

### III.

## Ueber Jod und Jod-Verbindungen.

Von Dr. med. R. Heinz.

Privatdocent an der Universität Erlangen.

(Hierzu Taf. I.)

Jod und Jodsalze sind in der Praxis viel gebrauchte Arzneimittel. Das freie Jod dient, in Form der Jodtinctur oder der Lugol'schen Lösung, hauptsächlich zur Herbeiführung der Verwachsung von Höhlenwänden; das Jod-Kalium wird namentlich da angewendet, wo es gilt, nekrotisches Gewebe, Exsudatmassen, zerfallende Geschwülste u. s. w. zur Resorption zu bringen. Diese Wirkungen des Jods und des Jod-Kaliums sind klinischerseits durch tausendfältige Erfahrungen sichergestellt. Die Erklärung jedoch für diese Wirkungen liegt, wiewohl über den Gegenstand bereits eine ansehnliche Literatur entstanden ist, noch in weiter Ferne. In den nachstehenden Untersuchungen wird versucht, einiges zur Lösung dieser Fragen beizutragen.

Es soll zunächst die locale, Entzündung erregende Wirkung des Jods an geeigneten Objekten studirt werden. Als solche erwiesen sich, weil sie am ehesten einen Vergleich mit der, in der Praxis künstlich hervorgerufenen, Jod-Entzündung ermöglichen, die Pleura und das Mesenterium. Zum Vergleich wurde die Wirkung des Terpenthinöls an denselben Orten herangezogen, das ja bekanntlich eitrige Entzündung — ohne Bakterien — hervorruft. Die an den genannten Objekten auf Jod und Terpenthinöl sich entwickelnden Entzündungsbilder zeigten, bei grösster Klarheit und Uebersichtlichkeit, geradezu typische Gegensätze.

Des Weiteren wurde untersucht, ob dem Jod-Atom, im freien Zustand wie in seinen einfachsten Verbindungen, bestimmte charakteristische Wirkungen zukommen. Zur Constatirung einer solchen specifischen Wirkung musste das Jod mit den anderen Halogenen, Chlor und Brom, verglichen werden; und zwar durften

Fig. 1.



Fig. 2.

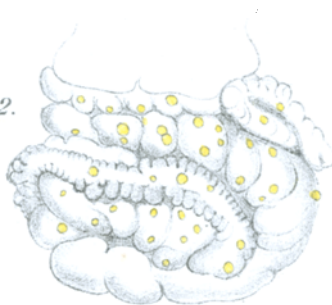


Fig. 4.



Fig. 3.

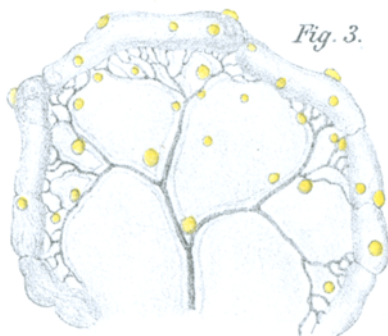


Fig. 5.



Fig. 6.

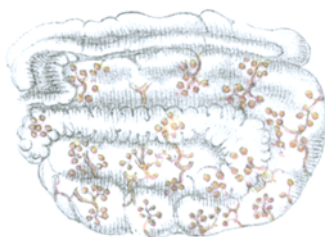


Fig. 7.



nicht gewichtsprocentige, sondern mussten äquimoleculare Mengen zur Prüfung herangezogen werden. Die Wirkung äquimolecularer Mengen von freien Halogenen wie von deren Alkalisalzen an Flimmerzellen, Muskeln, motorischen und sensiblen Nerven, hat bereits Grützner untersucht; es wurden deshalb vorwiegend die resorptiven Wirkungen von  $\text{NaCl}$ ,  $\text{NaBr}$ ,  $\text{NaJ}$  und von  $\text{NaClO}_3$ ,  $\text{NaBrO}_3$ ,  $\text{NaJO}_3$  studirt. Gesetzmässige Beziehungen zwischen physiologischer Wirkung und chemisch-physikalischem Verhalten haben sich hierbei nicht zu erkennen gegeben.

In einem dritten Abschnitt werden die Wirkungen von im Organismus im status nascens entstehendem Jod geschildert. Die von V. Meyer entdeckte Jodoso-Benzoesäure hat die Eigenschaft, in Berührung mit Jod-Natrium freies Jod entstehen zu lassen. Indem nun dem Organismus an verschiedenen Stellen Jod-Natrium und Jodoso-Benzoesäure einverleibt wurde, musste es überall, wo die beiden Körper zusammentrafen, zum Freiwerden von Jod kommen. Die hierbei sich ergebenden Erscheinungen wurden, bei localer Application der Jodoso-Benzoesäure, wie nach innerer Verabreichung (bei gleichzeitiger subcutaner Beibringung von Jod-Natrium) studirt.

Schliesslich wurde versucht, der Frage der resorptionsbefördernden Wirkung des Jod-Natriums näher zu treten. — Unter dem Einfluss von Jod-Nalium werden Gummigeschwülste, Exsudatmassen und Aehnliches — also nekrotisches Material — resorbirt. Todte Körpersubstanz wird aber, wie wir wissen, durch Leukocyten fortgeschafft. Befördert nun Jod-Nalium diese Resorption, so liegt es nahe, an eine Beziehung zwischen Jod-Nalium und Leukocyten-Thätigkeit zu denken und nach dieser Richtung Untersuchungen anzustellen.

### I. Die locale Entzündung erregende Wirkung des Jods.

Die Wirkung Entzündung erregender Stoffe ist häufig — besonders von Marchand und seinen Schülern — in der Weise studirt worden, dass mit der zu untersuchenden Substanz imprägnirte Schwammstücke theils unter die Haut, theils in die Peritonealhöhle von Thieren gebracht wurden. Eine derartige Arbeit ist neuerdings von Büngner über die Entzündung er-

regende Wirkung von Jodoform und Terpenthin ausgeführt worden <sup>1)</sup>. Ich bediente mich Anfangs derselben Methode, indem ich entkalkte, mit Alkohol und Aether behandelte, kleine Schwammstücke, die mit Jodlösung, bezw. mit einer Aufschwemmung von Jodstärke in Jodlösung imprägnirt waren, unter aseptischen Cautelen in das subcutane Bindegewebe, bezw. die Peritonealhöhle brachte. Ich bin aber bald von dieser Methode abgekommen und habe später ausschliesslich das einfachere, aber viel beweiskräftigere und für meine besonderen Zwecke geeignetere Verfahren benützt, die Jodlösung direct in die Brust- oder Bauchhöhle zu injiciren. Beim Einbringen von imprägnirten Schwammstückchen erhält man auf kleine Stellen beschränkte Entzündungen, die makroskopisch ein wenig übersichtliches Bild geben; ausserdem sind dieselben complicirt durch den Reiz, den der eingebrachte Fremdkörper als solcher ausübt. Zudem kommen solche Formen der Entzündung in praxi nur in Ausnahmefällen vor, und sind wir von den klassischen Untersuchungen Cohnheim's her an ganz andere Entzündungsbilder gewöhnt. — Dagegen erhält man typische Entzündungsbilder bei Ausbreitung des Entzündungsreizes in der ganzen Pleura-, bezw. Peritonealhöhle. Auf den ersten Blick lässt sich hier die Art der Entzündung erkennen: Fibrinauflagerungen, Verwachsungen, Blutungen, Transsudationen springen deutlich in die Augen, die Menge des gebildeten Eiters kann richtig abgeschätzt, in der Pleurahöhle sogar bequem gemessen werden. — Für die feinere histologische Untersuchung bieten die genannten Oertlichkeiten ebenfalls Vorthelle: man kann genau untersuchen, wie weit der Entzündungsreiz von der Oberfläche her in die Tiefe der Organe (Lunge, Darmwand) eingedrungen ist, wie weit die Gewebszellen unter der Einwirkung des Agens gelitten haben, in welchem Grade Auswanderung von weissen und rothen Blutkörperchen erfolgt ist u. s. w. Ein ganz besonders günstiges Objekt für das Studium der Entzündungsvorgänge bildet das Mesenterium. Vermöge seiner Durchsichtigkeit kann man es direct — frisch, oder fixirt und gefärbt — unter das Mikroskop bringen, und man erhält speciell für das Verhalten der Blutgefässe, der weissen und rothen Blutkörperchen die schönsten und klarsten Bilder.

<sup>1)</sup> Ziegler's Beiträge zur pathol. Anatomie. Bd. XIX. S. 33.

Das Verfahren bei diesen Versuchen war das denkbar einfachste. Für Injectionen in die Bauchhöhle wurde dem durch Morphinum betäubten Thier (Kaninchen) unter aseptischen Cautelen ein kurzer Hautschnitt etwas seitlich von der Mittellinie gemacht, sodann die Linea alba aufgesucht, mit der Scheerenspitze eine kleine Oeffnung gestochen, und durch diese eine etwas konisch endende Kanüle eingeführt. Gewöhnlich wurden 2 ccm Lösung injicirt. Ueber der Einführungsstelle der Kanüle in der Linea alba wurde eine oberflächliche Suture angelegt, sodann die Hautwunde durch Naht geschlossen und die Nahtstelle mit etwas steriler Watte, die durch Collodium an der Haut festgehalten wurde, bedeckt.

Für Injection in die Pleurahöhle wurde aus begreiflichen Gründen die rechte Brusthälfte gewählt. Bei Seitenlage des morphinisirten Thieres wurde, nach Scheeren und Rasiren, ein Hautschnitt in der Richtung der Rippen gemacht, das die Musculatur bedeckende Bindegewebe gespalten, die Muskelfasern in einem Intercostalraum auseinandergedrängt, mit einer stumpfen Sonde eine Oeffnung durch die Pleura parietalis gestossen und die Kanüle eingeführt. Gewöhnlich wurde 1 ccm Lösung, bzw. Emulsion injicirt.

Zu den Versuchen dienten kräftige, mittelgrosse Kaninchen. Die injicirte Jodlösung war eine 2procentige (i. e. 2,0 Jod, 4,0 Jod-Natrium, 100 Aq. dest.). Den zur Controle dienenden Thieren wurde eine 10procentige Terpenthin-Emulsion (1,0 Terpenthinöl und 9,0, 0,6procentige Kochsalzlösung gut durchgeschüttelt) injicirt. Die Thiere erschienen in den der Injection folgenden Tagen krank; sie hockten, stark gekrümmt, oder lagen, den Bauch dem Boden platt angedrückt, zu Bewegungen unlustig, da. Die Thiere, welche Jodlösung in den Pleuraraum erhalten hatten, zeigten mühsame, dyspnoische Athmung. Ein solches Thier ging schon nach 36 Stunden zu Grunde. Die übrigen Thiere lebten länger; sie wurden sämmtlich genau 48 Stunden nach erfolgter Injection getödtet, bzw. secirt.

