

namentlich der Gleichungen (52) und (58), als die Folge eines biologischen Ausleseprozesses deuten. Im Verlaufe dieses Prozesses sterben unter der Auswirkung zumindest zweier nachteiliger Faktoren (mangelhafte Koordination der oxydoreduktiven Teilprozesse und ungenügender Schutz vor H⁻- oder OH'-Inaktivierung der Dehydrasen) jene Zellarten bevorzugt aus, welche die Eigenschaft der Synthese von Fermentproteinen besitzen, an denen Oxydoreduktionssysteme mit erheblichem Unterschied der Normalpotentiale oder sehr kleinem $|B_H|$ umgesetzt werden. Die dauernd fortbestehenden Zellarten entsprechen darnach der obigen Erfahrungstatsache.

Physikalisch-chemisches Institut der Universität Zürich.

52. Zur percutanen Resorption lipoidlöslicher Substanzen aus organischen Lösungsmitteln

von Walter Stadlin.

(26. II. 45.)

Im Jahre 1885 schrieb *Ellenberger*¹⁾, dass alles durch die unverletzte Haut resorbierbar ist, was gasförmig ist, was Fette löst oder in Fett gelöst zur Anwendung gelangt (zit. nach *Rothman*²⁾). Hierbei spielt sicherlich eine Rolle, dass diese Substanzen im Hauttalg der Hautoberfläche und in den Fetten der Epidermis löslich sind (*Fيلهне*)³⁾,

„wenn auch ein absolutes Hindernis für die Resorption von lipoidunlöslichen Stoffen weder an der Hautoberfläche noch in der Hornschicht gelegen ist, nur diese sind aber mit Fetten und Cholesterinfetten durchtränkt.“ (zit. nach *Rothman*²⁾).

Die Lipoidlöslichkeit spielt aber nicht nur, und wohl auch nicht in erster Linie eine Rolle für die Penetration durch die mit Fetten und Cholesterinen „durchtränkten“ Hautschichten, sondern „sie ist für die Resorption in die lebende Zelle massgebend.“ (*Rothman*²⁾).

Nach der Lehre von *Meyer-Overton*

„ist das Zellprotoplasma in einen Fettmantel eingehüllt, der jene Stoffe aufnimmt, die fettlöslich sind.“ „Die Geschwindigkeit, mit der Stoffe in die Membran eindringen können, ist von dem Lösungsverhältnis derselben in Lipoid und Wasser abhängig und steigt, je mehr diese Beziehung sich zugunsten der Lipoidlöslichkeit verschiebt, doch darf nach allgemeinen Grundsätzen für die Resorption die Löslichkeit in Wasser nicht auf Null herabsinken, weil die Wasserlöslichkeit eine Voraussetzung für diesen Vorgang bildet.“ (zit. nach *Königstein*⁴⁾).

1) *Ellenberger*, Lehrb. d. allg. Ther. d. Haussäugetiere, Dresden 1885.

2) *Rothman*, Handb. der norm. u. path. Physiol. 1929, 107.

3) *Fيلهне*, Berl. Klin. Wschr. 1898, Nr. 3, 45.

4) *Königstein*, Ar. Pth. 97, 262 (1923).

Es ist nicht unsere Absicht, auf die Literatur über die Resorption durch die Haut hier näher einzugehen. *Schwenkenbecher*¹⁾, dem das Verdienst zukommt, die Forschungen *Overton's* über die Bedeutung der Lipoidlöslichkeit für die Resorption auf die Säugetierhaut angewendet zu haben, spricht 1904 von einer unübersehbaren Literatur.

An der Bedeutung der Lipoidlöslichkeit für die Resorption durch die Haut besteht keinerlei Zweifel, wenn sie auch für die Hautresorption „nicht allein massgebend ist“ (*Rothman*)²⁾. Praktisch spielt die Resorption durch die Haut in mehrfacher Hinsicht eine Rolle.

Zur Behandlung der Haut werden Substanzen auf die kranke Haut appliziert. Sie werden aber auch auf die Haut gebracht, um tiefer gelegene Prozesse zu beeinflussen. Aber auch um allgemeine Wirkungen zu erzielen, werden Medikamente in die Haut eingerieben. Inwiefern hier nur die Umgehung der Injektionen von Bedeutung ist und inwiefern hier noch die sog. Esophylaxie eine Rolle spielt, soll nicht diskutiert werden. Schliesslich ist noch die Kenntnis der percutanen Resorption für die Entstehung von Vergiftungen und Ekzemen von Bedeutung.

