls.

De sorte que si nous résumons ce dernier chapitre, nous voyons que dans deux groupes d'expériences nous avons un débit plus considérable ou se tarissant plus lentement, dans le 3^e groupe, une diminution de l'hémorragie bien que encore ici on n'oserait parler d'hémostase, car on obtient un résultat analogue par la simple coagulation du sang.

Ainsi sommes-nous amené à conclure, que le seigle ergoté, cet hémostatique à usage courant, cet hémostatique d'urgence, comme des auteurs ont voulu l'appeler, s'est montré inefficace dans nos hémorragies, nous dirons même parfois dangereux à ce point de vue.

C. — *Expériences sans injection préalable de peptone.*

Comme on le sait, les différentes préparations dérivées du seigle ergoté sont un peu différentes les unes des autres dans leurs propriétés, suivant leur composition ; cependant elles amènent toutes une contraction plus ou moins forte des vaisseaux de l'organisme et par suite une augmentation de pression sanguine.

Nous nous sommes servi dans ces expériences de deux préparations : le citrate d'ergotinine et l'ergot aseptique.

A/ Le *citrate d'ergotinine* nous a paru ne pas élever beaucoup la pression sanguine, non pas que la constriction des vaisseaux ne fût pas la même qu'avec l'extrait fluide d'ergotine, mais parce que son action sur le cœur est assez déprimante, parfois en plus ralentissante.

Aussi sur le graphique pris à l'appareil de Hering, l'ondée carotidienne se montre très affaiblie et les oscillations sont de faible amplitude. De plus son action sur le vague est très notable et contribue beaucoup à empêcher l'élévation de pression. Aussi l'idée nous est-elle venue de sectionner les deux vagues à la fin de plusieurs expériences. Et aussitôt le cœur se remettait à battre plus énergiquement et plus rapidement, entraînant par ce moyen une hausse de pression considérable. Comme conséquence espérée, logique d'ailleurs, le débit reprenait de façon démesurée et la plaie qui avait de la tendance à se sécher, s'est remise à saigner notablement.

Ce qu'il a été aussi très intéressant de constater c'est que lors de la 1^{re} prise qui a succédé à la section des pneumogastriques au cou, nous avons trouvé dans l'éprouvette quelques minces caillots sanguins, filiformes, capillaires, qui avaient été poussés à l'extérieur, vraisemblablement par la forte pression sanguine.

Ce fait est bien en rapport avec l'idée d'ARNOZAN, à savoir que la pression sanguine empêche la formation des caillots obturateurs. Dans nos expériences, le fait est plus démonstratif encore, puisque le caillot, une fois formé, peut si la pression est suffisante être expulsé au-dehors et permettre ainsi à un nouveau flot de sang de jaillir du vaisseau lésé.

B/ En expérimentant avec l'*ergot aseptique*, nous avons constaté que cette substance, conformément à l'opinion des auteurs qui l'ont employée, affaiblit beaucoup moins les contractions du cœur à la 1^{re} période, et sous son influence, le renforcement est plus considérable et dure plus longtemps pendant la 2^{de} période, que lors de l'administration de l'extrait

fluide par exemple. Aussi n'avons-nous jamais manqué de trouver à la lèvre supérieure d'abord, après injection intraveineuse, un débit sanguin plus notable et plus prolongé.

Sur l'intestin l'écoulement par la plaie, sans subir d'augmentation sur le débit initial, s'est toujours montré supérieur et plus prolongé si on le compare à ce qu'il est, chez un chien indemne de tout médicament.

Dans ces dernières expériences, les prises de sang étant toutes terminées, s'il nous arrivait de manipuler un peu brusquement l'anse intestinale, il n'était pas rare de constater une recrudescence dans l'écoulement de la plaie entraînant avec lui de petits caillots qui s'étaient déjà formés; surtout que WERTHEIMER a établi que le seigle ergoté augmentait les mouvements de l'estomac et de l'intestin, ce qui pourrait amener une sortie de caillots chez l'individu soigné pour hémorragie intestinale, par l'emploi du seigle ergoté.

RÉSUMÉ.

En faisant la récapitulation de toutes ces expériences, nous constatons qu'avec les diverses préparations de seigle ergoté nous avons obtenu les résultats suivants, avec nos différents procédés :

1^o Sur la lèvre supérieure, dans la plus grande majorité des cas — pour ne pas dire dans tous — le débit sanguin était considérablement augmenté et atteignait un niveau de beaucoup supérieur au débit initial.

2^o Sur l'intestin, l'écoulement, après injection, s'est parfois montré supérieur à ce qu'il était lors de la 1^{re} prise; en tous cas, il a chaque fois dépassé le débit normal, c'est-à-dire celui d'une plaie non soignée; il a été plus prolongé que lui, malgré les effets de la coagulation, égaux dans chacune des deux alternatives.

3^o L'influence de l'action renforçante du médicament sur le cœur a toujours été en faveur d'un écoulement sanguin plus considérable.

4^o L'accélération des pulsations cardiaques s'est montrée comme facteur puissant en faveur de l'hémorragie.

Nous demanderons les expériences suivantes sur d'autres médicaments pour discuter l'influence de ces facteurs.

Ce qu'il eût été intéressant aussi de rechercher dans nos expériences, c'était l'influence du seigle ergoté sur la diurèse comparée à l'onkométrie et à la marche d'une hémorragie.

Toutefois les expériences d'onkométrie sur le rein sont décisives pour admettre une diminution du volume de cet organe sous l'influence de ce médicament et on en a toujours déduit que dans ce cas, cet organe recevait moins de sang.

ARNAUD, dans sa thèse (18), a constaté que la quantité absolue d'urée secrétée dans les 24 heures était augmentée par l'effet de l'ergot de seigle, que la quantité d'eau de l'urine augmentait aussi.

PÉTON de son côté aurait constaté une légère mais très réelle augmentation de la sécrétion urinaire.

Sans vouloir insister plus longuement à ce propos, nous réservons cette question pour nos déductions dernières, pour montrer la portée de notre méthode opératoire.

5. — *Hydrastis Canadensis*.

Comme nous l'avons dit, nous avons étudié d'autres substances que l'ergotine, nous citerons tout d'abord l'*hydrastis canadensis*. Il est en effet employé depuis longtemps déjà comme hémostatique général aussi bien dans les hémoptysies (HUCHARD) que dans les hématomésés et entérorragies. Inutile d'ajouter que la gynécologie l'emploie journellement. Cependant, on est loin d'être d'accord sur son action.

POUR FELLNERS (21) on obtient comme résultat visible une dilatation persistante des vaisseaux ou une constriction de longue durée suivant que les doses employées sont fortes ou faibles, constriction qui amènerait, comme le constate PELLACANI (12) sur des chiens curarisés, une hausse considérable de la pression artérielle. Ce même auteur par circulation artificielle sur des organes isolés (rein, intestin, utérus) constate cependant un écoulement plus considérable, donc une dilatation des vaisseaux.

Par contre TROVATI (13) par circulation artificielle dans le poumon, conclut à une diminution du calibre vasculaire.

MARFORI (14) se rallie aux deux opinions en ce sens que d'après lui le 1^{er} stade donne une constriction vasculaire avec écoulement diminué, puis 10 à 15 minutes après et plus tard, le rein revient à son volume normal bien que l'*hydrastine* ne soit pas encore éliminée, tant s'en faut — HAYEM lui d'ailleurs l'appelait un médicament à longue échéance.

De même BUNGE (15) constate d'emblée une dilatation dans le rein et l'utérus, vasodilatation qui pour la rate serait précédée d'un rétrécissement léger et très passager.

D'un autre côté ce médicament à faibles doses, c'est-à-dire à doses thérapeutiques, augmente la fréquence du pouls et renforce les systoles.

MANQUAT considérant la lenteur avec laquelle l'*hydrastis* agit dans les hémorragies, ainsi que les effets éloignés de ce médicament, est porté à admettre hypothétiquement qu'il exerce une action sur la nutrition des vaisseaux.

En face de toutes ces considérations, nous avons appliqué notre méthode à l'étude de ce médicament sur l'hémostase possible qui résulterait de son administration.

Sur la lèvre comme sur l'intestin nous avons observé en général une augmentation dans l'écoulement du sang, bien que cet écoulement ne fut pas toujours justiciable d'une augmentation de la pression sanguine

ou de la fréquence des pulsations cardiaques. Ainsi, une fois à la lèvre, bien que le pouls se fût accéléré en même temps que la pression fut assez élevée, nous avons obtenu une diminution évidente du débit sanguin, puis à un moment, sans cause visible, l'écoulement est redevenu plus abondant, mais d'une façon passagère (diagramme n° 30).

Il n'y a là rien d'étonnant quand on prend en considération les opinions des auteurs qui ont rencontré, sous l'influence de ce médicament, des alternances d'augmentation et de diminution de volume des organes. Il devient alors possible de voir se produire localement une vaso-dilatation passagère et trop peu étendue pour influencer la pression générale.

Nous avons voulu rechercher l'action de l'hydrastis chez un animal auquel on a au préalable paralysé les terminaisons des vagues par une injection sous-cutanée d'atropine.

Les résultats ont tous concordé et chaque fois le débit s'est trouvé plus prononcé, se conformant tantôt à l'accélération du pouls, tantôt à l'augmentation de la pression artérielle.

En résumé, l'hydrastis canadensis tout comme le seigle ergoté, modifie activement le réseau circulatoire, mais ses effets sont moins réguliers et moins constants et actuellement encore on ne peut en espérer logiquement de résultat bien certain; je mets à part son emploi en gynécologie et obstétrique.

6. — Adrénaline.

L'adrénaline est surtout employée au point de vue de son action locale. Appliquée sur une plaie saignante, elle en arrête aussitôt l'écoulement par constriction intensive des petits vaisseaux et capillaires. L'épithélium des muqueuses ne lui fait pas non plus obstacle et de rosées qu'elles étaient, elles deviennent subitement pâles, livides par léger badigeonnage avec une simple solution d'adrénaline. Aussi on n'avait pas tardé à utiliser ces propriétés si précieuses, dans la pratique courante et dans la petite chirurgie : décongestionner les muqueuses (conjonctives), faciliter leur anesthésie, dans d'autres cas, la plupart du domaine de la rhino-laryngologie, diminuer, voire même prévenir les hémorragies opératoires.

Depuis quelques années, on a étudié son action sur la circulation générale, son action en injection sous-cutanée ou intraveineuse.

Les expériences n'ont pas toutes été concluantes et ont en partie déçu les espérances qu'on était en droit d'attendre de ce produit. Nous voulons parler de l'administration de l'adrénaline par voie hypodermique. Quand on a voulu l'expérimenter de cette façon, on a constaté qu'elle n'apportait aucune modification au système cardio-vasculaire.