Im Folgenden sollen zunächst die Erscheinungen bei der Entzündung durch Terpenthinöl an Brust- und Bauchhöhle geschildert werden.

## Terpenthin in den Pleura-Raum.

Das 48 Stunden nach der Injection von 1 ccm 10procentiger Terpenthin-Emulsion in den Pleura-Raum getödtete Thier (Kaninchen) bietet, nach Eröffnung der rechten Thoraxhälfte, folgenden Befund:

In dem durch Retraction der Lunge entstehenden Hohlraum findet sich — als alleiniger Inhalt — ein einzelner, grosser, unregelmässig geformter Eiterklumpen. Derselbe hat eine ungefähr traubenförmige Gestalt; oben beginnt er mit einem spitzen Strang, der an die laterale Lungenwand angeheftet ist. Er flottirt frei im Thoraxraum, ausser ihm befindet sich weder Transsudat, noch flüssiger Eiter, noch Blut oder Gerinnsel in der Pleurahöhle. Das Innere des Eiterklumpens ist gallertig erweicht, durchscheinend, schleimartig; die äusseren Theile sind opak, gelbweiss, von mürber, aber immerhin die Form bewahrender Consistenz. Hier müssen wir uns erinnern, dass wir es mit Kanincheneiter zu thun haben; derselbe ist nicht, wie der Eiter von Hund oder Mensch, flüssig oder rahmartig, sondern stellt zusammenhängende käseartige Massen dar. Abgesehen von diesem frei flottirenden Eiterklumpen finden sich, der Lungenoberfläche aufgesetzt, zahlreiche rundliche, ziemlich scharf abgegrenzte Eiterhaufen. Sie ragen als flache gelbliche Hügel über die Lungenoberfläche empor, lassen sich aber nicht von derselben abstreifen, sondern sind mehr minder tief in das Lungengewebe eingesenkt. In der Umgebung dieser Eiterheerde zeigt das Gewebe die derbe, leberartige Consistenz der entzündlich infiltrirten Lunge, trüb und undurchsichtig, und stellenweise durch Blutextravasate dunkel gefärbt. Diese entzündliche Randzone erstreckt sich einige Mm von dem Eiterheerd nach der Seite und nach der Tiefe zu; dann folgt wieder normales Lungengewebe. Diese circumscribten Eiterheerde sind offenbar da entstanden, wo Terpenthintröpfchen an der Lungenwand haften blieben. Fibrin-Auflagerungen oder Verwachsungen finden sich nirgends.

Dem makroskopischen Bild entspricht das mikroskopische Verhalten.

Die Eitermasse wurde theils frisch untersucht (Zupfpräparat), theils nach 4stündigem Verweilen in 4procentiger Formaldehydlösung (= 10 pCt. „Formol“ oder „Formalin“) mit dem Gefrier-

mikrotom zerlegt — theils nach Einbettung in Paraffin geschnitten und gefärbt<sup>1)</sup>).

Ein Querschnitt durch den Eiterklumpen zeigt Folgendes: Man kann an demselben deutlich einen peripherischen und einen centralen Theil unterscheiden. Der peripherische Theil besteht aus massenhaft zusammengehäuften Leukocyten und deren Zerfallsprodukten; in dem centralen Theil finden sich wenig zahlreiche Eiterkörperchen, eingebettet in einer theils homogenen, theils fädigen Masse. Alauncarmin färbt dieselbe schwach rosa, Safranin röthlich. Fibrin findet sich weder in der Randzone, noch im Innern: es fehlen die charakteristischen Fibrinfäden, bezw. das engmaschige Netzwerk, auch giebt die Weigert'sche Fibrinfärbung kein positives Resultat.

Bei stärkerer Vergrösserung einer Partie der Randzone des Eiterklumpens finden wir dieselbe bestehend aus selteneren, ein-

<sup>1)</sup> Die Präparate wurden behufs Conservirung von dem noch lebenswarmen Thier, ohne mit Wasser in Berührung zu kommen (etwa nothwendige Abspülung erfolgte durch 0,9pCt. Kochsalzlösung), zum grössten Theil für 4, bezw. 24 Stunden in 4pCt. Formaldehyd, zum kleineren Theil in Flemming'sche Lösung gebracht, und dann in Alkohol (50pCt., 70pCt., 90pCt., 100pCt.) gehärtet. Die Flemming-Präparate wurden theils, zur raschen Orientirung, in Säurefuchsin gefärbt, im Allgemeinen aber mit Safranin behandelt (24 Stunden in  $\frac{1}{4}$ pCt. Safraninlösung; Auswaschen in Pikrinsäure haltigem Alkohol). Die zerlegten Formolpräparate wurden mit Alauncarmin oder mit Hämatoxylin-Alaun gefärbt. — Sehr gut bewährte sich auch die, um so Vieles bequemere Stückfärbung mit Alauncarmin oder Hämatoxylin, die ich dringend empfehlen kann. Für Färbung in Alauncarmin wurden die Stücke in eine 4pCt. Lösung gegeben und 48 Stunden bei Zimmertemperatur, oder besser 24 Stunden im Brutschrank bei 37,5°, stehen gelassen. Die Färbung ist stets eine durchgehende; Ueberfärbung tritt nie ein. Sehr schöne Bilder bekommt man, wenn man dem, zur Entwässerung dienenden, Alkohol Pikrinsäure zusetzt. Das Zellprotoplasma wird hellgelb, Muskelfasern, Fibrinschwarten, elastische Bänder werden dunkelgelb gefärbt. Auch mit Hämatoxylin kann man sehr gute Stückfärbung erzielen (an in Alkohol, wie in Formol oder in Sublimat fixirten, nicht zu grossen Stücken): Einlegen in  $\frac{1}{2}$ pCt. Lösung von Hämatoxylin (man kann dazu frisch-bereitete Lösung benutzen), dann Einbringen in  $\frac{1}{2}$ pCt. Alaunlösung, bis die schwarz-violette Färbung in ein schönes Dunkelblau übergegangen ist. Durch nachträgliches Einbringen der Stücke in Eosinlösung erhält man schöne Doppelfärbungen.

kernigen Lymphocyten und zahlreichen mehrkernigen Leukocyten, die letzteren in allen Stadien des Zerfalls begriffen: der gellappte Kern zeigt 5 und mehr Theilstücke an Stelle der 2 bis 3 Kerne; die Theilstücke zerfallen weiter und erscheinen schliesslich als einzelne stark tingirte Kugeln. Gleichzeitig ist das Protoplasma abgeblasst, die abgestorbenen Leukocyten stellen sich als matte Scheiben mit eingelagerten Farbkörnern dar. Schliesslich erfolgt völliger Zerfall in blaue runde Kugeln und zerstreute stark gefärbte Körnchen.

Die die Lungenoberfläche in den unteren seitlichen Lungenpartien durchsetzenden circumscribten Eiterheerde geben in Durchschnitten Bilder, wie sie Figur 1 zeigt. Man sieht den etwas über das Niveau der Lungenoberfläche hervorragenden, andererseits sich in das Lungengewebe hineinerstreckenden Eiterheerd; um denselben nekrotisches Gewebe mit Blutungen; nach aussen hiervon eine Zone entzündlicher Infiltration, und in weiterer Entfernung normales Lungengewebe. In dem Eiterheerd zeigen sich Leukocyten in allen Stadien des Zerfalls, Kerne der Gewebszellen und Detritusmassen. In der nächst benachbarten Zone, wo das Gewebe nicht durch Eiterzellen überschwemmt und verdeckt ist, erkennt man die nekrotisirende Einwirkung des Terpenthinöls. Das Grundgewebe ist glasig gequollen, die Gewebszellen sind zu Grunde gegangen; nur degenerirte Kernüberreste sind neben einzelnen Eiterkörperchen noch vorhanden. — In der den nekrotischen Bezirk umschliessenden Entzündungszone finden wir die Blutgefässe umgeben von Heerden ausgewanderter weisser Blutkörperchen; die Alveolen sind erfüllt von homogener Exsudatmasse, abgestossenen Lungenepithelien und vereinzelt Leukocyten.

Die mikroskopische Untersuchung hat das makroskopische Entzündungsbild vervollständigt. Sie bestätigt das Vorhandensein eines eiterigen pleuritischen Exsudates und circumscribter Eiterheerde in der Lunge. Daneben zeigt sie hochgradigen Zerfall der Leukocyten und weitgehende Nekrose des Gewebes, die offenbar der abtödtenden Wirkung des Terpenthins zuzuschreiben sind.

Terpenthin in die Peritonealhöhle.

Bei Eröffnung der Bauchhöhle des, 48 Stunden nach Injection von 2 cem 10procentiger Terpenthin-Emulsion getödteten Thieres



sehen wir die Gedärme in normaler Lagerung, mit glänzendem Serosa-Ueberzug vor uns liegen. Die Schlingen lassen sich leicht von einander lösen, nirgends bestehen Verwachsungen. Im Peritonealraum findet sich kein Transsudat, kein Eiter, kein Blut. Dagegen zeigen sich auf den Darmschlingen von Ileum, Cöcum, Colon unregelmässig verstreut kleine rundliche, gelbe, pilzartig gewölbte, scharf umschriebene Eiterhaufen (Figur 2). Dieselben lassen sich nicht frei abheben, sondern sitzen ihrem Untergrund fest auf. Diese Heerde eitriger Entzündung sind scharf abgegrenzt, nur eine ganz schmale Zone um sie herum erscheint geröthet, dann folgt wieder normales Gewebe. Auch in die Tiefe setzt sich die Entzündung nicht fort; die direct unter dem Eiterheerde befindlichen Darmpartieen zeigen eine normale, nicht geröthete und geschwellte Schleimhaut. — Ein ganz besonders charakteristisches Bild zeigt sich uns, wenn wir eine Dünndarm-Schlinge aufheben. Es bietet sich hier ein eigenthümlicher Anblick. Auf dem durchsichtigen Mesenterium heben sich zahlreiche hirsekorn- bis linsengrosse Eiterheerde ab, scharf abgegrenzt, flach gewölbt über das Niveau des Mesenteriums hervorragend, dem unterliegenden Gewebe fest anhaftend. Die einzelnen Heerde sind streng localisirt; nur die allernächste Umgebung ist injicirt, in wenigen Millimetern Abstand erscheint das Gewebe wieder normal.