Es besteht gar kein Zweifel, dass es von grosser Bedeutung ist, in welchem Vehikel die lipoidlöslichen Substanzen (nur von diesen soll hier die Rede sein) auf die Haut gebracht werden.

*Schwenkenbecher*³⁾ hat die Substanzen im Tierversuch meist in wässriger Lösung verwendet und die Mäuse stundenlang in Lösungen gebadet. In der Praxis wird die wässrige Lösung vieler solcher Substanzen deswegen nicht verwendet, weil sie in Wasser nur wenig löslich sind. Die häufigste Applikationsform ist die Verwendung von das Medikament enthaltenden Salben.

„Schmierer und Salben hilft allenthalben.“

„Salben können an der Haut, im Gegensatz zu wässrigen und alkoholischen Lösungen, verrieben, d. h. in dünner, zusammenhängender Schicht gut ausgebreitet werden.“

Tatsächlich handelt man in der Praxis meist so, als ob bewiesen wäre, dass in Salben applizierte Substanzen besonders gut von der Haut resorbiert würden. Beispiele liessen sich in grosser Zahl beibringen. Ich möchte nur erwähnen: Die percutane Resorption von Sexualhormonen wird meist durch die Applikation von Hormonsalben erreicht. Die chemische Industrie stellt uns solche Salben in grosser Zahl zur Verfügung. Versuche, Wismuth-Verbindungen percutan zur Resorption zu bringen, sind ausschliesslich, oder doch vor allem durch die Anwendung von Wismuth-Verbindungen enthaltenden Salben durchgeführt worden.

¹⁾ *Schwenkenbecher*, Arch. Physiol. 1904.

²⁾ *Rothman*, Handb. der norm. u. path. Physiol. 1929, 107.

³⁾ *Schwenkenbecher*, Arch. Physiol. 1904.

Der Beweis, dass die Applikation in Salbe die aussichtsreichste ist, ist aber keineswegs erbracht. *Rothman*¹⁾ schreibt:

„Im allgemeinen scheint aber die Applikationsform in Salben der Applikationsform in flüssigen Fettlösungsmitteln nicht überlegen zu sein.“

*Königstein*²⁾ schreibt:

„Weiters ist die Lösung der Stoffe in Wasser oder Alkohol meist vorteilhafter als die Übermittlung durch Salben.“ (*Moncorps, Myarski*).

An einer andern Stelle schreibt *Königstein*²⁾:

„Jedenfalls belehrt uns die praktische Erfahrung, dass Fettlösungsmittel wie Chloroform, Äther, Alkohol, zur Unterstützung der Resorption Salben gegenüber zu bevorzugen sind.“ „Die Salben bieten jedoch für die Inkorporierung von Medikamenten andere Vorteile und sind bei der externen Behandlung so allgemein gebräuchlich, dass einige Eigenschaften dieser Applikationsart erwähnt werden müssen.“

Ich habe weiter oben erwähnt, dass die percutane Sexualhormontherapie heute meist mit Salben durchgeführt wird, Salben, die chemische Fabriken, aber auch alle möglichen Firmen, die Kosmetika herstellen, in den Handel bringen. In unserem Laboratorium werden seit Jahren Versuche über percutane Resorption von Sexualhormonen angestellt und zwar wurden hierzu Lösungen in Wasser (mit einem Lösungsvermittler) verwendet und vor allem Lösungen in Aceton und Wasser \overline{aa} . *W. Jadassohn, E. Uehlinger* und *W. Zürcher*³⁾ haben 1937 auf Meerschweinchenzitzen Oestroglandollösungen aufgetropft, und Oestroglandol-haltige Salben eingerieben und festgestellt, dass die Lösungen einen stärkeren Effekt ausübten als die Salben. Diese Versuche wurden von *W. Jadassohn, H. E. Fierz* und *E. Pfanner*⁴⁾ 1943 wieder aufgenommen.

Es wurden Versuche an einer recht grossen Anzahl von Tieren durchgeführt. Verwendet wurde Oestron und p,p'-Dioxy-diphenyl-hexan in Aceton und Wasser \overline{aa} und die gleichen Substanzen in Ung. cetylicum, Ph. Helv. V. Verschiedene Konzentrationen wurden geprüft. Die Lösungen wurden auf die Zitzen aufgetropft, die Salben mit Glasstab eingerieben. Bei jedem Tier wurde nur eine Zitze behandelt. Vor Beginn des Versuches wurde die Länge der Zitzen gemessen, ferner nach 10, 20 und 30 Tagen Behandlung.