P. CARNOT et JOSSERAND (19) ont étudié cette question et relatent dans leurs travaux que, en injectant par voie souscutanée à un animal jusqu'à 1/2 mgr. par kg., on n'avait constaté aucun changement dans la pression artérielle, ce qui fait supposer que l'adrénaline est bien rapidement détruite dans l'organisme, même déjà avant son passage dans le torrent circulatoire.

A côté de ces doses formidables et inefficaces cependant, si on injecte le même médicament par voie intraveineuse et à faibles doses, presque instantanément, il révèle son influence d'une façon très manifeste.

La pression artérielle s'élève et en quelques secondes, elle a atteint son maximum, s'y maintient en plateau pendant un temps assez court, pour redescendre petit à petit, revenir à un niveau initial, puis à un niveau inférieur.

Cette action si brusque de l'adrénaline s'éteint donc bien rapidement et, après quelques minutes s'il persiste quelque chose, ce n'est plus que l'action toxique du médicament — et il paraîtrait qu'elle n'est pas négligeable.

Cette vaso-constriction puissante et générale devait immédiatement faire songer à la possibilité d'obtenir par injections intraveineuses de doses peu nuisibles d'adrénaline, une hémostase réelle en cas d'hémorragies internes en face desquelles on est si désarmé. Sous ce rapport les expériences de CARNOT et JOSSERAND ne sont cependant pas en faveur de cette thérapeutique.

Ils auraient constaté en effet que l'hémostase est tout à fait nulle sur les organes viscéraux, si ce n'est un peu sur le rein et les capsules surrénales.

E. BAUDIN et FRAENKEL (17) en étudiant l'action de l'adrénaline sur la diurèse constatent une vaso-constriction intense avec anurie pendant 2 à 3 minutes puis une vaso-dilatation (paralytique probablement) avec diurèse augmentée pendant 4 à 9 minutes, puis les phénomènes reprennent leur cours normal.

Nous avons employé, pour l'adrénaline, le même procédé opératoire pour en rechercher la valeur hémostatique.

Contrairement aux résultats de BAUDIN et FRAENKEL, nous avons après chaque injection d'adrénaline, une hémostase assez rapide, parfois presque instantanée, coïncidant avec la hausse de pression artérielle, hémostase persistant après la chute de pression.

Toutefois, il ressort de l'analyse de certains débits, que le système musculaire des vaisseaux se fatigue assez vite et ne réagit plus d'une façon aussi intense, du moins perd de son tonus. Ce qui d'ailleurs peut très bien s'expliquer, car pour amener une constriction aussi puissante, les muscles lisses doivent se maintenir dans une contracture tétanique excessive, ce qui doit rapidement les épuiser, les paralyser peut-on dire.

Ainsi *mais jamais qu'à une 2^{de} ou 3^e expérience, sur le même animal et à court délai*, parallèlement à la hausse de pression, nous obtenions une augmentation de débit; dans d'autres cas, cette augmentation était précédée d'une courte diminution, bien qu'accompagnée toujours d'une hausse de pression; ce dernier cas traduit en une seule expérience, l'excitation et la paralysie du système musculaire lisse des vaisseaux. (Diagr. 33, 34, 35.)

D'un autre côté, si nous avons soin de sectionner les 2 pneumogastriques avant administration de l'adrénaline nous obtenons une augmentation de pression plus considérable encore, mais maintenant toujours une augmentation de débit tout à fait parallèle à cette hausse de pression. (Diagr. 48.)

Contrairement aux cas précédents, nous n'assistons plus ici au ralentissement des pulsations cardiaques; loin de là, l'accélération qui se manifeste, persiste longtemps et contribue puissamment à maintenir pendant un temps plus prolongé une forte pression artérielle avec débit en rapport.

De même si nous paralysons les terminaisons inhibitrices des vagues par injection souscutanée de 2 à 3 mlgr. d'atropine, nous avons encore cette hausse de pression artérielle entraînant un écoulement plus notable par la plaie. (Diagr. 40, 45, 46, 47.)

De ces expériences nous en arrivons à conclure que l'adrénaline à doses très faibles et par voie intraveineuse se montre un parfait hémostatique, chez le chien en expérience.

Cependant son action n'est pas simplement vaso-motrice. Elle exerce sur le cœur une influence toute spéciale.

Les expériences faites sur le cœur isolé de toute connexion et nourri par circulation artificielle de liquide de Locke — PLUMIER (17) — démontrent que déjà quelques secondes après l'injection, les pulsations du cœur se renforcent assez notablement et généralement s'accélèrent. Et malgré ce renforcement des systoles, la vaso-constriction est assez intense pour lutter avantageusement contre elle.

A l'opposé donc de ce que nous avons exposé pour l'ergotine et l'hydrastinine, — à savoir que l'influence de la pression sanguine et du cœur est plus puissante, et de beaucoup, que celle de la vaso-constriction, nous voyons l'adrénaline fermer complètement les petits vaisseaux et y permettre ainsi la formation de caillots obturateurs.

Seule l'accélération du pouls, venant remplacer le ralentissement habituel, peut triompher de cette vaso-constriction.

Nous tenons à en laisser la discussion pour la fin du travail, quand nous aurons à envisager les dernières déductions.

Considérations et expériences sur les vaso-dilatateurs.

7. — Nitrite d'amyle et trinitrine.

Jamais que nous sachions on n'avait songé à employer les médicaments vaso-dilatateurs dans le traitement des hémorragies internes. Dans ces derniers temps seulement, ont paru les travaux de PIC et PETIT-JEAN (20), de BOURLAND (21) et quelques autres.

En ce qui nous concernait, il nous avait paru très intéressant d'opposer à des médicaments vaso-constricteurs, d'autres à propriétés vasculaires inverses, le nitrite d'amyle, le trinitrine, l'éther, vasodilatateurs à degré différent.

Le nitrite d'amyle, pour commencer par le plus important, a de tout temps été l'objet d'une étude approfondie et on sait qu'en inhalation ou en injection intraveineuse, il provoque chaque fois et rapidement une vaso-dilatation intense amenant une chute de pression considérable, accompagnée d'une accélération du cœur.

Si les doses sont trop considérables ou même si de petites doses se répètent trop souvent, le sang s'altère, devient noir, et les hématies perdent la faculté de fixer l'oxygène.

Il s'agissait donc pour nous de savoir ce que deviendrait une hémorragie après administration de nitrite d'amyle.

Comme nous tenions à avoir dans la pression sanguine des modifications régulières, nous avons renoncé aux inhalations et avons pratiqué chaque fois des injections intraveineuses de petites doses de nitrite d'amyle pur. Ajoutons toutefois que, en inhalations les résultats sont les mêmes; seulement par ce mode opératoire, il est impossible de déterminer exactement la dose absorbée, impossible aussi de déterminer par ce procédé la marche régulière d'une expérience, interrompue qu'elle est par les cris et les mouvements de l'animal, ce qui amène des modifications de pression qui sont de nature à fausser les résultats.

Dans toutes les expériences que nous avons faites en pratiquant une plaie sur la lèvre ou sur la face séreuse de l'intestin, sitôt après l'injection, nous avons obtenu une chute de pression considérable, et en même temps l'écoulement de la plaie diminuait d'une façon toute proportionnelle à la chute de pression.

Ce qui est plus intéressant encore, c'est le fait que une fois que la pression remontait, la plaie recommençait à saigner davantage et d'autant plus que la pression se rapprochait plus de la normale. D'un autre côté, le débit final, c'est-à-dire la prise de sang prélevée à la fin de notre expérience donnait un taux d'hémoglobine presque égal, parfois égal, à celui du débit initial.

Signalons en passant le fait qu'il se produit rapidement un caillot sanguin *in vitro* sous l'action du nitrite d'amyle et l'élimination par les vaisseaux sectionnés de l'animal en expérience quand la pression augmentait, de petits caillots.

Seulement ceux-ci n'étaient pas assez nombreux pour expliquer cette diminution brusque dans le débit; d'ailleurs l'examen direct de l'écoulement par la plaie, montrait clairement que les capillaires qui avaient été sectionnés, restaient bien béants et laissaient continuellement sourdre un filet de sang : ce qui persistait assez longtemps, car dans toutes nos expériences qui ont duré de 10 à 15 minutes, parfois plus, nous avons chaque fois constaté que la plaie continuait à donner et ne tarissait que sous la pointe du thermocautère. Ici encore, c'est donc la pression sanguine qui règle l'écoulement par la plaie.

Nous n'avons pas ici à discuter le mécanisme de l'accélération du cœur après administration de nitrite d'amyle ce qui est encore très controversé aujourd'hui.

Les uns veulent en effet que cette accélération n'est qu'une conséquence logique et habituelle de la diminution de pression, entre autres VAQUEZ (22).

FRANC. FRANCK veut y voir une action spéciale sur le muscle cardiaque.

LOEB (23) dans ses expériences sur le cœur isolé croit que le nitrite d'amyle affaiblit les contractions du cœur et diminue leur fréquence.

Les expériences de PLUMIER (24) sur le cœur isolé démontrent qu'après administration de nitrite d'amyle il se produit un affaiblissement des contractions cardiaques sans changement de rythme, de sorte que l'accélération constatée plus haut, est un effet purement mécanique de la chute de pression.

De ces considérations il résulte que sous l'influence du nitrite d'amyle, le facteur qui intervient pour favoriser l'écoulement du sang, c'est-à-dire la vaso-dilatation, est contrebalancée et au-delà par la diminution d'énergie de contraction et par la chute de pression due également à la vaso-dilatation, laquelle joue donc un double rôle, l'un en faveur de l'écoulement au niveau des vaisseaux sectionnés, l'autre contre celui-ci, au niveau des vaisseaux non sectionnés. La résultante de ces influences contraires est une diminution de l'écoulement.

L'augmentation de l'écoulement quand la pression reprend est sans doute due à ce que le cœur recouvre sa force bien avant les vaisseaux, l'action vasculaire étant sans doute plus durable que l'action cardiaque, car la courbe d'écoulement reste supérieure à celle d'un écoulement normal.

Mais que se passe-t-il du côté de la circulation pulmonaire après administration de nitrite d'amyle ?

Les expériences de PLUMIER (24) sont concluantes et démontrent que le nitrite d'amyle, bien qu'amenant au vaso-dilatation des vaisseaux, détermine dans le réseau de l'artère pulmonaire, une hausse de pression bien manifeste : il attribue ce fait à un afflux plus considérable de sang par le ventricule droit.

S'il en est ainsi, il n'est pas nécessaire de discuter les conséquences de ce phénomène au point de vue du débit sanguin, c'est-à-dire d'une hémoptysie.

Les vaisseaux pulmonaires se trouvent dilatés, la voie de sortie est largement ouverte, béante, d'un autre côté la pression dans tout le domaine est plus élevée que la normale, par conséquent le débit doit être singulièrement augmenté.