Figur 3 zeigt einen Schnitt durch die Darmwand und einen aufsitzenden Eiterheerd bei schwacher Vergrösserung. Die Eiterkappe sitzt geradezu wie ein Pilz, mit ausspringenden Rändern, auf. Sie besteht ausschliesslich aus Leukocyten und deren Zerfallsproducten. Die Eiterkörperchen zeigen alle oben am Eiterheerde des Pleuraraums geschilderten Zerfallserscheinungen. In der unmittelbaren Umgebung der Eiterkappe erscheint die Serosa gelockert und verbreitert und mit zahlreichen ausgewanderten weissen Blutkörperchen angefüllt. Der direct unter dem Eiterheerd gelegene Theil der Serosa weist auch nekrotische Erscheinungen auf; die Grundsubstanz ist verwaschen, die Kerne der Gewebezellen blass gefärbt. Auch die — quer getroffene — äussere Muskelschicht erscheint zum Theil degenerirt. Die innere Muskelschicht wie die Schleimhaut und ihre Drüsen und Zotten zeigen keine Veränderungen.

Das Mesenterium bietet für das Studium der Entzündung ein sehr geeignetes Object, da man bei der Durchsichtigkeit der Gewebe die ablaufenden Processe an allen Gewebsbestandtheilen, Blutgefässen, weissen und rothen Blutkörperchen, Gewebszellen direct übersehen kann. Zur Färbung wird das Mesenterium folgendermassen behandelt: ein geeignetes Stück aus dem, mit kleinen rundlichen Eiterheerden wie besäen, Mesenterium wird über einem Korkring ausgespannt, mit Igelborsten befestigt und aussen mit der Scheere abgetrennt. Das Mesenterium auf dem Korkring kommt auf eine Stunde in 10procentiges Formol, hierauf auf je 10 Minuten in 50pCt., 70pCt., 90pCt., absoluten Alkohol, sodann in die Farblösung von Alauncarmin oder Hämatoxylinalaun ( $\frac{1}{2}$  Stunde), hierauf wieder in Alkohol von steigender Concentration; es wird schliesslich in Nelkenöl aufgehellt und in Canadabalsam eingeschlossen.

Die mikroskopische Betrachtung eines kleinen Eiterheerdes des Mesenteriums und seiner Umgebung zeigt Folgendes: das Centrum ist wegen der dichtgehäuften Eiterkörperchen undurchsichtig; die peripherischen Theile lassen die einzelnen ausgewanderten Leukocyten, in hochgradigem Zerfall begriffen, erkennen. Die normal so charakteristische Gewebsstructur ist verwischt, kaum erkennbar; das Grundgewebe ist glasig gequollen, die Endothelkerne sind degenerirt. In geringer Entfernung von dem Eiterherde folgt jedoch wieder normales Gewebe.

Von gewissen, durch Fetteinlagerung verdeckten Stellen des Mesenteriums lassen sich auch Durchschnitte anfertigen. Das Fett ist durch den Alkohol aufgelöst; das Gewebe stellt sich als ein regelmässiges Maschenwerk, mit Endothel- und Bindegewebskernen an und in den Septis, dar. Ist in dem Schnitt ein Eiterherd getroffen, so ragt derselbe über die Oberfläche des Mesenteriums hinaus, erstreckt sich aber auch in das Gewebe hinein. Er besteht aus dicht zusammengehäuften, in Zerfall begriffenen Leukocyten. In der nächsten Umgebung des Eiterheerdes zeigen sich die Septa des Maschenwerks verbreitert und gequollen, die Kerne blass gefärbt, die Hohlräume mit Eiterkörperchen und Detritus angefüllt. Weiter nach aussen folgt dann wieder völlig normales Gewebe.

Das Entzündungsbild in der Bauchhöhle ist womöglich noch

übersichtlicher und charakteristischer, als der im Pleura-Raum. Hier wie dort haben wir streng localisirte Heerde eitriger Entzündung, mit eng umgrenzter Gewebsnekrose, bei Fehlen von diffuser Entzündung, von Transsudation und Blutung, von Fibrinauflagerungen und Verwachsungen.

Wir werden sehen, dass bei der Entzündung durch Jod die Erscheinungen an denselben Organen gänzlich abweichende, generell verschiedene, sind.

#### Jod in den Pleura-Raum.

Einem kräftigen, mittelgrossen Kaninchen wird 1 ccm 2procentiger Jodlösung in den rechten Pleura-Raum eingespritzt. Nach 48 Stunden wird das anscheinend schwerkranke, mühsam athmende Thier durch Anlegung von beiderseitigem Pneumothorax getödtet. In der rechten Pleurahöhle ist Flüssigkeit vorhanden; sie lässt sich ziemlich vollständig auffangen. Ihre Menge beträgt 3 ccm; sie ist rothgelb, durchsichtig, enthält keine schleimigen, flockigen oder krümeligen Massen. Spektroskopisch zeigt sie deutlich die Oxyhämoglobin-Streifen; unter dem Mikroskop sind aber nur sehr spärliche rothe Blutkörperchen zu entdecken. Die Flüssigkeit ist nach wenigen Minuten auffallend fest geronnen, in toto zu einer festen Gallerte erstarrt. Sie besteht aus Eiweiss, enthält keinen Schleim (zeigt keine Trübung auf Zusatz von Essigsäure).

Die Lungenoberfläche zeigt ein sehr charakteristisches Bild. Sie ist in der unteren Hälfte bedeckt zum Theil mit glasigen durchscheinenden Auflagerungen, zum Theil mit undurchsichtigen, weissen, zähen Membranen, die fest an der Oberfläche haften. Einzelne Stränge gehen von dieser nach der Pleura parietalis und heften so die Lunge an die letztere an. Am stärksten sind diese Membranen am unteren scharfen Lungenrand ausgebildet.

Schneidet man in die Lunge ein, so zeigt dieselbe direct unter der Oberfläche an Stelle porösen, lufthaltigen Gewebes gleichmässig derbe Consistenz, nicht leberartig, wie die entzündlich infiltrirte Lunge, sondern nach Art der hämorrhagisch infarcirten Lunge; aus dem Querschnitt quillt massenhaft Blut heraus. Diese mit Blut durchsetzte Schicht erstreckt sich

einige Millimeter unter die Oberfläche; dann folgt eine stark mit Flüssigkeit durchtränkte, aber immerhin lufthaltige Zone, aus deren Maschenwerk sich röthlicher Schaum auspressen lässt. Die inneren Lungenheile erscheinen normal.

Die mikroskopische Untersuchung der Lunge und ihrer Auflagerungen ergibt Folgendes: die letzteren bestehen, wie schon der makroskopische Anblick ergibt, aus Fibrin. Figur 4 giebt einen Durchschnitt durch eine solche Membran, nebst den darunter befindlichen obersten Lungenpartien wieder. Das Fibrin besteht zum Theil aus feinem Netzwerk, zum Theil ist es zu parallel verlaufenden Bändern und Membranen angeordnet. Es haftet der Lungenoberfläche zum Theil an, an manchen Stellen ist es durch die schrumpfende Wirkung des Alkohols davon abgelöst. Es ist von Leukocyten spärlich durchsetzt; zahlreicher finden sich dieselben nur an der inneren und äusseren Fläche der Fibrinschwarte. Die Leukocyten zeigen zum Theil Degenerationserscheinungen: Zerfall der Kernstücke und schliesslich der ganzen Zelle in blasse Schollen mit lebhaft gefärbten Kugeln. Doch ist die Degeneration bei weitem nicht so weitgehend und allgemein, wie bei Terpenthin-Einwirkung.

Unter der Fibrinschwarte folgt die infarcirte oberflächliche Lungenschicht. Die Pleura, die bei Kaninchen sehr dünn ist, ist als solche nicht erkennbar; das Endothel ist zum Theil verschwunden. Das ganze Gewebe ist von rothen Blutkörperchen überfluthet, so dass das eigenthümliche Strukturbild der Lunge im Bereich der infarcirten Schicht vollständig verloren geht. Der Ausdruck „infarcirt“ soll nichts Anderes bedeuten, als „mit Blutkörperchen vollgestopft“. Die Infarcirung ist nicht keilförmig, wie bei Thrombose oder Embolie von Lungengefässen; sie erstreckt sich flächenförmig unter der Lungenoberfläche und ist durch den specifischen Reiz des Jods auf das Gewebe, bzw. die Gefässe entstanden. — Die Blutgefässe in diesem Bereich zeigen sich prall mit Blut gefüllt; in zahlreichen findet sich fädiges Fibrin, das sich auch durch die Weigert'sche Fibrinfärbung als solches erweist. — Nach innen von der infarcirten Schicht folgt eine Uebergangszone im Stadium der entzündlichen Anschoppung. Die Capillaren sind erweitert, stark mit Blut gefüllt; die kleineren Venen und Arterien sieht man von ausgewanderten Leukocyten

umgeben, namentlich deutlich, wo um grössere Bronchien herum stärkere Bindegewebs-Ansammlung statt hat. Im Inneren der Alveolen finden sich abgestossene Lungenepithelien, sowie gut erhaltene Leukocyten; zahlreiche Alveolen sind mit einem Fibrinnetz, andere mit einer homogenen blassgefärbten Masse erfüllt. — Weiter nach innen zu zeigt sich normales lufthaltiges Lungengewebe.

Wir haben nach dem Vorausgesagten als Erfolg der Jod-injection in den Pleura-Raum zu constatiren:

1. Adhäsive Pleuritis mit Bildung reichlicher Fibrinauflagerungen und Verwachsungen;
2. Infarcirung der oberflächlichen, der Einwirkung der Jodlösung am meisten ausgesetzt gewesenen Lungenschichten mit rothen Blutkörperchen;
3. acute Entzündung des Lungengewebes, ohne Tendenz zur Eiterung und Nekrose.

Jod in die Peritonealhöhle.