Diese Versuche gaben ein ganz klares Resultat:

Das in Aceton und Wasser gelöste Sexualhormon hatte einen wesentlich stärkeren Effekt als das in Salbenform applizierte. Nicht nur an den behandelten Zitzen konnte dies festgestellt werden, sondern auch an den unbehandelten. Der an diesen festgestellte Effekt des auf dem Blutwege hingelangten, resorbierten Sexualhormons (hämatogener Effekt) war bei den mit Lösungen behandelten Tieren wesentlich grösser als bei den mit Salben eingeriebenen.

¹⁾ *Rothman*, Handb. der norm. u. path. Physiol. 1929, 107.

²⁾ *Königstein*, Ar. Pth. 97, 262 (1923).

³⁾ *Jadassohn, Uehlinger, Zürcher*, Klin. Wschr. 1937, Nr. 9, 313.

⁴⁾ *Jadassohn, Fierz, Pfanner*, Schweiz. med. Wschr. 1943, 1301.

Gegen diese Versuche wurde von *Steinach*¹⁾ ein Einwand erhoben. Die Applikation erfolgte auf die Zitzen und diese können für die Resorption von weiblichem Sexualhormon besondere Bedingungen bieten.

Ich habe daher folgende Versuche durchgeführt:

Ich habe 10 Meerschweinchen täglich einen Tropfen Oestronlösung, die 50 γ/cm^3 enthielt, auf die sorgfältig epiliierte Nackenhaut gebracht und die Zitzenvergrößerung messend verfolgt.

In Tabelle 1 stelle ich die so erzielten Zitzenzuwachswerte denjenigen gegenüber, die *W. Jadassohn*, *H. E. Fierz* und *E. Pfanner*²⁾ mit einer gleich starken Lösung an den unbehandelten Zitzen erzielten, wenn sie die Präparate auf die andere Zitze applizierten.

Tabelle I.
50 γ Oestron / cm^3 Aceton + Wasser

nach 10 Tagen		nach 20 Tagen		nach 30 Tagen	
auf den Rücken aufgetropft	auf die andere Zitze aufgetropft	auf den Rücken aufgetropft	auf die andere Zitze aufgetropft	auf den Rücken aufgetropft	auf die andere Zitze aufgetropft
2,25*	3,05	4,12	5,65	6,32	7,30

* die Zahlen sind willkürlich durch die Messmethode bedingt und bedeuten den Längenzuwachs der Zitzen.

Aus diesem Versuch ergibt sich, dass Oestron, in Aceton und Wasser gelöst, auch dann einen erheblichen Effekt auf die Zitze hat, wenn es nicht auf die „andere“ Zitze, sondern auf die gewöhnliche Meerschweinchenhaut appliziert wird (der etwas schwächere Effekt erklärt sich wohl dadurch, dass die Epidermis der Zitze und ihres Hofes dünner ist als die der gewöhnlichen Haut).

Die Feststellung, dass percutan applizierte Sexualhormonlösungen viel wirksamer sind als Salben, erscheint von verschiedenen Gesichtspunkten aus wichtig. Es ist naheliegend, solchen Lösungen in der Therapie vor den üblichen Salben den Vorzug zu geben. Die Firma *Schering* bringt als Testoviron T und als Progynon T alkoholische Lösungen in den Handel; die *Ciba* liefert zur Behandlung mit männlichem Sexualhormon nicht nur eine Perandrensalbe, sondern auch eine Perandrenlösung, und die Firma *Siegfried* gibt auf Grund von Untersuchungen aus unserem Laboratorium, für Versuchszwecke p, p'-Dioxy-diphenyl-hexan in Aceton und Wasser \overline{aa} gelöst, als percutan anzuwendendes, synthetisches Präparat mit „weiblicher Sexualhormonwirkung“ unter dem Namen Hormöstrol ab.

Die ausgezeichnete Resorption weiblicher Sexualhormone aus Aceton und Wasser \overline{aa} lässt es nicht nur gerechtfertigt erscheinen, die Sexualhormonsalben durch Lösungen zu ersetzen, sondern sie

¹⁾ Private Mitteilung.