Certains auteurs ont contredit ces faits et ont admis que le nitrite d'amyle exercerait une vaso-constriction dans le réseau pulmonaire et arrivée moindre de sang dans le système de la petite circulation.

En effet, dans A. PIC et PETITJEAN (20) nous lisons que le nitrite d'amyle amène une vaso-constriction pulmonaire qui rend parfaitement compte de l'arrêt des hémoptysies, constaté en clinique à la suite d'inhalations de nitrite d'amyle (HARE, ROUNET, SOULIER, PIC et PETITJEAN).

Mais les expériences par circulation artificielle sur le poumon montrent qu'on assiste à une vaso-dilatation bien évidente et que la hausse de pression qui survient malgré cette vaso-dilatation est due à un afflux plus considérable de sang.

Loin de nous de nier les résultats cliniques observés par FLICK (26), par BOURLAND (21), mais l'explication qu'ils en donnent ne peut être admise sans discussion, sans réserve. Les expériences faites avec la trinitrine nous ont donné des résultats analogues, c'est-à-dire que la pression sanguine commandait l'écoulement.

8. — Éther sulfurique.

L'éther ayant une action considérable sur le cœur et sur la circulation, nous avons voulu étudier la manière de se comporter du cœur sous son influence.

Nous avons administré ce médicament en injection intraveineuse, dans la jugulaire externe à la dose de 1/2 ou 1 c.c. par animal. Plus les doses ont été fortes, plus la diminution de pression carotidienne était accentuée et prolongée.

D'un autre côté, dans les cas où le cœur s'accélérait — accélération qui n'était jamais considérable — cette accélération, dis-je, était peu efficace pour ramener rapidement la pression à un niveau normal. Cependant sous l'action de l'éther le cœur se trouvait bientôt régularisé, il

paraissait renforcé et si la pression restait inférieure à celle du début, c'est que probablement il se faisait une dilatation assez marquée des vaisseaux.

D'ailleurs en consultant nos graphiques et nos diagrammes, nous remarquons que parallèlement à la pression, le débit de la plaie diminue rapidement d'intensité. Mais sitôt que la pression artérielle remonte, l'écoulement revient peu à peu à son taux initial et parfois même le dépasse légèrement.

Ce résultat a toujours été obtenu avec la même netteté et aussi bien sur l'intestin que sur la lèvre.

Or, comme la pression de son côté n'est plus aussi élevée qu'au début, il existe donc un autre facteur favorisant l'écoulement de sang par les vaisseaux lésés. Ce facteur c'est l'augmentation d'énergie des contractions cardiaques.

L'éther comme les vaso-dilatateurs, comme le nitrite d'amyle, a pour effet d'amener une chute de pression ; mais ici cette chute de pression est rapidement compensée par l'augmentation d'énergie des contractions cardiaques, due à l'action tonique de l'éther sur le myocarde.

L'éther serait de nature à augmenter l'écoulement sanguin par une plaie, comme il est de nature à favoriser l'irrigation des organes, du cerveau par exemple, pendant le collapsus, que celui-ci soit dû à une anémie par exemple du cerveau, ou à une faiblesse cardiaque.

En réalité, il n'y a jamais de contre-indications à l'administration de l'éther dans cette alternative.

Remarque. — En ce qui regarde les expériences relatives aux vaso-dilatateurs, il importe de faire remarquer que l'action sur la lèvre et sur l'intestin sont absolument identiques, ce qui nous porte à croire à la réalité d'une action spéciale sur les muscles intestinaux, analogue à celle sur l'utérus, constatée après l'administration du seigle ergoté et ses dérivés.

9. — Cardiotoniques.

Rattachant les considérations que nous avons développées au sujet du seigle ergoté, aux médicaments vasculaires et nous souvenant d'autre part de l'opinion de Stockvis à ce sujet, nous avons repris quelques expériences à l'aide de ces médicaments et avons étudié leur influence sur le débit du sang.

D'ailleurs la digitale n'a-t-elle pas été prescrite contre les hémoptysies, thérapeutique qui semblerait justifier l'opinion de OPENCHOWSKY, de Dorpat, d'après lequel ce médicament agirait uniquement sur le cœur gauche, nullement sur le cœur droit. Grâce à ces circonstances, le sang s'écoulant très facilement de la circulation pulmonaire dans la grande circulation, le poumon se décongestionnerait de lui-même.

Cette opinion, pour le dire maintenant, a été démontrée inexacte, puisque sous l'influence de la digitaline la pression pulmonaire croit proportionnellement à la pression carotidienne.

Toutefois cette action hémostatique de la digitaline dans les hémorragies, n'est pas impossible; au contraire nous verrons tantôt que son action peut devenir efficace.

Les médicaments vasculaires nous ont donné les résultats suivants :

Une augmentation de débit aussi bien à la lèvre que sur l'intestin. Pour s'en assurer, il suffit d'étudier nos diagrammes en les comparant avec ceux des expériences faites chez l'animal normal où l'écoulement suit un mouvement de descente progressif et régulier, parfois assez rapide.

Cette augmentation du débit s'expliquait d'ailleurs par la hausse de pression accompagnée d'une accélération et d'un renforcement du pouls.

Toutefois les résultats n'ont pas été les mêmes dans toutes nos expériences.

Dans les expériences sur la digitaline, nous voyons au diagramme 68, que le débit qui était augmenté quand le pouls se trouvait accéléré, la pression haute et le volume du rein supérieur à la normale, ne tarde pas à diminuer dès que le pouls entre dans sa phase de grand ralentissement.

Dans l'expérience 64, le débit se montre parallèle au pouls et à la pression; il en suit dans le même sens les oscillations. Il devient très considérable, quand le taux des pulsations se trouve très élevé, la pression de son côté ayant subi une hausse très notable.

Dans l'expérience 65, la pression s'élève moyennement, le rein se montre augmenté de volume, n'est donc pas le siège d'une vaso-constriction et pourtant le débit diminue, ce qui ne peut être dû qu'au ralentissement notable du pouls qui tombe de 80 à 27 à la minute.

Avec la *digitoxine*, la pression augmente d'abord, et le pouls se ralentit au début; le débit augmente mais dès que le ralentissement est assez considérable, le débit diminue; ici non plus nous ne constatons pas de vaso-constriction rénale.

Après administration de *convallamarine*, le débit augmente parallèlement à l'augmentation de pression et à l'accélération du pouls pour diminuer sitôt que le pouls et la pression tombent.

On constate ici contrairement à ce qui existe plus haut, que la vaso-constriction rénale existe au moment où l'écoulement sanguin est le plus abondant. Cette vaso-constriction dépend de la forte dose employée du médicament.

Pour ce qui est de la *strophantine*, il n'en va pas autrement.

Dans l'expérience 69, sur la lèvre nous avons une hausse de pression notable avec un pouls considérablement accéléré, le débit conséquemment

est fortement augmenté et se trouve dans le rapport 1 à 8, si on prend comme unité le débit initial.

Dans l'expérience 70, sur l'intestin, l'écoulement maximum n'atteint que le rapport 1 à 2.5, ce qui d'ailleurs n'est que juste puisque la pression n'est pas très élevée et de plus le pouls s'est ralenti de moitié.

L'*adonidine*, il n'est pas nécessaire de s'y attarder, vient corroborer tous les résultats précédents.

Les expériences faites sur la diurèse nous ont montré que celle-ci marchait de pair avec l'écoulement sanguin par les vaisseaux, qu'il y ait vaso-constriction ou vaso-dilatation.

10. — Coup d'œil récapitulatif.

Nous pouvons déjà conclure de nos expériences que l'action vaso-constrictive seule, à part celle produite par l'adrénaline dans certains cas, est incapable d'arrêter une hémorragie.

Si nous examinons spécialement sous ce rapport les diagrammes, nous voyons n° 12, 13, 14 une augmentation de l'écoulement à la lèvre, malgré l'administration d'extrait fluide d'ergotine. Dans ces cas, la pression sanguine monte; le pouls malgré cette pression élevée, reste à un taux relativement élevé aussi. En effet la pression monte de 11.5 à 16.5 cm. Le pouls varie entre 80 et 100. Dans le n° 13, la pression monte au maximum de 8 cm. et le pouls varie peu; de même au n° 14 la pression monte au maximum de 8 cm. et le pouls varie de 50 à 45. Au n° 15, le pouls tombe de 84 à 63, la pression monte seulement de 7 cm. Au n° 16 la pression monte de 9 cm. pour retomber de suite à 4 cm. sous la normale et en même temps le pouls est légèrement ralenti.

Dans l'expérience 17, nous avons une augmentation de débit, car le pouls s'accélère en même temps que la pression monte.

Nous voyons d'après ces tracés que l'écoulement du sang est d'une part fonction de la pression, d'autre part que l'accélération du pouls a sur lui une grande influence, ce qui est surtout visible au diagramme n° 15.

Dans les expériences 18, 19, 20, 21 et 22 l'écoulement est nettement diminué si on le compare avec celui des expériences précédentes; dans certains cas, il a diminué assez brusquement et bien manifestement. Dans d'autres cas, cependant, sans être augmenté, comparativement au débit initial il s'est montré quand même plus élevé ou en tout cas plus prolongé que chez un animal normal.

En général donc, le débit, considéré à l'intestin, s'est montré après administration de seigle ergoté, beaucoup inférieur à ce qu'il est au niveau de la lèvre supérieure; c'est ainsi que, en regardant les diagrammes de 12 à 22, on peut, rien qu'à la courbe du débit séparer ceux

qui appartiennent aux expériences faites sur l'intestin de ceux relatifs aux expériences faites sur la lèvre.

Les expériences dans lesquelles la pression diminue (n° 21) ne permettent pas de tirer grandes conclusions, mais il en est où la pression varie peu ou augmente notablement, 19, 20, 22; alors l'effet porte dans le sens d'une vaso-constriction intestinale.

Nous devons conclure que les résultats obtenus après administration de ces vaso-constricteurs sont différents suivant les diverses régions de l'organisme.

Des expériences de la plupart des auteurs (voir PLUMIER cit.) montrent cependant que l'action est généralement périphérique. On pourrait aussi songer à une action de l'ergotine sur la fibre musculaire de l'intestin, analogue à celle que cette substance exerce sur l'utérus; alors les vaisseaux de l'intestin se voient comprimés, écrasés tout comme le sont les vaisseaux de l'utérus. D'ailleurs WERTHEIMER et MAGNIN, comme nous l'avons signalé antérieurement, ont mis en évidence l'action du seigle ergoté sur la fibre musculaire de ce viscère.