Oeffnet man die Bauchhöhle eines Kaninchens, welchem man 48 Stunden vorher 2 ccm 2procentiger Jodlösung injicirt hatte, so bietet sich ein überraschendes Bild (Figur 5). Bekanntlich sieht man beim Kaninchen nach Oeffnung der Bauchhöhle das riesige Coecum quer vorgelagert und zu beiden Seiten desselben quer verlaufende Ileum- und Colon-Schlingen; weiter nach oben finden sich unregelmässig angeordnete Dünndarmschlingen; das Netz bedeckt gewöhnlich nur die obersten Theile, so dass die quer verlaufenden Darmpartien unbedeckt daliegen. Diese normal eng aneinander liegenden, aber frei beweglichen Darmtheile finden wir bei Jod-Einspritzung von trüb-grauen, bzw. undurchsichtig-weissen Fibrinauflagerungen bedeckt und durch Stränge und Membranen mit einander verwachsen. Die Verwachsung ist so fest, dass sie sich nicht mehr lösen lässt; die Darmtheile bilden vielmehr ein zusammenhaftendes, quer lagerndes, Packet. Das Bild ist sehr charakteristisch und dem durch Terpenthin hervorgerufenen Entzündungsbild geradezu entgegengesetzt. Es macht sich aber noch eine weitere Erscheinung bemerkbar: die feineren Gefässe der Serosa visceralis und zum Theil auch parietalis sind stark erweitert und tragen an ihren letzten Verzweigungen Blutungen. Solche Blutungen finden sich

auch in dem von der grossen Curvatur herabhängenden Netz. — Eine Blutung in die Bauchhöhle hinein hat nicht stattgefunden; diese zeigt weder flüssigen, noch sonstigen Inhalt.

Für die mikroskopische Untersuchung wurden geeignete Stücke von Ileum, Coecum, Colon mit ihren Fibrinauflagerungen gewählt; ferner wurden auch Stücke von benachbarten Darmschlingen mit der sie verbindenden Verwachsung herausgeschnitten. Auch Theile des grossen Netzes wurden, wie oben bei Terpenthin-Einwirkung für das Mesenterium geschildert, behandelt.

Die Fibrinauflagerungen der Darmschlingen zeigen ein von denen der Lunge erheblich abweichendes Bild. Sie stellen aus fest aneinander gefügten Fasern bestehende Membranen dar. Diese Membranen sind innig mit der Serosa verwachsen, sie haften der letzteren viel zäher an, als die Fibrinmembranen der Pleura. Sie zeigen, namentlich auf der inneren und äusseren Fläche, zahlreiche Leukocyten mit gelappten Kernen und mässigen Degenerations-Erscheinungen. Die der Serosa folgenden Muskelschichten zeigen kleinzellige Infiltration; dieselbe erstreckt sich auch auf das subseröse Bindegewebe. Auch in dem Zottenstroma, wie zwischen den Zottenepithelien, finden sich Leukocyten. Doch ist dies nicht charakteristisch, da ja auch beim normalen Thier im Stadium der Verdauung die Zotten sammt ihrem Epithel von zahlreichen ausgewanderten weissen Blutkörperchen durchsetzt sind. Beweisender sind Leukocyten-Ansammlungen um die kleinen Gefässe des periacinösen Bindegewebes herum. Die Entzündung erstreckt sich also hier viel tiefer, als beim Terpenthin. Nekrotische Erscheinungen fehlen fast ganz. Dagegen sieht man in der Serosa und dem subserösen Bindegewebe zahlreiche kleine Blutungen. Dasselbe zeigt das Netz. Die Blutungen erfolgten nicht per rhexin, sondern per diapedesin; denn wir sehen nie das Blut an einer bestimmten Stelle aus einem Gefässe hervorkommen, sondern die rothen Blutkörperchen sind längs der einzelnen feinen Gefässverzweigungen aufgereiht.

Figur 6 giebt einen Schnitt durch die Verwachsungsstelle zweier benachbarter Darmschlingen (von Coecum und Ileum) wieder. Das überaus charakteristische Bild bedarf wohl keiner weiteren Erläuterung.

## Resumé.

Ebenso charakteristisch, wie für Terpenthin die heerdförmige eitrige Entzündung mit Nekrose der unmittelbar getroffenen Gewebelemente, ist für Jod einmal die typische adhäsive Entzündung nebst mässiger diffuser entzündlicher Reizung der Gewebe — ohne Gewebse Nekrose, — und zweitens der Austritt von Blut durch Diapedese der rothen Blutkörperchen.

Die adhäsive Entzündung auf Jodinjektion entwickelt sich sehr rasch und intensiv: schon nach 48stündiger Einwirkung von nur 2 pCt. wässriger Jodlösung haben sich mächtige Auflagerungen und nicht mehr lösbare Verwachsungen gebildet. Die beobachteten Entzündungserscheinungen erklären auch die praktische Anwendbarkeit der Jodlösung zur Herbeiführung der Verwachsung von Höhlenwänden und Aehnlichem. Die Blutextravasation dürfte der praktischen Verwendung nicht hindernd im Wege stehen; es ist in der That nichts über einen üblen Einfluss derselben auf den Heilerfolg bekannt. Immerhin ist die Thatsache der vermehrten Durchlässigkeit der Gefässe wichtig und interessant; wir werden ähnlichen Erscheinungen später bei der Untersuchung der resorptiven Wirkung des Jod's und der Jodsalze begegnen.

## II. Das Verhalten von Jod in Jodnatrium und jodsaurem Natrium.

Die Jod-Alkalien zeigen im Thierversuch nur sehr geringe Wirksamkeit; erst auf sehr hohe Dosen treten gewisse Erscheinungen, bezw. der Tod ein. Ein Theil dieser Wirkungen ist sicher „Salzwirkung“, durch das physikalische Verhalten der concentrirten Lösungen verursacht. Um nun auseinanderhalten zu können, was Salzwirkung und was für Jod charakteristische Ionenwirkung ist, muss das Jod-Atom mit den verwandten Halogenen Chlor und Brom, und zwar im Verhältniss der Atomgewichte, verglichen werden.

Die elementaren Wirkungen der freien Halogene, wie ihrer Alkalisalze, hat Grützner untersucht, der auch das Verdienst hat, immer wieder auf die Nothwendigkeit der Vergleichung aequimolecularer Lösungen hingewiesen zu haben. Er

prüfte mit seinen Schülern die Wirkung solcher Lösungen auf Flimmerzellen, Muskeln, motorische und sensible Nerven<sup>1)</sup>. Seine Resultate bezüglich Jod und Jodnatrium sind kurz folgende:

Auf Flimmerzellen wirkt von aequimolecularen Lösungen der Halogene Jodlösung bei weitem am meisten schädigend, weit weniger Brom, und noch etwas weniger Chlor. Auch von den Alcalisalzen wirkt Jodnatriumlösung stärker schädigend als aequimoleculare Lösung von Bromnatrium und Chlornatrium.

Auf sensible Nervenendigungen wirkt Jodlösung in schwachen Concentrationen schmerzzerregend ein, während gleich viel Atome Brom oder Chlor enthaltende Lösungen noch ganz unwirksam sind. In stärkeren Concentrationen reizen dagegen umgekehrt Chlor und Brom mehr als Jod. Grützner nimmt an, dass durch stärkere Jodlösungen die sensiblen Nervenendigungen sehr rasch gelähmt werden, so dass es zu einer Schmerzempfindung nicht kommt. Von aequimolecularen Salzlösungen reizt das Jodnatrium rascher und intensiver als das Bromnatrium und Chlornatrium. Ganz besonders heftig reizt Jodkalium die sensiblen Nervenendigungen, da, nach Grützner, Kaliumsalze stets stärker erregend wirken, als die entsprechenden Natriumsalze. Dies erklärt warum subcutane Injectionen stärkerer Lösungen von Jodnatrium, und noch mehr von Jodkalium, so ausserordentlich schmerzhaft sind.

Auf den quergestreifte Muskeln wirkt Jodnatrium am stärksten erregend bezw. Erregbarkeit steigernd ein; ihm folgt in weitem Abstand das Bromnatrium, und diesem nahe stehend das Chlornatrium. Die erregende Wirkung währt aber andererseits beim Jodnatrium am kürzesten; es schädigt den Muskel bald, und zwar rascher und stärker als Bromnatrium und Chlornatrium.

Auf motorische Nerven wirkt Jodnatrium stärker erregend und Erregbarkeit steigernd als Bromnatrium und Chlornatrium; andererseits hebt es die Erregbarkeit bedeutend rascher auf als diese Salze. Von den freien Halogenen schädigt am stärksten das Jod, ihm folgt das Brom und diesem das Chlor.

Aus der Grützner'schen Beobachtung ergibt sich, dass aequimoleculare Lösungen von Chlor, Brom, Jod, bezw. von deren

<sup>1)</sup> Grützner: Ueber chemische Reizung von motorischen Nerven. Pflüger's Archiv. Bd. 53. S. 83.

Grützner: Ueber die chemische Reizung von sensiblen Nerven. Pflüger's Archiv. Bd. 58. S. 69.

Weinland: Ueber die chemische Reizung des Flimmerepithels. Pflüger's Archiv. Bd. 58. S. 105.

Blumenthal: Ueber die Wirkung verwandter chemischer Stoffe auf den quergestreiften Muskel. Pflüger's Archiv. Bd. 62. S. 513.



Alkali-Salzen nicht die gleiche Wirkung haben, sondern dass dieselbe dem Atomgewicht parallel geht. Das schwere Jod, bezw. das Jodnatrium wirkt weit stärker erregend; andererseits aber auch bedeutend schneller schädigend, als Brom und Chlor, bezw. Bromnatrium und Chlornatrium.

Ich suchte diese Resultate zu vervollständigen, indem ich die allgemein-resorptiven Wirkungen von Jodnatrium, Bromnatrium, Chlornatrium, sowie den Einfluss aequimolecularer Lösungen dieser Salze auf die lebenswichtigen Centren der Medulla oblongata nebeneinander studirte.

#### Versuche an Fröschen.

1. Versuch. In Schalen mit flachem Boden werden je 50 ccm von 0,6 pCt. Chlornatrium, 0,6 pCt. Bromnatrium, 0,6 pCt. Jodnatrium gegossen, so dass der Boden mit einer etwa  $\frac{1}{2}$  cm hohen Flüssigkeitsschicht bedeckt ist. In diese wird je ein Frosch gesetzt. Nach 3 Tagen zeigen die Thiere unverändertes Verhalten.

2. Versuch. In gleiche Schalen werden je 50 ccm von 0,6 pCt. Chlornatrium-, 1,0 pCt. Bromnatrium-, 1,5 pCt. Jodnatrium-Lösung gegeben und je ein Frosch hineingesetzt. Nach 72 Stunden wird das Jodnatrium-Thier todt vorgefunden, die beiden anderen zeigen sich normal.