²⁾ *Jadassohn, Fierz, Pfanner*, Schweiz. med. Wschr. 1943, 1301.

lässt die Frage aufwerfen, inwiefern die percutane Anwendung solcher Lösungen nicht dazu geeignet ist, die Injektionstherapie zum mindesten teilweise, einzuschränken.

Die erwähnten Versuchsergebnisse und manche Bemerkungen in der Literatur lassen aber noch Fragen aufwerfen, die weit über das Gebiet der Sexualhormontherapie hinausgehen. Kann nicht auf anderen Gebieten der Therapie die Applikation von Substanzen in Salbe oder per injectionem durch die Verabfolgung in Aceton und Wasser \overline{aa} oder in andern flüchtigen organischen Lösungsmitteln ersetzt werden? Die Tierversuche sprechen sehr für eine solche Möglichkeit; sie lassen aber den Wunsch nach weiteren Versuchen aufkommen. Bisher wurden Substanzen mit Sexualhormonwirkung untersucht (Sterine und Stilbene). Es sollten auch andere Substanzen verwendet werden, nicht nur solche mit Sexualhormonwirkung; vor allem aber sollten Versuche an der menschlichen Haut vorgenommen werden.

Für unsere Versuchsanordnung waren folgende Überlegungen massgebend: Die Applikation der Lösungen sollte auf möglichst einfache Art erfolgen. Wir haben uns daher begnügt, die Lösung auf den Oberschenkel aufzutropfen und mit dem Finger einzureiben, was bei 1 cm³ Lösung in etwa einer Minute erledigt ist. Es erfolgte kein Verband. Bei der Applikation der Salben wollten wir eine möglichst starke Resorption erzielen. Wir haben sie daher (im Gegensatz zu *Sauerland*¹⁾ u. a.) nicht nur aufgetragen und nachher einen Verband angelegt, sondern haben sie, wenigstens in den Hauptversuchen, energisch während 5—10 Minuten in die Oberschenkelhaut eingerieben und nachher noch einen Verband angelegt, der 3—12 Stunden liegen blieb. Die Applikation der Lösungen war so viel bequemer als die der Salbe, dass, selbst wenn die Resorption aus den Lösungen derjenigen aus den Salben nur ebenbürtig gewesen wäre, den Lösungen unbedingt der Vorzug gegeben werden müsste.

Als Testsubstanz wählten wir aus verschiedenen Gründen das Jothion, Dijod-isopropylalkohol $\text{CH}_2\text{J} \cdot \text{CH}(\text{OH}) \cdot \text{CH}_2\text{J}$ (*Bayer*).

*Wesenberg*²⁾ und *Lipschütz*³⁾ haben 1905 festgestellt, dass Jothion „ausschliesslich von der Haut, und zwar bei Anwendung solch geringer Mengen, wie dies für andere Jodpräparate nicht bekannt ist, absorbiert wird, dass die Absorption rasch erfolgt und ferner, dass auch die Ausscheidung aus dem Organismus sich schnell vollzieht.“

Jothion ist in Fettlösungsmitteln, Fetten und Ölen sehr leicht, in Wasser wenig löslich. Eine quantitative Bestimmung des im Urin ausgeschiedenen Jods gelingt leicht, auch wenn nur kleine Mengen angewendet werden. Schliesslich wird die Einreibung von Jothion-

¹⁾ *Sauerland*, *Bioch. Z.* 1912, 56.

²⁾ *Wesenberg*, *Ther. Monatsschr.* 1905.

³⁾ *Lipschütz*, *Arch. Dermat. Syph.*, 1905, 19, 199 u. 74, 265.

lösungen oder Salben, wie von *Wesenberg*¹⁾ und *Sophie Lifschitz*²⁾ festgestellt worden war, von der Haut ohne Reaktion ertragen.

Zur

quantitativen Bestimmung des Jods

verwendeten wir ebenso wie *Sauerland*³⁾ u. a. die von *Anten*⁴⁾ modifizierte Methode von *Rabourdin*, die auch von *Baumann*⁵⁾ (1896/97) verwendet wurde und vielfach als *Baumann'sche Methode* bezeichnet wurde.

Sie arbeitet mit den von *Howald*⁶⁾ 1897 angegebenen Schütteltrichtern (siehe Fig. 1). Diese Methode hat sich uns sehr gut bewährt. Sie sei hier kurz geschildert, aber doch so genau, dass bei Wiederholung der Versuche die erwähnten Arbeiten nicht nachgeschlagen werden müssen.