Il n'y a là non plus qu'une confirmation de ce qu'avait établi MORAT (27): « le vague est moteur pour l'intestin. »

Et l'on sait que l'ergotine agit très bien sur le vague, témoins le ralentissement des pulsations cardiaques sous son influence. On pourrait concevoir ainsi que l'ergotine à doses convenables puisse être d'une certaine efficacité, puisse du moins agir plus efficacement dans les hémorragies intestinales que dans les hémorragies périphériques et pulmonaires.

Dans les expériences 23 et 24, après section des deux vagues au cou, on voit que l'action sur la lèvre et sur l'intestin, sont identiques; il y a alors compensation, et au delà, de l'action constrictive quelle qu'en soit l'origine.

La différence entre l'action de l'ergot de seigle sur les vaisseaux de la périphérie et les vaisseaux de l'intestin est encore nettement indiquée dans les expériences 25 et 26. Dans cette dernière comme au n° 27, l'écoulement n'est pas si considérable, malgré parfois (26) une accélération du pouls, ou une pression élevée (27). D'ailleurs nous avons vu, n° 18, que la forte accélération du pouls ne parvenait pas à compenser la diminution de pression qui, ajoutée à la vaso-constriction, diminue fatalement le débit des vaisseaux.

L'hydrastis canadensis nous présente des diagrammes qui sont bien de nature à justifier les incertitudes qu'on rencontre chez les auteurs. C'est ainsi que nous avons obtenu les résultats les plus opposés, avec des doses identiques, aussi bien sur l'intestin que sur la lèvre. L'action vasculaire n'est pas appréciable, l'écoulement marche parallèlement à la pression et au pouls.

Il n'en est plus de même avec l'*adrénaline*. Ici les résultats sont très nets, toujours concluants.

Que ce soit sur l'intestin ou sur la lèvre, la vaso-constriction y est intense, la pression artérielle est très élevée, le pouls fort ralenti : la plaie ne saigne plus ou peu ; c'est ce que l'on constate sur les diagrammes 33, 36, 37, 41, 43 et 44.

Si le pouls se ralentit peu, la pression peut vaincre la vaso-constriction et amener ainsi un écoulement plus important comme on le constate aux nos 34, 38, 39, 42.

Si enfin ce ralentissement du pouls fait place à une accélération notable, la vaso-constriction a beau être intense, elle cède immédiatement le pas aux deux autres facteurs, la pression et la fréquence des systoles ; dès lors l'écoulement dépend d'eux et en subit les modifications.

Nous arrivons à ces résultats en sectionnant les vagues au niveau du cou, n° 48, ou en paralysant leurs extrémités périphériques par injection de quelques mlgr. d'atropine.

Une fois encore donc, l'adrénaline ne se montre réellement styptique que si la vaso-constriction est accompagnée d'un ralentissement considérable du pouls, comme dans nos expériences sur l'ergotine.

Après avoir expérimenté les effets de la vaso-constriction dans le traitement des hémorragies internes, nous avons logiquement étudié l'action des vaso-dilatateurs, le nitrite d'amyle en particulier.

Avec ce médicament nous obtenons, en général, des modifications toujours les mêmes : pouls accéléré, pression basse, débit fort diminué, parfois hémostase, mais secondairement tout revient à la normale, y compris l'écoulement. Naturellement ici nous n'envisageons pas le domaine de la petite circulation.

Contrairement à ce que nous obtenions avec l'adrénaline le pouls s'accélère, tandis que la pression tombe, ce qui est très net dans les expériences 53, 55, 57 : la pression entraîne dans sa chute la diminution de l'écoulement.

Seulement sitôt que la pression revient à la normale, c'est-à-dire s'élève, le débit reprend petit à petit et finit par atteindre presque son chiffre initial.

Avec la *trinitrine* les résultats ne sont pas aussi démonstratifs ; toutefois, ils parlent dans le même sens que ceux des expériences avec le nitrite d'amyle, de sorte qu'il nous semble inutile de reprendre ici ces expériences en détail : ce que nous en dirons, c'est que l'écoulement est réglé par la pression artérielle.

Après administration d'éther, nous avons sur la lèvre, comme sur l'intestin, un débit parallèle aux variations de la pression et de la force de contraction du cœur, c'est-à-dire une diminution de débit quand la

pression descendait consécutivement à l'injection; une fois le niveau de pression rétabli ou à peu près, l'écoulement reprenait son taux normal. L'influence de la fréquence du pouls a été nulle, comme nous l'avions constaté déjà lors des expériences sur le nitrite d'amyle.

II. — Déductions générales.

L'écoulement sanguin après lésion des petits vaisseaux, dépend d'une part du diamètre de ces capillaires sectionnés, mais se trouve en revanche modifié par la pression sanguine et aussi par la fréquence variable des contractions cardiaques. D'ailleurs le ralentissement du pouls a été considéré comme un vrai régulateur de la pression.

FRAENKEL (28) dit que le ralentissement dû au vague, est un régulateur qui fait que le cœur, sans augmenter la pression, amène par augmentation de la diastole, une meilleure circulation vasculaire, il vide mieux en quelque sorte les vaisseaux veineux par aspiration diastolique plus marquée. Nos expériences démontrent d'une façon positive l'influence de ce ralentissement (70, 68, 63, 35, 36, 33, 15).

Pour ce qui est des hémorragies utérines on sait qu'elles sont incontestablement combattues et arrêtées par l'ergotine, mais l'action spéciale de ce remède dans ce cas est dû à l'influence de l'ergotine sur le muscle utérin.

Nous avons vu qu'on pourrait peut être invoquer une action analogue sur les muscles de la tunique intestinale. Nous pouvons aussi invoquer ce fait c'est que les vaisseaux de l'intestin sont beaucoup plus résistants que le système périphérique, cèdent plus difficilement sous l'influence d'une augmentation de pression.

D'autre part nous devons nous demander si dans la dynamique circulatoire, le ralentissement du pouls n'a pas une influence spéciale sur la circulation. Les contractions lentes du cœur ont pour effet une dilatation vasculaire considérable, suivie d'une contraction également lente durant la diastole, qui régularise l'écoulement du sang, écoulement dont la lenteur est proportionnelle à la rareté des chocs.

Tandis que quand le pouls est accéléré et les vaisseaux à demi-contractés, par les médicaments vaso-moteurs, les chocs répétés et brefs ont pour conséquence des contractions brèves et répétées des vaisseaux dont l'élasticité est augmentée d'où par conséquent un écoulement plus considérable.

Nous pouvons même admettre qu'il soit possible dans certaines circonstances, avec des doses non encore déterminées de vaso-constricteurs, que les vaisseaux puissent être transformés en véritables tubes

rigides qui donneraient un écoulement intermittent dont la conséquence serait dans certaines conditions, une diminution du débit sanguin.

Ces considérations sont de nature à montrer une fois de plus la complexité du problème thérapeutique de la suppression des hémorragies par les remèdes internes. En tout cas, les expériences que nous avons faites sur les médicaments cardiaques, nous ont donné des résultats qui nous montrent à nouveau l'influence du rythme du cœur, seul, sur l'écoulement sanguin. Car nous n'avons jamais obtenu avec des doses modérées — parfois fortes mêmes — de ces médicaments des vaso-constrictions appréciables.

Les considérations qui précèdent et qui ont trait à l'écoulement du sang par une plaie, sont applicables à l'écoulement du sang à travers un organe. Les facteurs qui interviennent pour modifier le passage du sang, à travers les reins par exemple, sont très nombreux; nous ne pouvons ainsi admettre que cette question de la diurèse soit résolue par l'étude de l'influence exercée par un remède sur les vaisseaux d'un organe isolé.

Le traitement des hémorragies peut comme nous le répétons être rendu peut-être plus actif, plus efficace par la combinaison des vaso-moteurs et des cardiaques; ceci résulte a priori de nos expériences.

Il faudrait adjoindre à un médicament comme l'ergotine, une substance qui produit le ralentissement du pouls; la difficulté est de trouver un médicament cardiaque dont l'action puisse être assez rapide pour répondre aux indications du traitement; peut-être la strophantine en injections intraveineuses, répondrait-elle à cette indication (FRÄENKEL 28).

L'influence des vaso-dilatateurs est aussi complexe que celle des vaso-constricteurs, la preuve en est, la méthode de traitement des hémoptysies par le nitrite d'amyle (PIC, PETITJEAN, etc. voir plus haut).

Les expériences que nous avons faites à ce sujet nous ont montré que les vaso-dilatateurs, spécialement le nitrite d'amyle, diminuaient l'écoulement sanguin par suite de l'action secondaire sur le cœur et il y a, à cet égard, une différence absolue entre l'éther considéré comme vaso-dilatateur et les autres médicaments du même groupe.

En effet, tandis que le nitrite d'amyle, par exemple, diminue l'énergie des contractions cardiaques, l'éther les renforce et l'on voit l'influence de la vaso-dilatation primitive être beaucoup plus fugace.

Et l'on peut dire aussi que les considérations relatives aux hémorragies sont applicables à la circulation dans les organes. La vaso-dilatation ne doit être considérée comme un élément favorisant la circulation dans les organes que si l'énergie des contractions cardiaques est maintenue ou renforcée. L'éther, de son côté, doit être considéré comme ne présentant aucune contre-indication.

En effet, dans le cas de spasme vasculaire, par exemple, avec pouls

fort, si le nitrite d'amyle ne peut avoir que des effets favorables, puisqu'il relâche le spasme vasculaire et déprime le cœur, l'éther, si même il renforce les contractions, ouvre le frein périphérique de la circulation, comme en témoigne l'augmentation d'écoulement par la plaie, si la pression monte.

En cas de collapsus au contraire, avec pâleur, le nitrite d'amyle ou les vaso-dilatateurs seuls, seraient insuffisants ou dangereux, puisqu'ils déprimerait le cœur, l'éther, lui, est encore ici tout désigné.

12. — Conclusion.

En réalité donc, nous pouvons conclure de l'ensemble de nos recherches, que le traitement des hémorragies autres que les hémorragies utérines et peut-être intestinales dans certaines limites — ce point sera soumis à de nouvelles expériences — par des médications internes n'est pas à recommander ; pas plus les vaso-constricteurs que les vaso-dilatateurs ne donnent des résultats constants et sérieux.

L'action vasculaire en tout cas n'est qu'accessoire et ce n'est nullement sur elle qu'il faudrait s'appuyer pour justifier l'emploi de ces médicaments.

Et si en clinique, l'administration des vaso-constricteurs en cas d'hémorragie interne s'est continué pendant si longtemps, c'est que les doses employées étaient vraiment trop minimes pour influencer la circulation et provoquer des accidents.

Ensuite quand on se trouve en face d'un malade atteint d'hémoptysie on prend soin de lui commander le repos, on lui administre de la glace et de la morphine, médication qui à elle seule fait réussir dans bien des cas.

13. — Appendice.

Protocoles des expériences sus-mentionnées dont les résultats graphiques — les principaux — ont été joints à cet exposé.