3. Versuch. Je ein Frosch wird in 10 pCt. Chlornatrium, 10 pCt. Bromnatrium, 10 pCt. Jodnatriumlösung gebracht. Nach 18 Stunden ist das Jodnatrium-Thier todt; nach 24 Stunden das Chlornatrium-Thier; nach 48 Stunden das Bromnatrium-Thier.

4. Versuch. Ein Frosch erhält in den Kehrl-Lymphsack und in den rechten Oberschenkel-Lymphsack je 1 ccm einer 10 pCt. Chlornatriumlösung; ein zweiter Frosch ebendahin je 1 ccm einer 17 pCt. Bromnatriumlösung; ein dritter je 1 ccm einer 25 pCt. Jodnatriumlösung. Alle drei Thiere sind unmittelbar nach der Injection sehr aufgeregt, springen unter der Glasglocke umher, und produciren auf ihrer Haut reichlich Schleim. Das Jodnatrium-Thier ward bald matt; die beiden anderen erscheinen nach einiger Zeit wieder ganz normal. Das Jodnatrium-Thier zeigt zunehmende Schwäche und ist nach 12 Stunden todt. Die Haut auf der Bauchseite und an dem rechten Oberschenkel ist lebhaft geröthet (durch ausgetretene rothe Blutkörperchen). Die Lymphsäcke sind schwappend voll von blutig gefärbter Flüssigkeit. Die Organe erscheinen hell, anämisch und ödematös durchtränkt. Das Herz ist klein; es enthält auffallend wenig Blut, das wässriger, als normal ist. Nach 24 Stunden beginnt auch das Chlornatrium-Thier matt zu werden und ist nach 36 Stunden todt. Es zeigt, wie das Jodnatrium-Thier, Flüssigkeits-Ansammlungen in den Lymphsäcken und anämische ödematöse Organe. Das Herz lässt eine hellrothe Flüssigkeit durchschimmern; das aus dem Herzen entnommene Blut ist ungemein wässrig, enthält aufgelöstes Hämoglobin, sehr wenig

normale, viel aufgelöste und viel morphologisch veränderte rothe Blutkörperchen. Die Wirkung concentrirter Kochsalzlösungen ist ausführlich geschildert in meiner Arbeit: „Die Wirkung concentrirter Salzlösungen“<sup>1)</sup>. Das Bromnatrium-Thier erscheint zwar am zweiten Tage matt und unlustig zu Bewegungen, erholt sich aber wieder und ist am dritten Tage wiederanscheinend normal.

5. Versuch. Ein Frosch erhält 2 ccm einer 10pCt. Chlornatriumlösung, ein zweiter 2 ccm einer 10pCt. Bromnatriumlösung, ein dritter 2 ccm einer 10pCt. Jodnatriumlösung injicirt. Nach 24 Stunden ist das Jodnatrium-Thier todt und zeigt dieselben Veränderungen, wie oben bei Versuch 4. Das Chlornatrium-Thier ist schwach; das Bromnatrium-Thier erscheint normal. Dem Chlornatrium-Thier werden 2 ccm einer 10pCt. NaCl, dem Bromnatrium-Thier 2 ccm einer 10pCt. BrNa injicirt. Das Chlornatrium-Thier stirbt im Verlauf der nächsten 12 Stunden, das Bromnatrium-Thier bleibt normal. Es erhält nach 24 Stunden wiederum 2 ccm einer 10pCt. Bromnatriumlösung 24 Stunden später zeigt es mässige Schwäche; es erhält nochmals 2 ccm einer 10pCt. Bromnatriumlösung; es stirbt in den nächsten 12 Stunden; die Lymphsäcke sind voll von röthlicher Flüssigkeit, das Herz mit mässig verdünntem Blut angefüllt; die Blutkörperchen zeigen sich zum Theil aufgelöst oder morphologisch verändert, aber weniger, als bei Chlornatrium-Einwirkung.

#### Versuche an Mäusen.

6. Versuch. Von drei möglichst gleichen weissen Mäusen erhält 10h' Vormittags No. I 1 ccm einer 10pCt. Chlornatriumlösung, No. II 1 ccm einer 17pCt. Bromnatriumlösung, No. III 1 ccm einer 25pCt. Jodnatriumlösung subcutan injicirt.

10<sup>10</sup>. No. III, das Jodnatrium-Thier, zeigt krampfartige Zuckungen und dyspnoische Athmung, dann plötzlich einen heftigen Anfall allgemeiner klonisch-tonischer Krämpfe; unmittelbar darauf ist das Thier sehr schwach und hinfällig und athmet mühsam.

10<sup>20</sup> ist das Thier äusserst schwach; erträgt die Seitenlage, athmet schwach und langsam, zeigt zuweilen schwache Zuckungen.

10<sup>30</sup> ist das Thier todt.

No. I, das Chlornatrium-Thier, zeigt nach der Injection zunehmendes Unbehagen; um 10<sup>20</sup> klonische Krämpfe und Dyspnoe; 10<sup>30</sup> Schwäche und mühsame Athmung; die Hinterextremitäten liegen paretisch ausgestreckt. 10<sup>40</sup> Zuckungen; Tod.

No. II, das Bromnatrium-Thier, zeigt 10<sup>20</sup> Unlust zu Bewegungen, mühsame Athmung, Zuckungen. 10<sup>30</sup> Krampfanfälle. 10<sup>45</sup> grosse Schwäche, unbedeutende Zuckungen, oberflächliche Athmung. 11h' Tod unter zunehmender Schwäche.

7. Versuch. Eine weisse Maus (No. I) erhält um 12h' 1 ccm einer 10pCt. Chlornatriumlösung, eine zweite (No. II) 1 ccm einer 10pCt. Bromnatriumlösung, eine dritte (No. III) 1 ccm einer 10pCt. Jodnatriumlösung.

Um 12<sup>10</sup> seigt No. III Krämpfe und Athemnoth, um 12<sup>30</sup> nach wiederholten Krampfanfällen grosse Schwäche, mühsame Athmung und Parese der

<sup>1)</sup> Dieses Archiv. Bd. 122. S. 100.

Hinterextremitäten; um 12<sup>40</sup> äusserste Schwäche; um 12<sup>45</sup> Tod in einem Krampfanfall.

No. I zeigt um 12<sup>20</sup> Krämpfe und Athemnoth, um 12<sup>40</sup> Schwäche, Ertragen der Rückenlage, mühsame Athmung; um 12<sup>40</sup> Parese der Hinterextremitäten; um 1 h' Tod.

No. II zeigt um 12<sup>20</sup> noch keine Veränderungen, 12<sup>30</sup> erscheint es matt und bewegungsunlustig. 12<sup>40</sup> verfällt es auf Anstossen in reflectorische Krämpfe, die Krampfanfälle wiederholen sich später spontan. 1 h' grosse Schwäche, Unvermögen aus der Seitenlage sich umzudrehen, mühsame Athmung, Zittern und Zuckungen. 1<sup>30</sup> Zunehmende Schwäche; Tod.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Wirkungen concentrirter Salzlösungen von Chlornatrium, Bromnatrium, Jodnatrium im Allgemeinen „Salzwirkungen“ darstellen<sup>1)</sup>, dass aber die drei Salze sehr verschieden schädlich sind. Am schädlichsten ist das Jodnatrium; dies zeigt sich besonders, wenn man aequimoleculare Lösungen (also 25pCt. JNa mit 17pCt. BrNr und 10pCt. ClNa) vergleicht, — aber es wirkt sogar die 10pCt. Jodnatriumlösung schädlicher, als die weit mehr Molekel enthaltende 10pCt. Chlornatrium- oder Bromnatriumlösung. Von letzteren beiden ist entschieden die Bromnatriumlösung bedeutend weniger schädlich, und selbst die 17pCt. Bromnatriumlösung scheint schwächer zu wirken, als die 10pCt. Chlornatriumlösung. Worin die stärker schädigende Wirkung des Jodnatriums gegenüber dem Bromnatrium und Chlornatrium besteht, kann nicht gesagt werden.

Es wurde schliesslich noch die Einwirkung aequimolecularer Lösungen von Chlornatrium, Bromnatrium und Jodnatrium auf die lebenswichtigen Centren der Medulla oblongata: auf vasomotorisches-, Vagus-, Athmungs- und Krampfcentrum studirt. Hierbei durften die Lösungen nicht intravenös injicirt werden, weil sie, ehe sie zum Hirn kamen, durch Vermischung mit dem gesammten Körperblut sehr stark verdünnt worden wären und man für den Grad der Verdünnung keinen Maassstab gehabt hätte. Es wurde deshalb eine Einspritzung in die Carotis hirnwärts vorgenommen.

1. Versuch. Kaninchen von 1600 g, nicht narcotisirt; Blutdruck 112 mm Quecksilber, Puls 216 in der Minute, Athmung 66 in der Minute.

10<sup>20</sup> Injection von 5 ccm einer 0,9pCt. Chlornatriumlösung in die Carotis dextra hirnwärts: keinerlei Symptome.

<sup>1)</sup> Vergl. die S. 60 erwähnte Arbeit.

10<sup>25</sup> Injection von 5 ccm einer 2 pCt. Chlornatriumlösung: geringe Unruhe des Thieres; der Blutdruck sinkt um einige mm, um dann etwas über die Norm zu steigen; die Athmung ist während einiger Secunden verlangsamt, dann beschleunigt, nach kurzer Zeit kehrt wieder der normale Zustand zurück.

10<sup>30</sup> Injection von 5 ccm einer 3 pCt. Chlornatriumlösung: unmittelbar nach der Injection entwickeln sich die heftigsten Symptome: die Athmung ist zunächst verlangsamt, angehalten, um dann plötzlich äusserst heftig zu werden; gleichzeitig setzen Krämpfe ein. Der Pulsschlag ist verlangsamt, der Blutdruck erhöht, beim Einsetzen der Krämpfe zeigt er unregelmässige Schwankungen; mit zunehmender Heftigkeit der Athemzüge steigt er zu enormer Höhe (156 mm Hg), wobei er gleichzeitig ausgeprägte Respirations-Schwankungen zeigt. Nach einigen Minuten verschwinden die Symptome, der Blutdruck geht wieder herunter (auf 118 mm Hg); die Puls-Verlangsamung weicht und macht einer geringen Beschleunigung Platz (234 pro Minute); die Athmung wird wieder normal, nach Umfang und Zahl der Athemzüge, bzw. zeigt sie eine geringe Beschleunigung (78 pro Minute) gegen früher.