Die Urinmenge wird so gewählt, dass nicht mehr als 2 mg J darin enthalten sind, da die Farbunterschiede im Schütteltrichter nur hinreichend deutlich sind, wenn die Violettfärbung keine zu intensive ist. Wir gingen so vor, dass wir 100 cm³ Urin eindampften und den Rückstand mit 10 g jodfreiem Kaliumhydroxyd und 7,5 g jodfreiem Salpeter in einem Nickeltigel veraschten. Die weisse Schmelze wird, wegen der besseren Löslichkeit noch warm, in wenig Wasser gelöst und filtriert, wobei Schale und Filter sorgfältig nachgewaschen werden müssen. Das farblose Filtrat wird nun in einer der beiden Schüttelflaschen langsam, um ein Übersäumen zu verhüten, mit verdünnter Schwefelsäure im Überschuss versetzt. Dann werden 10 cm³ Schwefelkohlenstoff zugegeben und gut geschüttelt. Der durch die Jodaufnahme violett gefärbte Schwefelkohlenstoff sinkt in das Bodenröhrchen des Schütteltrichters. In das andere Schüttelgefäss bringt man eine dem Harnaschenfiltrat entsprechende Menge von gesättigter Natriumsulfatlösung, 10 Tropfen 1-proz. Natriumnitritlösung und 10 cm³ Schwefelkohlenstoff. Dazu gibt man verdünnte Schwefelsäure. Dann lässt man aus einer Bürette das Jod als 2-proz. Kaliumjodid-Lösung aus einer Titrier-Bürette unter ständigem Schütteln zutropfen, bis der Schwefelkohlenstoff in beiden Bodenröhrchen Farbgleichheit aufweist. Der Vergleich geschieht im durchfallenden Licht, oder vor einem weissen Hintergrund. Bei einiger Übung macht es keine Schwierigkeiten, Unterschiede in der Grössenordnung von einigen hundertstel Milligrammen festzustellen. Kontrollversuche mit Urinen, denen abgewogene Jodmengen zugesetzt waren, zeigten die grosse Exaktheit der Methode.

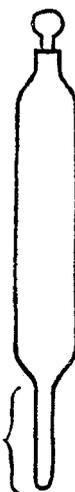


Fig. 1 (Maßstab 1:5).
Bodenröhrchen.

Vorversuche.

Wir haben zuerst versucht, mit einer Urinuntersuchung pro Versuch auszukommen. Wir haben am Abend 10% Jothion enthaltende Acetonlösungen, respektiv 10-proz. Jothionvaseline eingerieben und dann den in den nächsten 12 Stunden gesammelten Urin untersucht. Über die Einzelheiten dieser 12 Stundenversuche orientiert die Tabelle II.

1) *Wesenberg*, Ther. Monatsschr. 1905.

2) *Lifschitz, Sophie*, Arch. Dermat. Syph. 1905, 75.

3) *Schwenkenbecher*, Arch. Physiol. 1904.

4) *Anten*, Ar. Pth. 48, 331 (1902).

5) *Baumann*, Z. physiol. Ch. 22, 1 (1896/97).

6) *Howald*, Z. physiol. Ch. 23, 209 (1897).

Tabelle II.

Versuchs- person	Applikationsart der 10-proz. Jothion-Vaseline, resp. Jothion-Acetonlösung	in 12 Std. ausgeschie- denes Jod
Frl. D. B.	Vaseline eingerieben während 5 Min., kein Verband	3,48 mg
Frl. D. B.	Vaseline 5 Min. eingerieben, leichter Gazeverband	4,05 mg
Frl. D. B.	Aceton, eingerieben bis trocken, kein Verband . .	3,30 mg
Frl. D. B.	Aceton und Wasser eingerieben	3,64 mg
Frl. R. L.	Vaseline 5 Min. eingerieben, kein Verband	0,55 mg
Frl. R. L.	Vaseline 3 Min. eingerieben, kein Verband	0,75 mg
Frl. R. L.	Vaseline kurz eingerieben, Verband	4,40 mg
Frl. R. L.	Aceton und Wasser eingerieben, kein Verband . .	3,22 mg
Frl. H. K.	Vaseline 15 Min. eingerieben, Verband	6,10 mg
Frl. H. K.	Vaseline 15 Min. eingerieben, kein Verband	6,57 mg
Herr A. G.	Aceton und Wasser eingerieben bis trocken, kein Ver- band	3,48 mg
Herr A. G.	Aceton eingerieben bis trocken, kein Verband . . .	9,19 mg
Herr W. S.	Vaseline 15 Min. eingerieben, Abwischen mit Alko- hol, kein Verband	3,67 mg
Herr W. S.	Vaseline 10 Min. eingerieben, kein Verband	6,20 mg
Herr W. S.	Aceton und Wasser eingerieben bis trocken, kein Ver- band	4,19 mg
Herr W. S.	Aceton, eingerieben bis trocken, kein Verband . . .	5,20 mg

Versuch 1a.