Expérience 1.

Chien ♂, 8 kg. 400. Morphine 8 ctgr. La sangsue, appliquée à 5 h. 25. est détachée à 5 h. 37. On fait des prises de sang consécutives pendant une minute chacune, la 1^{re} à 5 h. 40. La pression à la carotide s'élève à 13 cm. 20 de mercure. Elle reste à ce niveau pendant toute l'expérience; le pouls reste stationnaire, au taux de 72 à la minute.

Le débit de sang à la lèvre va régulièrement diminuant; à 5 h. 40 il était de 10 à 5 h. 53 il n'est plus que de 1.

Expérience 2.

Chien ♂, 9 k. 100. Morphine 9 ctgr. Une sangsue est appliquée sur la lèvre à 4 h. 50, mais tombe à 4 h. 53. La morsure étant insuffisante on replace

une autre sangsue de 6 h. 7 à 6 h. 21. La pression carotidienne se maintient à 13 cm., et le pouls est à 80.

Le débit diminue régulièrement: de 10 qu'il était au début, après 15 minutes il tombe à 2.

Expérience 3.

Chien ♂, 6 kg. 200. Morphine 6 ctgr. Sangsue à la lèvre supérieure de 5 h. 22 à 5 h. 35.

La pression reste constante, 13 cm. 6, le pouls oscille entre 72 et 89. Comme dans les 2 cas précédents, le débit va diminuant et après 14 minutes d'expérience, il se trouve au taux de 0,4.

Expérience 4.

Chien ♂, 6 kgr. 800. Morphine 6 ctgr. Injection intraveineuse brusque de 35 ctgr. de peptone en solution de 5 %. L'écoulement considéré à la lèvre va diminuant. Nous l'évaluons depuis 5 h. 1 jusqu'à 5 h. 20. A ce moment le débit est de 2,7.

Expérience 5.

Chien ♂, 5 kg. 300. Morphine 5 ctgr. 16 décembre 05. Injection intraveineuse de 25 ctgr. de peptone à 6 h. 17. On commence les prises à 6 h. 43, l'incision aux ciseaux ayant été faite à 6 h. 39. La pression se maintient à 11 cm. 20 et le pouls bat 84. Le débit diminue peu à peu. La 1^{re} prise faite à 6 h. 43 donne 10, la 8^e faite à 6 h. donne 3.10.

Expérience 6.

6 janv, 06. Chien ♀, 15 kg. Morphine 15 ctgr. Injection intraveineuse de 75 ctgr. de peptone à 5 h. 30. L'incision à la lèvre est faite à 6 h. 4 et la 1^{re} prise est faite à 6 h. 7. La pression au début à 12 cm. 30 descend à la fin à 11 cm. Le pouls varie de 80 à 90. Après 15 minutes le débit est tombé à 3.20.

Expérience 7.

Chien ♂, 8 kg. 200. Morphine 8 ctgr. à 3. h. 50. Chloroforme. Peptone 40 ctgr. à 6 h. 11. Incision sur la face séreuse de l'intestin grêle à 6 h. 40. La 1^{re} prise est faite à 6 h. 43, les suivantes sont prélevées de 2 en 2 minutes jusqu'à 7 h. 3, et à ce moment c.-à-d. après 20 minutes le débit est tombé de 10 à 1.

Expérience 8.

Chien ♂, 5 kg. Morphine 5 ctgr. Peptone 25 ctgr. à 5 h. 57. Incision sur l'intestin grêle à 6 h. 20. La 1^{re} prise est faite à 6 h. 21, la 5^e et dernière à 6 h. 29 et après ces 8 minutes, le débit est à 0,8.

Expérience 9.

Chien ♂, 12 kg. Morphine 12 ctgr. Peptone 65 ctgr. à 5 h. 25. La pression descend de 12 à 11 cm. et le pouls tombe de 90 à 75. Le débit ici encore suit sa courbe régulière de descente, après 15 minutes le taux est de 2,90.

Expérience 10.

Chien ♀, 5 kg. 800. Morphine 6 ctgr. On fait une incision à la lèvre supérieure; le pouls et la pression restent stationnaires, le débit diminue et après 13 minutes, il n'est plus que de 1,20.

Expérience 11.

Sur le chien de l'expérience 10, on fait une incision à la face séreuse de l'intestin et nous constatons que le débit diminue assez rapidement, car après 11 minutes il est 5 fois moindre que celui de la 1^{re} prise.

Expérience 12.

Chien ♂, 7 kg. 800. Morphine 8 ctgr. Sangsue pendant 10 minutes. Prises de sang pendant une minute. Après la 2^e prise, nous faisons dans la jugulaire une injection de 2 c.c. d'extrait fluide d'ergotine. La pression augmente et se maintient à un taux assez élevé; le pouls s'accélère et se renforce. Le débit augmente d'une façon prodigieuse et après 36 minutes — nous nous sommes arrêtés là — le débit était encore de 16 alors qu'au début il était donc 10.

Expérience 13.

Chien ♂, 8 kg., morphine 8 ctgr. Une 1^{re} sangsue ayant marqué une plaie insuffisante, on en applique une 2^{de} de 6 h. 31 à 6 h. 54. Après la 2^e prise de sang, on fait une injection de 2 c.c. d'extrait fluide d'ergotine, la pression monte, le pouls s'accélère, le débit augmente. A 7 h. 18, injection de 2 c.c. d'extrait fluide d'ergotine, le débit reprend plus considérable par suite d'une nouvelle hausse de pression et d'une accélération du pouls.

Expérience 14.

Chien ♂, 5 kg. 500. Morphine 6 ctgr. Sangsue à la lèvre supérieure de 6 h. 7 à 6 h. 21. Après la 2^{de} prise de sang, injection de 2 c.c. d'extrait fluide d'ergotine, ce qui amène une forte hausse de pression, le pouls se ralentit bien légèrement; le débit augmente dans de fortes proportions.

Expérience 15.

Chien ♂, 6 kg. 100. Morphine 6 ctgr. à 3 h. 30. A 5 h. 18, injection de 30 ctgr. de peptone. Incision à la lèvre supérieure à 6 h. 16, injection de 2 c.c. d'extrait fluide d'ergotine. Le pouls se ralentit de 85 à 64, la pression monte de 12.3 cm. à 15.6 cm., pour redescendre à 13 cm. Le débit se montre parallèle à la pression, mais n'est pas fort augmenté, influencé qu'il est par le ralentissement du pouls.

Expérience 16.

Chien ♂, 8 kg. 200. Morphine 8.5 ctgr. à 3 h. 50. Peptone 40 ctgr. à 6 h. 11. Injection d'extrait fluide d'ergotine à 7 h. 18. La pression monte assez passagèrement de 13.6 à 17.2 cm. pour retomber bientôt à 11 cm. 5. Le pouls se ralentit un peu. Le débit comme la pression augmente puis reprend sa marche descendante.

Expérience 17.

Chien ♂, 5 kg. 300. Morphine 6 ctgr. Peptone 30 ctgr. à 9 h. 53. Incision à 11 h. 15. Extrait fluide d'ergotine 2 c.c. à 11 h. 21. La pression augmente 12.5 cm. à 17 cm., le pouls s'accélère de 70 à 88. Aussi le débit augmente-t-il dans les mêmes proportions.

Expérience 18.

Chien ♂, 15 kg. Morphine 15 ctgr. Peptone 75 ctgr. Incision sur l'intestin à 6 h. 35. Injection de 2 c.c. d'extrait fluide d'ergotine à 6 h. 41. La pression tombe de 15.5 à 10.6 cm. Mais le pouls s'accélère de 120 à 204. Le débit augmente visiblement et est beaucoup plus prolongé que normalement, car après 19 minutes il est encore de 6.

Expérience 19.

Chien ♂, 8 kg. Morphine 6 ctgr. Peptone 40 ctgr. à 4 h. 51. Extrait fluide d'ergotine à 6 h. 16. Incision sur l'intestin à 5 h. 50. La pression s'élève peu et passagèrement le pouls se ralentit puis revient bientôt à son taux initial. Nous avons manifestement ici une diminution du débit, sitôt après l'injection, mais l'écoulement se maintient alors assez constant et on ne peut pas parler d'hémostase.

Expérience 20.

Chien ♂, 12 kg. Morphine 10 ctgr. à 4 h. 5. Peptone 65 ctgr. à 5 h. 25. Incision sur l'intestin à 6 h. 30. Injection d'extrait fluide d'ergotine 3 c.c. à 6 h. 44; 4 c.c. à 6 h. 55. Malgré cette forte dose, la pression se modifie peu, le pouls s'accélère plutôt un peu. Le débit, légèrement diminué au début, se maintient encore assez notable et a même une certaine tendance à s'accroître, ce qui se voit surtout après la 2^{de} injection d'ergot.

Expériences 21 et 22.

Chien ♂, 7 kg. 500. Morphine 7 ctgr. Peptone 60 ctgr. A 2 reprises et après incision à la face séreuse de l'intestin chaque fois, injection intraveineuse de 2 c.c. d'extrait fluide d'ergotine. La 1^{re} fois la pression augmente, le pouls s'accélère, le débit est plus notable. A la 2^{de}, mêmes phénomènes du côté du pouls et de la pression, mais le débit ne s'exagère pas, bien qu'il se maintienne, dans sa descente, à un niveau au moins égal à celui de la normale.

Expérience 23.

Chien ♂, 5 kg. 100. Morphine 8 ctgr. Chloroforme. Incision à la lèvre supérieure. A 6 h. 44, injection de 2 mgr. de citrate d'ergotinine, la pression augmente très légèrement, le pouls ne se modifie guère ou pas, le débit diminue; à 6 h. 50, on sectionne les 2 vagues au cou, le pouls s'accélère, la pression augmente, le débit est énorme.

Expérience 24.

Chien ♂, 10 kg. 50. Morphine 10 ctgr. Chloroforme, trachéotomie. A 7 h. 12, injection de 2 mgr. de citrate d'ergotinine. Le pouls se ralentit, la

pression augmente faiblement, le débit après incision sur l'intestin augmente peu: après section des vagues, à 7 h. 23, le pouls s'accélère, la pression devient très élevée de 9.4 cm. à 17.8 cm.; le pouls s'accélère: aussi le débit reprend-il un taux 4.5 fois plus considérable que celui du début, c'est-à-dire de la plaie initiale. Il se continue longtemps, ne s'arrête qu'après le thermocautère.

Expérience 25.

Chien ♂, 6 kg. 400. Morphine 9 ctgr. Incision à la lèvre supérieure. Injection de 2 c.c. d'ergot aseptique. La pression augmente, le pouls s'accélère, le débit est plus notable et plus prolongé.

Expériences 26 et 27.