2. Versuch. In derselben Weise, wie bei No. 1 angestellt, ergibt genau die gleichen Resultate: auf Injection einer 3 pCt. Chlornatriumlösung in das peripherische Carotis-Ende heftige Erregungs-Erscheinungen durch Reizung des Vagus-, Blutdruck-, Athmungs- und Krampfcentrums.

Injection concentrirter Lösungen macht die gleichen Erscheinungen, nur in etwas verstärktem Maasse. Auf Injection einer 10 pCt. Chlornatriumlösung folgt bald unter Mühsamerwerden der Athmung Lungenödem.

3. Versuch. Kaninchen von 1650 g, nicht narcotisirt; Blutdruck 110 mm Quecksilber, Puls 240 pro Minute, Athmung 72 pro Minute.

9<sup>30</sup> Injection von 5 ccm einer 1,5 pCt. Jodnatriumlösung in die Carotis, hirnwärts: keinerlei Symptome.

9<sup>35</sup> Injection von 5 ccm 2,5 pCt. Jodnatriumlösung: keinerlei Symptome.

9<sup>40</sup> Injection von 6 ccm einer 5 pCt. Jodnatriumlösung: mehrere Secunden dauernder Herz- und Athemstillstand, wobei der Blutdruck stark sinkt; darauf unregelmässige heftige Athemstösse, während der Blutdruck auf 112 mm steigt; der Puls ist verlangsamt (180 pro Minute). Nach einigen Minuten Rückkehr zur Norm.

10<sup>1</sup> Injection von 5 ccm einer 7,5 pCt. Jodnatriumlösung: stürmische Erscheinungen, ähnlich wie bei der Injection der 3 pCt. Chlornatriumlösung in Versuch 1. Zunächst erfolgt ein, mehrere Sekunden währender Athem- und Herzstillstand, wobei der Blutdruck auf 40 mm Hg sinkt; dann steigt der Blutdruck unter stark verlangsamt Pulsschlägen unregelmässig an, während gleichzeitig eine Reihe heftiger Athemzüge einsetzt. Der Blutdruck erreicht eine Höhe von 128 mm, der Puls zählt vorübergehend 18 in 10 Secunden. Das Thier ist aufgeregt, zeigt klonische Zuckungen. Den unregelmässig beschleunigten und vertieften Athemzügen folgen bald auffallend verlangsamte, weniger tiefe. Die Athmung bleibt längere Zeit verlangsamt, während Blutdruck und Herzschlag bereits zur Norm zurück-

gekehrt sind. Es beginnt sich bald Lungenödem zu zeigen: röthlich gefärbter Schaum erscheint in der Trachealcanüle; die Athmung wird immer mühsamer, sie verlangsamt sich mehr und mehr, verflacht sich aber gleichzeitig, und bleibt schliesslich ganz aus, während der Blutdruck hoch und der Herzschlag ungeschwächt ist. Erst mehrere Minuten nach Aufhören der Athmung geht der Blutdruck unter hochgradigen Schwankungen und ausgeprägten Vaguspulsen auf die Nulllinie herunter.

4. Versuch. Hund von 4200 g, morphinisirt, Blutdruck 122 mm Hg, Pulszahl 128 pro Minute, Athmung 18 pro Minnte.

9<sup>40</sup> Injection von 5 ccm einer 0,9 pCt. Chlornatriumlösung in die Carotis dextra hirnwärts: keinerlei Symptome.

9<sup>45</sup> Injection von 5 ccm einer 2,4 pCt. Jodnatriumlösung in die Carotis dextra hirnwärts: keinerlei Symptome.

9<sup>50</sup> Injection von 5 ccm einer 3 pCt. Chlornatriumlösung in die Carotis dextra hirnwärts: heftige Reizerscheinungen; kurzer Herzstillstand, dann starke Blutdruckschwankungen bei grossen Vaguspulsen, der Blutdruck steigt bis 164 mm Hg, Athmung stossweise beschleunigt und vertieft. Nach einigen Minuten wieder normales Verhalten.

10 h' Injection von 5 ccm einer 3 pCt. Jodnatriumlös.: keinerlei Symptome.

10<sup>5</sup> - - - - 5 pCt. - - -

10<sup>10</sup> - - - - 7,5 pCt. Jodnatriumlös.: Athem- und Herzstillstand, dann Vaguspulse, Ansteigen des Druckes bis 142 mm Hg; Athmung vertieft, unregelmässig, bald darauf verlangsamt; bleibt dauernd langsamer, während die Tiefe allmählich abnimmt.

10<sup>20</sup> Injection von 5 ccm einer 5 pCt. Chlornatriumlösung: Erscheinungen ganz, wie oben bei Einspritzung der 3 pCt. Lösung.

10<sup>30</sup> Injection einer 12,5 pCt. Jodnatriumlösung: langer Athem- und Herzstillstand; grosse Vaguspulse; der Blutdruck sinkt auf 90 mm Hg; die Athmung ist ungemein verlangsamt, sie wird immer flacher; das Carotisblut wird dunkel. Blutig gefärbter Schaum erscheint in der Trachea. — Lungenödem — Tod.

5. Versuch. Kaninchen von 1580 g; Blutdruck 120 mm Quecksilber, Puls 210 pro Minute, Athmung 72 pro Minute.

9<sup>20</sup> Injection von 5 ccm einer 3 pCt. Chlornatriumlösung in die Carotis hirnwärts: heftige Erregungssymptome, Vaguspulse, treppenförmiges Ansteigen des Blutdrucks bis 148 mm Hg, Athmung hochgradig beschleunigt und vertieft, krampfartige Zuckungen. Nach einigen Minuten Beruhigung.

9<sup>30</sup> Injection von 5 ccm einer 1,5 pCt. Bromnatriumlös.: keinerlei Symptome.

9<sup>35</sup> - - - - 3 pCt. - - -

9<sup>40</sup> - - - - 5 pCt. - - -

9<sup>50</sup> - - - - 7,5 pCt. Bromnatriumlös.: geringe Pulsverlangsamung (Puls 190 pro Minute), geringe Blutdrucksteigerung (Blutdruck 132 mm Hg), mässig beschleunigte und nur zu Anfang ganz vorübergehend vertiefte Athmung (90 pro Minute).

10h' Injection von 5 ccm einer 10 pCt. Bromnatriumlösung: Symptome ganz wie vorher, nur unbedeutend gesteigert; weit geringere Erregungserscheinungen, als bei der 3 pCt. Chlornatriumlösung.

10<sup>10</sup> Injection von 5 ccm einer 3 pCt. Chlornatriumlösung: heftige Erregungserscheinungen, wie bei der ersten Kochsalzinjection. — Versuch abgebrochen.

Aus den vorstehenden Versuchen ergibt sich folgendes: Dem Blute isotonische Lösungen von Chlornatrium (0,9 pCt.), Bromnatrium (1,03 pCt.), Jodnatrium (2,4 pCt.) sind ohne Wirkung auf die Centra der Medulla oblongata. Erst eine 3 pCt. Chlornatriumlösung zeigt deutliche Wirkungen; dieselben bestehen in Erregung des Vagus-, des vasomotorischen, Athmungs- und Krampf-Contrums. 3 pCt. Jodnatrium, wie 3 pCt. Bromnatrium zeigen sich unwirksam; erst die der 3 pCt. NaCl-Lösung aequimoleculare 7,5 pCt. NaJ-Lösung ruft analoge Erscheinungen hervor. Merkwürdig wenig reizend wirkt das Bromnatrium, das selbst in 10 pCt. Lösung nur mässige Erregung der genannten Centren hervorruft.

Aus der Thatsache, dass nur concentrirte Lösungen der Halogensalze die geschilderten Erscheinungen bewirken und dass aequimoleculare Lösungen gleichartig wirken, ergibt sich, dass wir es hier mit „Salzwirkungen“ zu thun haben, sei es dass der Reiz durch Wasserentziehung seitens der Salzlösung, sei es dass er durch Eindringen der Salzmolekel in das Gefüge der Nervenzellen bedingt wird.

Neben dieser gemeinsamen Salzwirkung zeigt sich aber doch Verschiedenheit in der Wirkung, insbesondere in der Schädlichkeit der einzelnen Salze. Am wenigsten schädlich wirkt das Bromnatrium, am schädlichsten das Jodnatrium. Bei diesem geht auf Injection hoher Dosen die Erregung der nervösen Centren nach kurzer Zeit in Lähmung über, und zwar gilt dies hauptsächlich für das Athemcentrum. Wir sehen regelmässig die Athmung stillstehen, während das Herz noch lange arbeitet. Ausserdem kommt es bei Anwendung von Jodnatrium eher zu Lungenödem, als bei aequimolecularen Lösungen von Bromnatrium und Chlornatrium.

Das Lungenödem bei Jodnatrium ist wohl auf vermehrte Durchlässigkeit der Lungengefässe zurückzuführen. Stauung im Lungenkreislauf in Folge Schwachwerdens des linken Ventrikels kann nicht der Grund sein, da der Blutdruck hoch und der Herz-

schlag kräftig ist. Das Jodnatrium befördert die Secretion der Bronchialschleimhaut<sup>1)</sup>. Mag diese Flüssigkeitsausscheidung auch eine recht bedeutende sein, so genügt sie doch nicht, um das Lungenödem zu erklären. Kaninchen, wie Hunde, die Atropin erhalten hatten, zeigten gleichwohl Lungenödem auf Jodnatrium-injection. Es bleibt also wohl nichts anderes übrig, als das Durchtreten reichlicher seröser Flüssigkeit aus vermehrter Durchlässigkeit der Gefäßwände zu erklären.

Chlorsaures, bromsaures und jodsaures-Natrium.

Die Unterschiede in der Wirkung der Halogensalze Chlor-, Brom- und Jodnatrium, sind, wenn auch unzweifelhaft vorhanden, doch — soweit durch den Thierversuch constatirbar — recht unbedeutende. Es wurde untersucht, ob die Halogen-Atome in den Sauerstoff-Salzen: chlorsaurem, bromsaurem und jodsaurem Natrium, erheblichere Verschiedenheiten bedingen.

Wirkung auf Flimmerzellen.

1. Versuch. Durch Scheerenschnitt aus dem Rachen des Frosches gewonnene Schleimhauttheile mit Flimmerepithel werden in Schälchen mit 1,06 pCt.  $\text{ClO}_3\text{Na}$ , 1,51 pCt.  $\text{BrO}_3\text{Na}$ , 2,00 pCt.  $\text{JO}_3\text{Na}$  Lösung gebracht<sup>2)</sup>.