10% Jothion in Aceton und Wasser (1,0 cm³). Kein Verband.
Von D. B. in einer Minute eingerieben.

Stunden	Harnmenge cm ³	mg Jod in d. einz. Port.	% der auf- getragenen Menge	Gesamt-Jodaus- scheidung seit Ver- suchsbeginn in % der aufgetragenen Menge
2	107	0,32	0,40	0,40
4	250	0,38	0,47	0,87
6	161	0,24	0,30	1,17
8	198	1,51	1,89	3,06
10	76	1,07	1,34	4,40
12	126	0,77	0,96	5,36
14	115	0,88	1,08	6,44
16	51	0,76	0,97	7,41
24	220	2,02	2,53	9,94
30	441	2,02	2,53	12,47
36	328	0,75	0,94	13,41
50	758	0,93	1,16	14,57
54	211	0,16	0,20	14,77
60	507	0	0	14,77

Die Versuche zeigen, dass nicht nur aus Vaseline Jothion durch die Haut resorbiert wird, sondern dass dies auch der Fall ist, wenn Aceton-haltige Jothion-Lösungen eingerieben werden.

Weitere Schlüsse wollen wir aus diesen Versuchen nicht ziehen, hierzu erscheint es notwendig, grösser angelegte Versuchsreihen durchzuführen.

Hauptversuche.

In diesen Versuchen wurde die ausgeschiedene Jodmenge während den ersten 16 Stunden alle 2 Stunden bestimmt, nachher in grösseren Zeitabständen bis kein Jod im Urin mehr nachweisbar war. Im übrigen ergeben sich alle Details aus den Tabellen und Kurven.

Versuch 1b.

(10-proz.) Jothion in Vaseline. (1,0 g).

Von D. B. 5 Minuten eingerieben. Verband während 3 Stunden.

Stunden	Harnmenge cm ³	mg Jod in d. einz. Port.	% der auf- getragenen Menge	Gesamt-Jodaus- scheidung seit Ver- suchsbeginn in % der aufgetragenen Menge
2	64	0,52	0,65	0,65
4	153	0,70	0,87	1,52
6	202	1,39	1,74	3,26
8	163	0,75	0,94	4,20
10	48	0,46	0,57	4,77
12	84	0,53	0,63	5,40
14	130	0,59	0,80	6,20
16	40	0,30	0,37	6,57
26	230	1,40	1,75	8,32
30	259	0,46	0,58	8,90
36	214	0,49	0,53	9,43
50	413	0,63	0,84	10,27
54	582	0	0	10,27

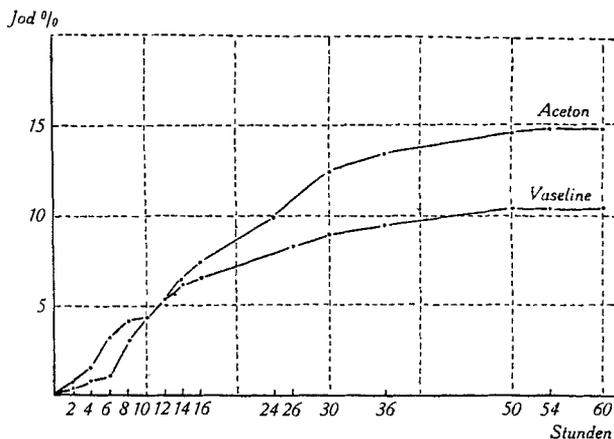


Fig. 2. (Versuch 1a und b).

Versuch 2a.

10% Jothion in Aceton und Wasser (1,0 cm³). Kein Verband.
Von W. S. in 1 Minute eingegeben.