Chien ♀, 5 kg. Morphine. Incision à l'intestin grêle. Injection chaque fois de 2 c.c. d'ergot aseptique. Dans les deux cas, nous avons augmentation de la pression carotidienne, le pouls se ralentit (n° 26), puis s'accélère (n° 27), passagèrement. Le débit est dans les deux expériences plus notable et beaucoup plus prolongé que chez un animal normal.

Expérience 28.

Chien ♂, 4 kg. 500. Morphine 7 ctgr. Incision sur l'intestin. Injection de 5 ctgr. de chlorhydrate d'hydrastinine. La pression augmente, puis redescend, puis remonte à un niveau élevé, le pouls suit en fréquence, ces inflexions, de même que le débit, mais celui-ci se maintient toujours à un taux très considérable.

Expérience 29.

Chien ♀, 6 kg. Morphine 8 ctgr. Incision à la lèvre supérieure. 5 ctgr. de chlorhydrate d'hydrastinine. La pression augmente, le pouls s'accélère, le débit est parallèle et devient de beaucoup supérieur au débit initial.

Expérience 30.

Chien ♀, 4 kg. 500. Morphine 6 ctgr. Incision à la lèvre supérieure. Injection de chlorhydrate d'hydrastinine. La pression augmente de 14.6 à 17 cm. Le pouls se modifie très peu entre 60 et 75, mais le plus souvent il bat à 65. Le débit diminue franchement.

Expériences 31 et 32.

Chien ♂, 3 kg. 700. Morphine 4 ctgr. à 4 h. 45. A 6 h. 20, injection intraveineuse de 1 mgr. de sulfate d'atropine. A 6 h. 40 et 7 h. 40, injection de 7 ctgr. de chlorhydrate d'hydrastinine. Dans le n° 31, la pression augmente, le pouls se ralentit extrêmement peu, le débit augmente. Dans 32, le pouls s'accélère, la pression diminue pour reprendre son niveau initial et encore le débit se trouve plus accentué et de beaucoup.

Expériences 33, 34 et 35.

Chien ♂, 7 kg. Morphine 8 ctgr. Incision à la lèvre supérieure. A chaque expérience, injection intraveineuse de 5 c.c. d'une solution d'adrénaline à

1 p. 10.000. A la première injection, la pression monte de 14.3 cm. à 21 cm. pour retomber bientôt à 12.8, puis 14.1 cm. Le pouls descend de 72 à 39, puis 33 et 54. Le débit diminue visiblement et après 4 minutes, la plaie a un écoulement qu'on dose égal à 0.8. La plaie se sèche spontanément. Après la deuxième expérience, la pression monte de 14.1 à 19.1 cm., le pouls se ralentit de 70 à 63, puis 33 : le débit augmente notablement mais cet écoulement se tarit sitôt que la pression vient à tomber de 19.1 à 11.5 cm. La plaie est séchée spontanément après 12 minutes. Après la troisième injection d'adrénaline la pression monte comme toujours, ici de 13.2 cm. à 21.2, puis à 29 cm. entraînée qu'elle est par l'accélération du pouls qui, tombé à 36, remonte rapidement à 87. Le débit suit la variation du pouls; il descend de 10 à 4.5, puis remonte à 12.60.

Expériences 36 et 37.

Chien ♂, 8 kg. Morphine 8 ctgr. Incision à la lèvre supérieure. Adrénaline à 1 p. 10.000. Après injection de 2 c.c. (n° 37). La pression monte de 14.5 à 18.7 cm. mais retombe aussitôt à 14.3, puis 13.8. Le pouls descend de 58 à 44, puis retourne à 75. Le débit diminue instantanément, il reprend un peu lors de l'augmentation des systoles cardiaques, mais la plaie se sèche peu après. Dans l'expérience 36, ici on avait fait une injection de 4 c.c. de la solution, le pouls tombé de 78 à 31, remontait à 55 et la pression gardait un niveau encore élevé.

Expériences 38 et 39

Chien ♀, 8 kg. Morphine, chloroforme. Adrénaline à 1 p. 10.000. Après une première injection de 2 c.c., la pression monte de 11.1 cm. à 19.8, puis descend à 13.4 et 12.8; le pouls de 42 tombe à 29, remonte à 39, puis 54. Le débit n'a pas de tendance à diminuer. Après la deuxième injection, la pression est portée à 17.4, puis tombe à 14.2; le pouls de 72 descend à 36, mais reprend bientôt et arrive à 95; le débit d'abord diminué de 10 à 7.3, reprend immédiatement, le pouls accéléré, et il se chiffre à 19.43.

Expérience 40.

Même chien qu'aux nos 38 et 39. Injection sous-cutanée de 4 mlgr. de sulfate d'atropine. Après injection de 22 c.c. d'adrénaline à 1 p. 10.000, le pouls s'accélère 192, 267, 255, 240; la pression monte de 10.2 à 24, retombe à 14.8 et 9.4 cm. Le débit évalué à la lèvre suit parallèlement la pression carotidienne, car il s'évalue 10 : 86 : 10 : 13.

Expériences 41 et 42.

Chien ♂, 9 kg. Morphine 10 ctgr. Incision à la lèvre supérieure. Adrénaline à 1 p. 10.000 par doses de 2 c.c. A la première injection la pression monte de 15 cm. à 28.6 cm., redescend à 13.5; le pouls ne se modifie guère. Le débit est vite réprimé. Après la seconde injection, la pression monte de 14.3 à 23.3 cm. pour revenir aussitôt à la normale; le pouls bat à 54, 63, 87, 84. Le débit a peu de tendance à diminuer.

Expériences 43 et 44.

Même chien qu'aux nos 41 et 42. Incision sur l'intestin. Injection de 2 c.c. d'adrénaline à 1 p. 10.000. Après la première injection, la pression va de

14.9 à 22.4, puis 16.6 et 14 cm. Le pouls de 84 se ralentit jusqu'à 51, puis remonte à 96 et 85. Le débit s'estime à 10 : 10.86 : 2.8 : 2.7.

Après la seconde injection, la pression monte de 14.7 à 24.4 et retombe à 14 cm. Le pouls se ralentit 72 48 56. Le débit tombe de 10 à 7.15 et 5.

Expériences 45 et 46.

Chien ♀, 5 kg. 500. Morphine 6 ctgr. Injection sous-cutanée de 3 mgr. de sulfate d'atropine. Injection d'adrénaline à 1 p. 10.000. Incision à la lèvre supérieure. Au n° 45 la pression monte de 13.7 à 24.4 cm., se maintient élevée : 20 cm., puis 17 cm. Le pouls s'accélère 165, 183, 180, 180. Le débit a augmenté ainsi 10 : 21.61 : 14.29 : 5.81.

Au n° 46, la pression varie de 12.9 à 23.5 - 20.3 - 15 - 11 cm. Le pouls conserve son accélération 162, 190, 160, 159, 159. Le débit devient conséquemment très notable 10 : 20.93 : 29.3 : 1 : 1.

Expérience 47.

Chien ♂, 3 kg. 700. Morphine 5 ctgr. Incision à la lèvre. Après injection intraveineuse de un mgr. de sulfate d'atropine, la pression s'élève peu 12, 12, 13.8, 13.4, 13.3. Le pouls s'accélère considérablement 50, 48, 180, 180, 180. Le débit s'exagère momentanément 10 : 7.1 : 16.75 : 9 : 5.10. *L'atropine a doucement augmenté le débit.*

Expérience 48.

Chien ♂, 8 kg. Morphine 8 ctgr. Section des deux pneumogastriques au cou, puis incision sur l'intestin et injection d'adrénaline à 1 p. 10.000 (4 c.c.). Le pouls de 174, après l'injection monte à 207, puis descend à 144 et 142. La pression 13.2 atteint 28 cm. 2, descend à 25.2 et 18.8. Le débit est considérable 10 : 22.50 : 37.90 : 5.20.

Expérience 49.

Chien ♂, 8 kg. Morphine 8 ctgr. Incision sur l'intestin. Après une troisième injection d'adrénaline à 1 p. 10.000, voir nos 36 et 37, la pression monte de 14.3 à 18.4, revient à 14.3 et 13.6. Le pouls à 77 tombe à 39, puis s'accélère notablement 102, puis 120. Aussi le débit s'est-il maintenu élevé 10 : 5.1 : 5.60 : 7.80.

Expériences 50 et 51.

Chien ♂, 5 kg. 500. Morphine 6 ctgr. Atropine 3 mgr. en injection sous-cutanée à 5 h. 43. Incision sur l'intestin. Adrénaline à 1 p. 10.000, chaque fois 2 c.c.

Après la première injection, la pression monte de 12.8 à 22 et redescend à 18.6, 16.6, 14.4. Le pouls change peu et se maintient aux environs de 160. Le débit est devenu notable 10 : 19.2 : 10 : 7.5 : 5.

Après la 2^e injection, la pression est élevée 10 : 19.6 : 14.8 : 13.2. Le pouls bat à 162, 168, 168, 165, 152. Le débit est augmenté 10 : 18.1 : 10 : 8.58 : 4.1.

Expérience 51.

Chien ♂, 8 kg. Morphine 8 ctgr. Chloroforme. Injection de 4 mgr. d'atropine sous la peau à 9 h. 37. Incision sur l'intestin 2 c.c. d'adrénaline à 1 p. 10.000.

Pression 12.4 - 23.4 - 16.2 - 13.2.
 Pouls 204 - 189 - 222 - 210.
 Débit 10 : 18.8 : 14 : 10.

Expériences 52 et 53.

Chien ♂, 6 kg. Morphine 8 ctgr. Incision à la lèvre supérieure. Injection intraveineuse de 3/10 c.c. chaque fois de nitrite d'amyle; après la 1^{re} injection, la pression se modifie rapidement; de 17 cm. elle tombe à 7.8 puis remonte 11.5 - 12.8 - 13.6 - 15.6 - 14.5 - 14.3. Le pouls s'accélère passagèrement de 60, il monte à 150 et redescend lentement. Le débit suit la pression, témoins les chiffres suivants : 10 : 10 : 08 : 5.5 : 7 : 5.6 puis 6, puis 5.40 : 7.

La dernière prise a été faite 25 minutes après la 1^{re} et le débit s'y montre redevenu notable; mêmes phénomènes à la 2^e injection; pouls accéléré, pression subissant une chute considérable mais passagère et entraînant dans le même sens des modifications dans le débit.

Expériences 55, 56 et 57.

Chien ♂, 6 kg. Morphine 8 ctgr. Incision sur l'intestin grêle. Injection dans la jugulaire de 3/10 c.c. de nitrite d'amyle. Après la 1^{re} et 3^e injections, le pouls s'accélère, tandis qu'après la 2^e, il reste peu modifié sauf qu'il s'accélère plus tard. Chaque fois la pression subit une chute plus ou moins notable, plus forte cependant à la 2^e injection qu'aux deux autres. Le débit, lui, reste encore une fois bien parallèle, il ne paraît dans aucun cas être influencé par le ralentissement ou l'accélération des pulsations cardiaques.