Nach 15 Minuten ist die Flimmerbewegung in der  $\text{ClO}_3\text{Na}$  Lösung fast unverändert; in der  $\text{BrO}_3\text{Na}$  Lösung ist sie deutlich verlangsamt; in der  $\text{JO}_3\text{Na}$  Lösung stark geschädigt, in einzelnen Partien schon im Erlöschen begriffen.

Nach 45 Minuten hat die Flimmerbewegung in der  $\text{JO}_3\text{Na}$  Lösung vollständig aufgehört, in der  $\text{BrO}_3\text{Na}$  Lösung bewegen sich einige Partien noch schwach, in der  $\text{ClO}_3\text{Na}$  Lösung ist eine deutliche Veränderung nicht zu merken.

2. Versuch. Flimmerzellen vom Frosch in 4 pCt.  $\text{ClO}_3\text{Na}$  Lösung gebracht zeigen nach 1 Stunde noch keine Abschwächung der Flimmerbewegung.

3. Versuch. Flimmerzellen in 10 pCt.  $\text{ClO}_3\text{Na}$  gebracht: nach 10 Minuten werden die Bewegungen schwächer. Nach 1 Stunde ist an einigen Stellen die Bewegung sistirt, an einigen ist sie noch schwach im Gange.

<sup>1)</sup> S. Calvert: Journal of Physiology. 1896. p. 158.

<sup>2)</sup> Das Moleculargewicht von  $\text{NaCl}$  ist = 58,5, von  $\text{ClO}_3\text{Na}$  = 106.

-  $\text{NaBr}$  - = 103, -  $\text{BrO}_3\text{Na}$  = 151.

-  $\text{NaJ}$  - = 152, -  $\text{JO}_3\text{Na}$  = 200.

Dem Blut von Warmblütern ist isotonisch eine Chlornatriumlösung von 0,9 pCt. (Die 0,6 pCt., sogenannte „physiologische“ Kochsalzlösung ist dem Blut und den Gewebssäften des Frosches isotonisch.)

Der 0,9 pCt.  $\text{NaCl}$ -Lösung entsprechen eine 1,5 pCt.  $\text{NaBr}$  und eine 2,4 pCt.  $\text{NaJ}$ -Lösung; der 0,6 pCt.  $\text{NaCl}$ -Lösung eine 1 pCt.  $\text{NaBr}$ , 1,5 pCt.  $\text{NaJ}$ , 1 pCt.  $\text{NaO}_3\text{Cl}$ , 1,5 pCt.  $\text{NaO}_3\text{Br}$ , 2 pCt.  $\text{NaO}_3\text{J}$ -Lösung.

Das jodsaure Natrium, und nach ihm das bromsaure Natrium, wirkt also stark schädigend auf die Flimmerbewegung, das chlorsaure Natrium dagegen nur sehr wenig, bezw. erst in so hohen Concentrationen, dass die schädigende Wirkung wohl der Wasserentziehung durch die concentrirte Salzlösung zuzuschreiben ist.

#### Wirkung auf Nerv und Muskel.

4. Versuch. Der Nerv eines Nervmuskel-Präparates wird in eine 1,06 pCt. Lösung von chlorsaurem Natrium gebracht, während der Gastrocnemius in eine 0,6 pCt. Kochsalzlösung zu liegen kommt. Der Nerv eines zweiten Präparates kommt in eine 1,51 pCt. Lösung von bromsaurem Natrium, ein dritter Nerv in eine 2,00 pCt. Lösung von jodsaurem Natrium. Faradische Reizung des N. ischiadicus giebt bei 125 mm Rollenabstand kräftigen Tetanus. Alle 15 Minuten wird die Erregbarkeit der Nerven geprüft.

Nach 1 Stunde ist die Erregbarkeit des in  $\text{JO}_3\text{Na}$ -Lösung liegenden Nerven völlig erloschen, nach 2 Stunden auch die des Nerven in  $\text{BrO}_3\text{Na}$ -Lösung, während der Nerv in der  $\text{ClO}_3\text{Na}$ -Lösung noch gut erregbar ist.

5. Versuch. In Schälchen mit 1,06 pCt.  $\text{ClO}_3\text{Na}$ -, 1,51 pCt.  $\text{BrO}_3\text{Na}$ -, 2,00 pCt.  $\text{JO}_3\text{Na}$ -Lösung wird je ein halber Gastrocnemius vom Frosch, sowie je eine abgetrennte, enthäutete Froschzehe gebracht. Durch das Halbiren des Gastrocnemius (durch Längsschnitt) werden die Muskelfasern blogelegt; die Flüssigkeit vermag daher ungehindert in sie einzudringen und unmittelbar Veränderungen hervorzurufen, während bei intactem Muskel durch die Fasernumhüllung die schädigende Wirkung sehr lange hintangehalten werden kann.

5 Minuten nach dem Einbringen in die Lösung fängt in der  $\text{JO}_3\text{Na}$ -Lösung der Gastrocnemius an, Zuckungen zu zeigen, und zwar nicht fibrilläre, sondern Zuckungen ganzer Muskelbündel, ja Contractionen des Muskels in toto, welche Bewegungen des Gastrocnemius nach der Seite hin bewirken. Auch die Muskeln der Froschzehe beginnen sich zu contrahiren; die Contractionen erfolgen prompt und energisch; die Froschzehe führt in dem Schälchen kräftige Beugungen und Streckungen aus. Die Contractionen des Gastrocnemius werden schwächer, nach 15 Minuten sind sie ganz sistirt. Die Bewegungen der Froschzehe dauern länger, weil dieselbe durch die Fascie vor der directen Schädigung der Muskelsubstanz geschützt ist. Auf faradische Reizung erfolgt bei 80 mm Rollenabstand Zuckung des Gastrocnemius; der Zuckung folgt, trotz Aufhörens des Reizes, Flimmern der Muskelfasern. Nach 30 Minuten erfolgt bei 80 mm R. A. nur noch schwache Zuckung. Nach 1 Stunde ist der Gastrocnemius völlig unerregbar für mechanische, wie electricische Reize; er ist trübe und undurchsichtig geworden und hat eine weissgelbliche Farbe angenommen; er ist wachsig degenerirt.

Der in der  $\text{BrO}_3\text{Na}$ -Lösung befindliche Gastrocnemius, wie die Froschzehe, verfällt nach etwa 7 Minuten in Zuckungen; dieselben sind schwächer, als bei dem  $\text{JO}_3\text{Na}$ . Sie sistiren nach 30 Minuten an der Froschzehe, früher



am Gastrocnemius. Reizung des Gastrocnemius bei 80 mm R. A. ergiebt träge, weniger kräftige Zuckung. Nach 1 Stunde ist die Erregbarkeit stark vermindert, nach 2 Stunden ist die Erregbarkeit erloschen.

Der Gastrocnemius und die Froschzehe in der  $\text{ClO}_3\text{Na}$ -Lösung zeigen die eigenthümlichen Contractionen etwas später, als in der  $\text{JO}_3\text{Na}$ -Lösung, beginnend, aber sehr kräftig und lange anhaltend. Nach 30 Minuten erfolgt auf faradische Reizung bei 80 mm R. A. prompte, kräftige Zuckung; die spontanen Contractionen dauern noch kräftig fort. Nach 2 Stunden ist die elektrische Erregbarkeit noch gut erhalten.

Nach diesen Versuchen wirkt also das jodsaure Natrium stark schädigend auf Nerv und Muskel; ihm folgt das bromsaure Natrium. Das chlorsaure Natrium wirkt nicht, oder nur sehr wenig schädigend. Alle drei Salze bewirken eigenthümliche Contractionen ganzer Muskelbündel, bezw. Muskeln. Es ist dieselbe Wirkung, wie sie für das Guanidin bekannt ist. Sie kommt zu Stande durch Erregung der intramusculären Nervenapparate, — nicht des Muskels selbst, da Curare sie aufhebt.

#### Wirkung auf das Blut.

6. Versuch. In Schälchen mit 5 ccm 1,06 pCt.  $\text{ClO}_3\text{Na}$ -, 1,51  $\text{BrO}_3\text{Na}$ - und 2,00 pCt.  $\text{JO}_3\text{Na}$ -Lösung werden direct aus dem Herzen eines Frosches je 2 Tropfen Blut fallen gelassen.

Nach 6 Stunden haben sich die Blutkörperchen am Boden gesammelt; sie erscheinen im  $\text{ClO}_3\text{Na}$  dunkelbraun; die über ihnen stehende Flüssigkeitsschicht ist schwach braungelblich gefärbt. Die Blutkörperchen im  $\text{BrO}_3\text{Na}$  erscheinen rothbraun; die Flüssigkeitsschicht über ihnen ist deutlich roth gefärbt. In der  $\text{JO}_3\text{Na}$ -Lösung ist kein Blutkörperchenbrei auf dem Boden vorhanden, die Blutkörperchen haben sich sämmtlich aufgelöst und die Flüssigkeit stark roth gefärbt. Spektroskopisch ist in der  $\text{ClO}_3\text{Na}$ -Probe deutlich Methämoglobin nachzuweisen; in der  $\text{BrO}_3\text{Na}$ -Probe ist es eben noch zu erkennen; auch die  $\text{JO}_3\text{Na}$ -Probe scheint es zu enthalten, aber nicht deutlich.

7. Versuch. Kaninchenblut aus der Carotis entnommen, defibrinirt und colirt, wird in einer Menge von je 1 ccm zugemischt zu je 9 ccm 1,06 pCt.  $\text{ClO}_3\text{Na}$ -, 1,51 pCt.  $\text{BrO}_3\text{Na}$  und 2,00 pCt.  $\text{JO}_3\text{Na}$ .

Nach 12 Stunden haben sich die Blutkörperchen gesenkt; in dem  $\text{ClO}_3\text{Na}$  sind sie braun gefärbt, über ihnen findet sich eine nur sehr geringe braunrothe Schicht aufgelösten Blutfarbstoffes, deutlich Methämoglobin enthaltend. Im  $\text{BrO}_3\text{Na}$  finden sich etwas, aber auch nicht bedeutend, mehr Blutkörperchen zu einer dunkelrothen Schicht gelöst; Methämoglobin ist deutlich zu erkennen, wenn auch viel weniger auffallend, als in der  $\text{ClO}_3\text{Na}$ -Probe. Im  $\text{JO}_3\text{Na}$  ist der grösste Theil der rothen Blutkörperchen gelöst; die Flüssigkeit ist hellroth; Methämoglobin ist darin eben deutlich zu erkennen.