Stunden	Harnmenge cm ³	mg Jod in d. einz. Port.	% der auf- getragenen Menge	Gesamt-Jodaus- scheidung seit Ver- suchsbeginn in % der aufgetragenen Menge
2	92	0,38	0,47	0,47
4	124	2,08	2,60	3,07
6	176	2,28	2,85	5,92
8	143	1,53	1,91	7,83
10	120	1,19	1,49	9,32
12	129	1,18	1,48	10,80
14	122	0,58	0,72	11,52
16	234	1,07	1,35	12,87
26	658	3,32	4,15	17,02
30	431	1,32	1,65	18,67
36	350	0,91	1,14	19,81
50	2190	0,66	0,82	20,63
54	758	0	0	20,63

Versuch 2b.

Jothion in Vaseline. 10-proz. (1,0 g).
Von W. S. 5 Minuten eingegeben. Verband während 3 Stunden.

Stunden	Harnmenge cm ³	mg Jod in d. einz. Port.	% der auf- getragenen Menge	Gesamt-Jodaus- scheidung seit Ver- suchsbeginn in % der aufgetragenen Menge
2	96	0,43	0,54	0,54
4	119	0,83	1,03	2,57
6	69	0,90	1,12	3,69
8	161	1,60	2,00	5,69
10	189	0,58	0,73	6,42
12	136	0,50	0,62	7,04
14	150	0,70	0,87	7,91
16	258	0,91	1,13	8,04
26	800	1,70	2,12	10,16
30	277	0,49	0,61	10,77
36	594	0,21	0,26	11,03
50	1208	0,18	0,25	11,28
54	416	0	0	11,28

Versuch 3a.

10% Jothion in Aceton und Wasser (1,0 cm³)
Kein Verband. Von W. S. in 1 Minute eingegeben.

Stunden	Harnmenge cm ³	mg Jod in d. einz. Port.	% der auf- getragenen Menge	Gesamt-Jodaus- scheidung seit Ver- suchsbeginn in % der aufgetragenen Menge
2	230	0,71	0,88	0,88
4	248	1,90	2,38	3,26
6	93	1,31	1,64	4,90
8	205	2,02	2,52	7,42
10	176	1,60	2,03	9,45
12	220	1,27	1,58	11,03
14	131	0,80	1,00	12,03
16	180	0,78	0,97	13,00
26	698	4,16	5,20	18,20
30	247	0,78	0,97	19,17
36	566	1,08	1,35	20,52
48	1315	0,61	0,76	21,28
54	490	0	0	21,28

Versuch 3b.

Jothion in Vaseline. 10-proz. (1,0 g).
Von W. S. 10 Minuten eingegeben. Verband während 12 Stunden.

Stunden	Harnmenge cm ³	mg Jod in d. einz. Port.	% der auf- getragenen Menge	Gesamt-Jodaus- scheidung seit Ver- suchsbeginn in % der aufgetragenen Menge
2	208	0,64	0,80	0,80
4	280	1,28	1,60	2,40
6	90	0,92	1,15	3,55
8	221	0,84	1,05	4,60
10	115	0,60	0,77	5,37
12	125	0,67	0,83	6,20
14	75	0,23	0,29	6,49
16	237	0,65	0,81	7,30
26	1312	2,60	3,25	10,55
30	295	0,23	0,29	10,84
36	457	0,21	0,25	11,09
50	1560	0	0	11,09
54	559	0	0	

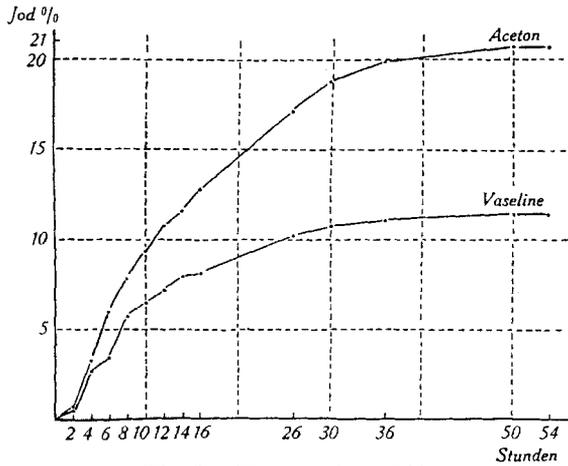


Fig. 3. (Versuch 2a und b).