Expériences 58 et 59.

Chien ♂, 6 kg. 600. Incision à la lèvre supérieure. Injection de trinitrine à 1 p. 1000, la 1^{re} de 2 c.c., la 2^{de} de 4 c.c. A la 1^{re} expérience le pouls s'accélère et la pression tombe de 15 à 14 mais remonte rapidement. L'écoulement n'en paraît pas modifié.

Après la 2^{de} injection, le pouls, au contraire, se ralentit un peu, la pression augmente légèrement, le débit paraît plus considérable.

Expérience 60^a.

Chien ♂, 4 kg. 200. Morphine. Incision à la lèvre. Injection intraveineuse de 4 c.c. de solution de trinitrine à 1/1000. La pression tombe de 12 à 11 et revient à la normale après 3 minutes. Le pouls s'accélère un peu : le débit s'est restreint notablement.

Expérience 60^b.

Chien ♂, 6 kg. 600. Morphine. Incision sur l'intestin. 4 c.c. de trinitrine à 1 p. 1000. Après une courte chute, la pression augmente de 12.5 à 14 cm. Le pouls s'accélère un peu. Le débit après avoir subi une diminution légère correspondant à la chute de pression, augmente et se maintient à un taux élevé 10 : 5.92 : 9.57 : 8.70 : 6.79 : 6.26 : 6.35.

Expériences 61 et 62.

Chien ♂, 4 kg. 200. Morphine. Incision sur l'intestin. Trinitrine à 1 p. 1000. Avant la 2^{de} injection, on sectionne les 2 vagues au cou. A la 1^{re} injection, le

pouls s'accélère, la pression décrit sa courbe de même que le débit. A la 2^{de} le pouls reste indifférent peut-on dire, la pression baisse peu, le débit est le même.

Expérience 63.

Chien ♂, 11 kg. Morphine. Chloroforme. Onkomètre sur le rein gauche; compte-gouttes dans l'uretère droit. Incision à la lèvre. Digitoxine de Merck (20 mgr.).

Après injection, la pression augmente, le pouls se ralentit, le volume du rein augmente aussi, le débit sanguin est plus considérable. En même temps, la diurèse est plus marquée 36 gouttes 114 148 gouttes. Bien que la pression soit encore élevée, le ralentissement du pouls l'emporte et le débit de la plaie diminue.

Expérience 64.

Chien ♂, 7 kg. 800. Morphine. Chloroforme. Incision à la lèvre. Digitaline cristallisée de Nativelle, d'abord 8 mgr., puis 5 mgr. Le pouls s'accélère, la pression augmente, puis c'est l'inverse; enfin, les terminaisons du vague se trouvent paralysées, le pouls est excessivement accéléré, la pression est élevée. Le débit sanguin est parallèle à ses variations, il présente deux périodes d'accentuation séparées par une période de diminution.

Expérience 65

Même chien qu'au n° 64. On place en plus l'onkomètre sur le rein gauche, un compte-gouttes dans l'uretère droit. On fait une incision et une injection intraveineuse de 4 mgr. de digitaline cristallisée de Nativelle.

La pression augmente transitoirement, l'onkomètre traduit un plus fort volume, le pouls se ralentit considérablement, le débit diminue et s'arrête bientôt. D'ailleurs l'animal était dans un mauvais état par suite de sa syncope chloroformique et des manipulations sur son abdomen.

Expérience 66.

Chien ♂, 4 kg. 750. Morphine. Incision à la lèvre supérieure. Injection intraveineuse de 1 cgr. d'adonidine. La pression augmente d'une façon continue. Le pouls après un léger ralentissement, subit tout à coup une accélération considérable qui le porte de 45 à 140. Le débit augmente d'une façon très manifeste.

Expérience 67.

Chien ♂, 6 kg. Morphine. Incision à la paroi intestinale. Injection de 1 cgr. d'adonidine dans la jugulaire. Le pouls subit un fort ralentissement, mais la pression augmentant d'une façon notable, elle entraîne avec elle une augmentation du débit de la plaie.

Expérience 68.

Chien ♂, 7 kg. Morphine. Chloroforme. Incision à la lèvre supérieure. Onkomètre dans le rein gauche. Compte-gouttes dans l'uretère droit. Injection de 15 mgr. de digitaline de Nativelle. Le pouls après une légère accélération en arrive à sa période de ralentissement, descend de 100 à 20, puis 25...

La pression augmente puis revient à la normale.

L'onkomètre révèle aussi une augmentation passagère du volume du rein, succédant à une diminution de volume parallèle à une chute de pression.

Le débit atteint son maximum lors de la pression la plus élevée, puis influencée par le pouls et la pression, sa courbe de descente est assez droite surtout au début.

La diurèse se montre parallèle au débit du sang.

Expérience 69.

Chien ♂, 7 kg. Morphine. Incision à la lèvre. Injection intraveineuse de 2 mgr. de Strophantine Merck.

Le pouls en arrive vite à sa période d'accélération. La pression augmente progressivement pour atteindre un niveau élevé de 13.5 cm. à 26 cm. Aussi le débit y est augmenté et de 10 qu'il était en commençant il atteint le taux de 80.

Expérience 70.

Chien ♂, 7 kg. 100. Morphine. Incision à la face séreuse de l'intestin. Injection de 2 mgr. Strophantine Merck. La pression dans ce cas-ci s'élève encore notablement, mais le pouls se ralentit et tombe à 30 pulsations.

Le débit est augmenté, mais pas du tout comparable à celui de l'expérience 69.

Expérience 71.

Chien ♂, 7 kg. 400. Morphine. Chloroforme. Onkomètre sur le rein gauche et compte-gouttes dans l'uretère droit. Incision à la lèvre supérieure.

Injection dans la jugulaire de 3 cgr. de convallamarine. La pression et le pouls augmentent ensemble, d'une façon assez notable, pour reprendre bientôt une courbe de descente à peu près identique. L'onkomètre cependant, lors de la pression carotidienne maxima, traduit une diminution de volume. Le débit sanguin suit les courbes combinées de la pression et de la fréquence du pouls.

Expériences 72 et 73.

Chien ♂, 4 kg. 800. Morphine.

Incision *a*/ sur la lèvre; *b*/ sur l'intestin.

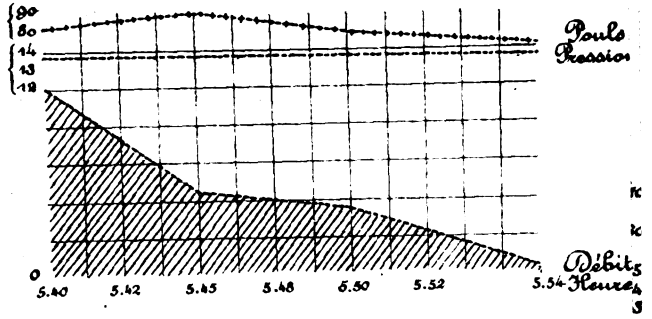
Injection *a*/ de 1/2 c.c.; *b*/ 1 c.c. d'éther sulfurique dans la jugulaire.

Le pouls s'accélère dans le premier cas, se ralentit dans la seconde expérience. Dans les deux cas, la pression tombe passagèrement et le débit sanguin suit la même inflexion. Après une légère diminution, il reprend rapidement un taux supérieur à la normale.

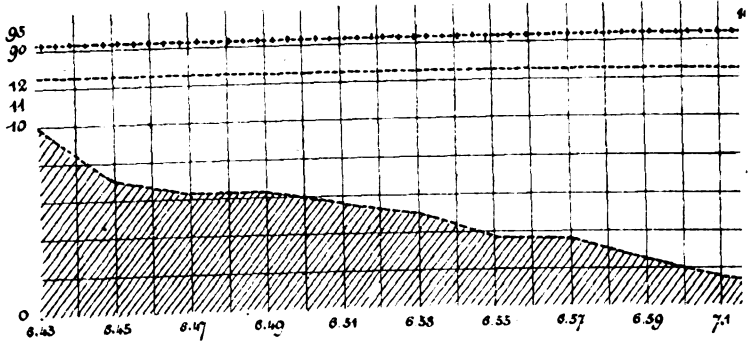
Qu'il me soit permis en terminant d'adresser mes plus vifs remerciements au Professeur HENRIJEAN et à M^r le D^r Honoré, son assistant, pour les conseils et l'appui qu'ils m'ont donnés pendant tout le cours de mes recherches.

14. — Bibliographie.

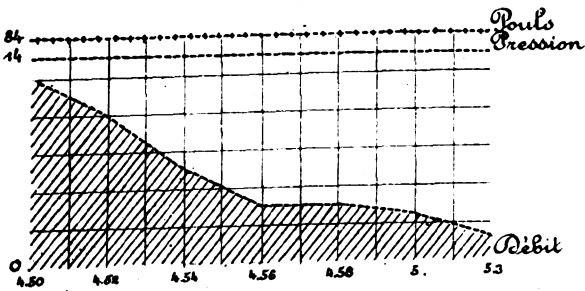
1. TROUSSEAU et PIDOUX : Traité de thérapeutique, p. 109, t. I.
2. ARNOZAN, X. : Précis de thérapeutique, vol. II, p. 168.
3. MANQUAT : Traité de pharmac., t. II, p. 72.
4. BÉNARD, P. : Action hémostatique des injections sous-cutanées d'ergotine. Paris 1879.
5. PENZOLDT : Traduct. de HEYMANS, p. 241.
6. SOULIER : Traité de thérapeutique, vol. II, p. 515.
7. WERTHEIMER et MAGNIN : Archiv. de physiol. 1892, p. 90 et suiv.
8. STOCKVIS : Vol. III, p. 64.
9. NOTHNAGEL et ROSSBACH : Trad. de Alquier. *Éléments de mat. médicales et thérapeutiques*. Paris 1889, p. 595.
10. KÖHLER : Archiv. f. path. Anat. etc., 1874, 384-408.
11. PLUMIER, L. : Journal de physiol. et path., janvier 1905, p. 13 à 26.
21. FELNERS : Centralblatt. f. d. med. Wiss., 1884, p. 417. — Wien. med. Presse, 1897, nos 15, 16.
12. PELLACANI : *Sopra ale propr.... del'idrastin*. Boll. del Acad. di Genova 1886.
13. TROVATI : Riv. Clin. Milan 1888, p. 169.
14. MARFORI : Arch. f. experim. Pharmak., vol. 27.
15. BUNGE : In. Diss. Dorpat, 1893.
16. CARNOT et JOSSERAND : Soc. de biologie, 29 nov. 62.
17. BAUDIN et FRAENKEL : Soc. de biol., 24 juin 1899.
18. ARNAUD, H. : Thèse de Montpellier, janvier 1875.
19. PLUMIER, L. : Journal de physiol., juillet 1904, n° 4.
20. PIC et PETITJEAN : *Action du nitrite d'amyle dans les hémoptysies*. Soc. médic. des hôpitaux de Lyon, 14 nov. 1905.
21. BOURLAND, G. : *Traitement des hémoptysies par le nitrite d'amyle*. Thèse de Lyon, 1905.
22. VAQUEZ : Compte-rendus de la Soc. de biologie, 1904, p. 290, 1.
23. LOEB : *Ueber die Beinflussung des Coron. etc* (Archiv. f. experim. Path. und Pharmak., 1903, t. LI, S. 64-83).
24. PLUMIER, L. : *Nitrite d'amyle et circulat. cardio-pulmon.* Journ. de phys. et de path. génér., n° 3. Mai 1905, p. 485-494.
25. FRANÇOIS FRANCK : *Sur l'action cardiaque directe du nitrite d'amyle*. Compte-rendus de la Soc. de biol., 1894, p. 385 et 355.
26. L. FLICK : *Trinitrine*. Sem. médic. n° 36, septembre 1904, p. 88.
27. J. P. MORAT : Arch. de phys. norm. et path., 1893, p. 146-153.
28. FRAENKEL : Semaine médicale, 2 mai 1906.
29. NOLF, P. : Extr. des bull. de l'Acad. royale de Belgique. Classe des sciences, n° 2, p. 153-198, 1904.



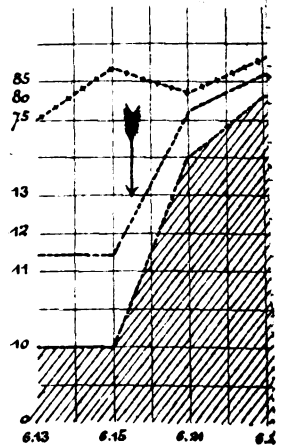
N° 3.



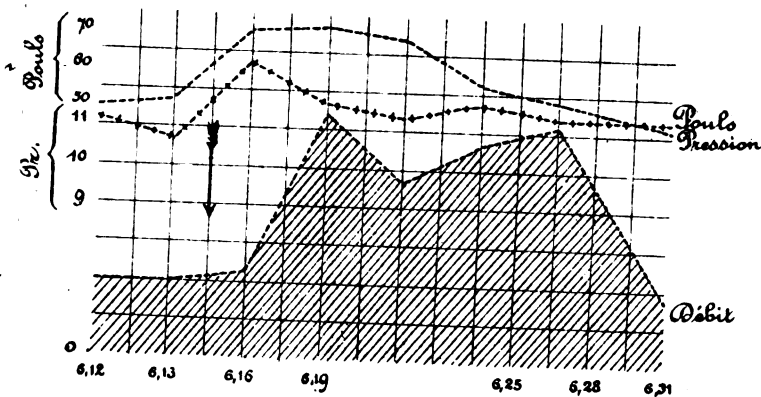
N° 7.



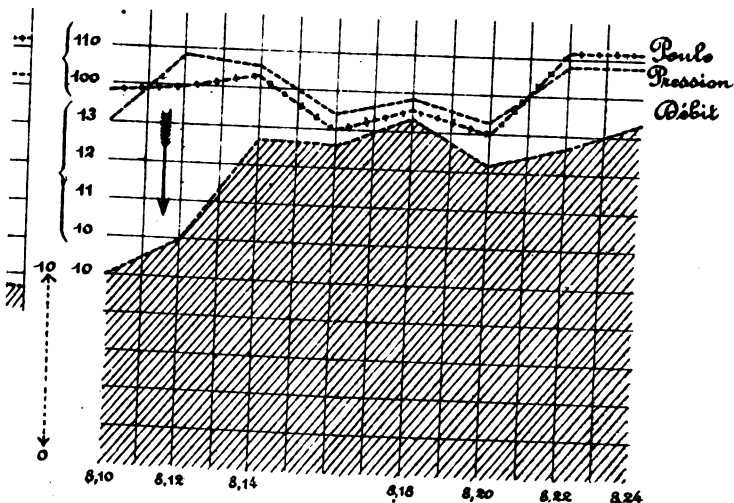
N° 10



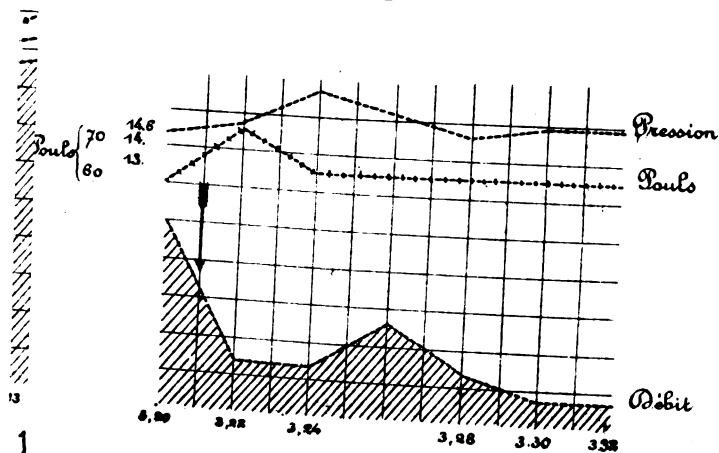
N°



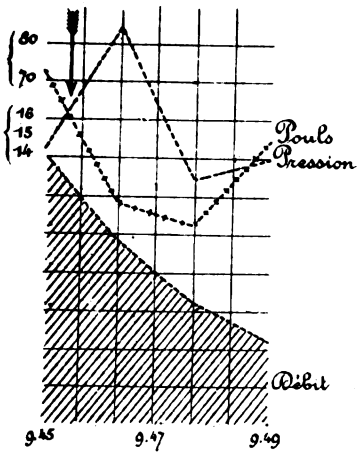
N° 25.



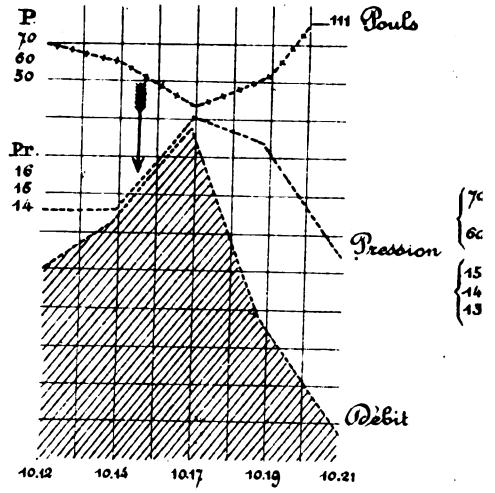
N° 28.



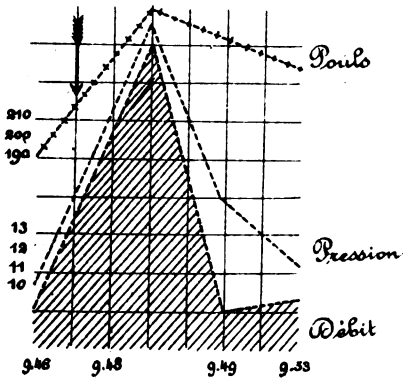
N° 30.



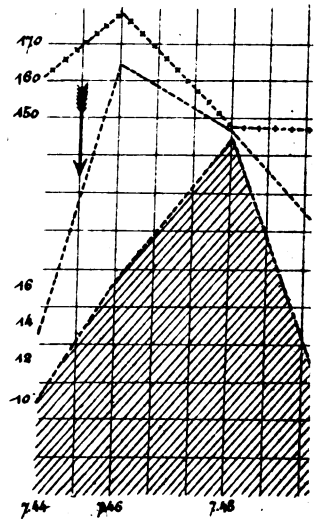
N° 33



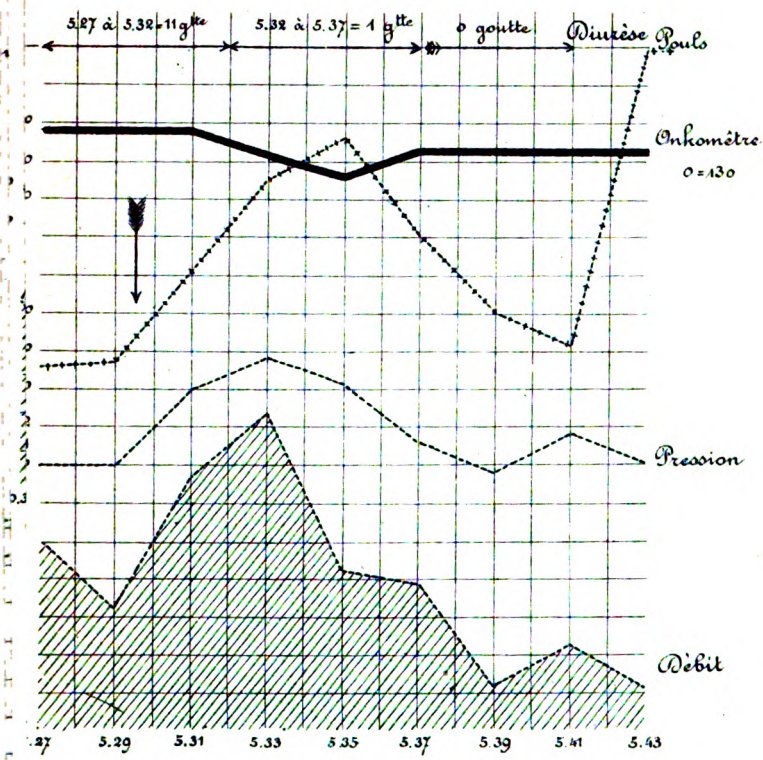
N° 34.



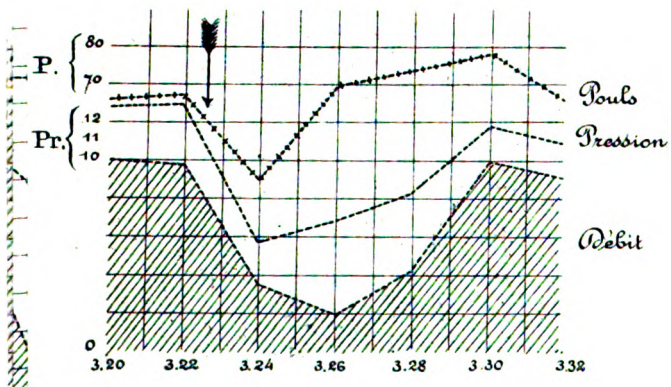
N° 40.



N° 48.



N° 71.



N° 73.

ette
p

413

COUNTWAY LIBRARY



HC 1CZ4



413

COUNTWAY LIBRARY



HC 1CZ4