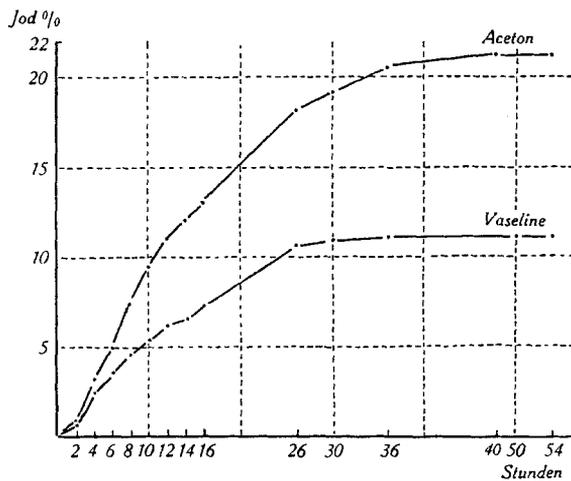


Fig. 4. (Versuch 3a und b).

Aus diesen Versuchen ergibt sich folgendes:

Aus der Acetonlösung wird wesentlich mehr Jod resorbiert als aus Vaseline.

Die beiden zu verschiedenen Zeiten, bei der gleichen Versuchsperson durchgeführten Versuche 2 und 3, ergaben fast identische Werte. Der bei einer andern Versuchsperson durchgeführte Versuch 1 ergab prinzipiell das gleiche Resultat, aber andere Werte. Dies ist nicht verwunderlich, da nach *Heffter*¹⁾ die „Jodausscheidungsgrösse für ein und dasselbe Individuum eine konstante zu sein scheint“.

¹⁾ *Heffter*, Med. Klinik 1910, Nr. 8.

aber wegen verschiedener Jodspeicherung grosse individuelle Unterschiede bestehen.

Nach diesen Untersuchungen ist also die Applikation von Jothionhaltigen Lösungen (Aceton und Wasser) nicht nur bequemer, sondern auch wirksamer als die Applikation einer entsprechend konzentrierten Salbe. Dieses Resultat deckt sich mit den zitierten Feststellungen aus unserem Laboratorium mit weiblichen Sexualhormonen enthaltenden Salben (Oestron und p, p'-Dioxy-diphenyl-hexan). Dies spricht ebenso wie gewisse Hinweise in der Literatur (s. w. o.) dafür, dass es sich um eine Feststellung von prinzipieller Bedeutung handelt. Die Tatsache, dass die Acetonhaltigen Lösungen zweckmässiger sind als Salben, ist bei näherer Überlegung auch durchaus verständlich. Wird eine fettlösliche Substanz in Salbe auf die Haut aufgetragen, so wird aus der Salbe nur wenig Substanz in das Hautfett übergehen. Ganz anders liegen die Verhältnisse, wenn Acetonhaltige oder andere flüssige organische Fettlösungsmittel, die solche Substanzen enthalten, auf die Haut gebracht werden. Wenn das Lösungsmittel verdunstet, so wird nach dem *Meyer-Overton*'schen Verteilungsgesetz sich die Substanz in das Medium begeben, in dem sie besonders gut löslich ist. Das ist in unserem Falle das Fett von Hornschicht und Epidermis.

Wir glauben, dass die Feststellung, dass gewisse fettlösliche Substanzen (Sexualhormon, Jothion) aus flüchtigen organischen Lösungsmitteln besser resorbiert werden als aus Salben, nicht nur theoretisch durchaus verständlich, sondern auch von praktischer Bedeutung ist. Sie scheint nicht wirklich neu zu sein (s. o.), wurde aber bisher nicht genügend berücksichtigt, denn man handelt in der Praxis meist so, als ob bewiesen wäre, dass in Salbe applizierte Substanzen besonders gut von der Haut resorbiert würden.

Zusammenfassung.

1. In Aceton und Wasser \overline{aa} gelöstes Oestron bewirkt bei Auftropfen auf die Nackenhaut des Meerschweinchens eine erhebliche Vergrösserung der Zitzen.

2. Wird auf die Haut des Menschen Jothion, gelöst in Aceton und Wasser, eingerieben, so wird wesentlich mehr Jod resorbiert, als wenn entsprechend konzentrierte Jothionsalben eingerieben werden.

Nach früheren Untersuchungen aus unserem Laboratorium und nach den in dieser Arbeit niedergelegten Feststellungen ist es zweckmässiger, fettlösliche Substanzen in flüchtigen organischen Lösungsmitteln auf die Haut zu applizieren, als in Salben, wenn eine möglichst weitgehende percutane Resorption erreicht werden soll.

Biochemisches Laboratorium (Dr. W. *Jadassohn*)
des Chemisch-technischen Instituts der Eidg.
Technischen Hochschule (Prof. Dr. H. *Ed. Fierz*.)