8. Versuch. Zu defibrinirtem und colirtem Kaninchenblut wird die

gleiche Menge destillirten Wassers zugesetzt. Von der so hergestellten Blutlösung werden je 2 ccm zugesetzt zu je 8 ccm 1,06 pCt.  $\text{ClO}_3\text{Na}$ , 1,51 pCt.  $\text{BrO}_3\text{Na}$ , 2,00 pCt,  $\text{JO}_3\text{Na}$ .

Nach 6 Stunden ist die  $\text{ClO}_3\text{Na}$ -Probe stark dunkelbraun, enthält viel Methämoglobin; die  $\text{BrO}_3\text{Na}$ -Probe ist bräunlichroth, enthält deutlich Methämoglobin; die  $\text{JO}_3\text{Na}$ -Probe ist hellroth, enthält eben erkennbar Methämoglobin.

9. Versuch. Von der von Versuch 7 stammenden  $\text{ClO}_3\text{Na}$ -Probe wird die über der Blutschicht befindliche Flüssigkeitsschicht abgegossen und statt derselben destillirtes Wasser aufgefüllt, bis wieder die Menge von 10 ccm erreicht ist. Dadurch werden die rothen Blutkörperchen aufgelöst und der Blutfarbstoff vertheilt sich durch die ganze Flüssigkeit. Diese  $\text{ClO}_3\text{Na}$ -Probe wird mit der entsprechenden von Versuch 8 verglichen: es zeigt sich, dass die letztere weit mehr Methämoglobin enthält, als die erste, wiewohl jene nur 6 Stunden, diese aber im Ganzen 18 Stunden der Einwirkung des  $\text{ClO}_3\text{Na}$  ausgesetzt war. Dies beweist, dass die Umwandlung des Oxyhämoglobins in Methämoglobin viel leichter erfolgt, wenn dasselbe frei gelöst, als wenn es in den Blutkörperchen gebunden ist.

10. und 11. Versuch. Dieselben Versuche, wie mit Kaninchenblut, werden mit Hundeblut aus der Carotis angestellt. Sie ergeben ein ganz analoges Resultat, wie Versuch 7 und 8. Das chlorsaure Natrium bewirkt die rascheste und stärkste Methämoglobinbildung, aber nur ganz geringe Auflösung von rothen Blutkörperchen. Das jodsaure Natrium dagegen löst rasch die rothen Blutkörperchen auf, während es erst sehr spät und spärlich Methämoglobin entstehen lässt. Das bromsaure Natrium steht bezüglich beider Wirkungen in der Mitte.

Aus den Versuchen über directe Einwirkung von chlorsaurem, bromsaurem und jodsaurem Natrium auf das Blut hat sich ergeben, dass das chlorsaure Natrium viel rascher und intensiver das Hämoglobin in Methämoglin verwandelt, als die beiden anderen Salze. Man könnte darnach vermuthen, dass das chlorsaure Natrium das bromsaure und jodsaure Natrium an Giftigkeit bedeutend übertreffen würde. In Wirklichkeit verhält sich die Sache umgekehrt. Das chlorsaure Natrium erweist sich im Thierversuch erst in sehr erheblichen Dosen als schädlich, während bromsaures Natrium und namentlich jodsaures Natrium intensive Gifte darstellen.

#### Wirkung auf Frösche.

11. Versuch. In drei gleichgrosse Gefässe mit flachem Boden werden Frösche gebracht, und in das eine Gefäss 50 ccm 1,06 pCt.  $\text{ClO}_3\text{Na}$ -, in das zweite 50 ccm 1,51 pCt.  $\text{BrO}_3\text{Na}$ - und in das dritte 50 ccm 2,00 pCt.  $\text{JO}_3\text{Na}$ -Lösung gegossen, so dass der Boden etwa  $\frac{1}{2}$  cm hoch mit Flüssigkeit bedeckt ist.

Nach 1 Stunde ist das  $\text{JO}_3\text{Na}$ -Thier todt. Es hat keinerlei Reizerscheinungen, sondern nur die Symptome fortschreitender Lähmung gezeigt. Das  $\text{BrO}_3\text{Na}$ -Thier zeigt nach 1 Stunde hochgradige Betäubung und ist nach 2 Stunden todt. Das  $\text{ClO}_3\text{Na}$ -Thier ist nach 2 Stunden völlig munter und bleibt es auch noch nach 12 Stunden. Aus dem Herzen entnommenes Blut zeigt sich bei dem  $\text{ClO}_3\text{Na}$ -Thier hellroth, bei dem  $\text{BrO}_3\text{Na}$ -Thier braunroth, bei dem  $\text{JO}_3\text{Na}$ -Thier dunkel- (jedoch nicht braun-) roth. Methämoglobin ist deutlich im Blut des  $\text{BrO}_3\text{Na}$ -Thieres, gerade eben in dem des  $\text{JO}_3\text{Na}$ -Thieres zu erkennen.

12. Versuch. Ein Frosch wird in 4 pCt.  $\text{ClO}_3\text{Na}$ -Lösung gebracht; er ist nach 2 Stunden noch ganz munter.

Das Thier wird in 10 pCt.  $\text{ClO}_3\text{Na}$ -Lösung gebracht. Nach 2 Stunden ist es matt, nach 3 Stunden völlig gelähmt. Das aus dem Herzen entnommene Blut ist dunkelbraun und enthält reichlich Methämoglobin.

13. Versuch. Versuch No. 11 wiederholt. Nach 3 Stunden ist das  $\text{JO}_3\text{Na}$ , wie das  $\text{BrO}_3\text{Na}$ -Thier todt; das  $\text{ClO}_3\text{Na}$ -Thier ist ganz munter. Im Herzblut des  $\text{BrO}_3\text{Na}$ -Thieres ist eben deutlich, in dem des  $\text{JO}_3\text{Na}$ -Thieres nicht mit Sicherheit Methämoglobin zu entdecken. Die Musculatur des  $\text{BrO}_3\text{Na}$ -Thieres erscheint braunroth; die Därme zeigen auffallende, braunrothe Gefässinjection. Die Musculatur des  $\text{JO}_3\text{Na}$ -Thieres erscheint trüb-weiss, undurchsichtig, wie gekocht.

14. Versuch. Von drei Fröschen erhält der eine 1 ccm 4 pCt.  $\text{ClO}_3\text{Na}$ , der zweite 4 pCt.  $\text{BrO}_3\text{Na}$ , der dritte 1 ccm 4 pCt.  $\text{JO}_3\text{Na}$ -Lösung in den Kehl-Lymphsack. Nach 3 Stunden ist das  $\text{ClO}_3\text{Na}$ -Thier noch ganz normal; das  $\text{BrO}_3\text{Na}$ -Thier ist gelähmt, sein Herz schlägt noch, wenn auch nur schwach; die Lähmung ist eine centrale, da Reizung der Plexus ischiadici prompte Zuckung, bezw. Tetanus giebt. Die Därme sind braunroth injicirt, das Herzblut erscheint braunroth, spektroskopisch ist Methämoglobin zu erkennen. Das  $\text{JO}_3\text{Na}$ -Thier zeigt nach 3 Stunden allgemeine Lähmung; auch das Herz ist gelähmt es ist weder durch mechanischen, noch durch elektrischen Reiz zur Contraction zu bringen. Reizung der Plexus ischiadici giebt, selbst bei stärksten Strömen, nur schwache Zuckung der Hinterextremitäten, keinen Tetanus. Nach Abhäutung der Hinterbeine zeigt sich die Adductoren-Musculatur beider Oberschenkel wachstümlich degenerirt und absolut unerregbar. Die Extensoren-Musculatur erscheint normal, zeigt aber electrischer Reizung gegenüber stark herabgesetzte Erregbarkeit und schwache und träge Zuckung. Das aus dem Herzen entnommene Blut lässt spektroskopisch Methämoglobin nicht mit Sicherheit erkennen.

15. Versuch. Ein Frosch erhält 1 ccm 4 pCt.  $\text{ClO}_3\text{Na}$ -Lösung in den Kehl-Lymphsack. Er zeigt nichts.

Nach 1 Stunde erhält das Thier 2 ccm einer 4 pCt.  $\text{ClO}_3\text{Na}$ -Lösung (je 1 ccm in den Kehl-Lymphsack und in den rechten Oberschenkel-Lymphsack). Er bleibt dauernd munter.

Am nächsten Tage erhält das Thier 2 ccm einer 10 pCt.  $\text{ClO}_3\text{Na}$ -Lösung.

Nach 1 Stunde ist das Thier betäubt, nach 3 Stunden völlig gelähmt

Die Musculatur ist nicht verändert, auf Reizung der Plexus ischiadici erfolgt prompte Zuckung, bezw. Tetanus, das Blut ist dunkelbraun und zeigt deutlich Methämoglobin.

16. Versuch. Ein Frosch erhält 0,02 jodsaures Natrium, ein zweiter 0,02 bromsaures Natrium. Nach 40 Minuten zeigt das  $\text{JO}_3\text{Na}$ -Thier keine spontanen Bewegungen mehr; nach 1 Stunde haben die Reflexe aufgehört; das Herz schlägt nur mehr langsam und schwach. Nach drei Stunden ist das Thier todt. Die Adductoren-Musculatur zeigt beginnende wachstartige Degeneration und ist unerregbar; die übrige Musculatur zeigt herabgesetzte Erregbarkeit und träge, schwache Contractionen. Der Herzmuskel ist mechanisch, wie elektrisch, nicht erregbar. Das Herzblut ist dunkelroth; Methämoglobin ist spektroskopisch nicht nachzuweisen. Die Därme sind stark injicirt. Das  $\text{BrO}_3\text{Na}$ -Thier zeigt nach 1 Stunde mässige Betäubung, ist aber nach 2 Stunden wieder erholt; es erhält noch 0,02  $\text{BrO}_3\text{Na}$  (in den Kehl-Lymphsack). Hierauf zeigt es zunehmende Lähmung; nach 2 Stunden ist es todt. Das Herz ist electrisch noch erregbar; Reizung der Plexusischiadici ergiebt Zuckung, bezw. Tetanus der Extremitäten. Die Därme sind dunkelbraunroth injicirt. Das Blut ist braunroth, spektroskopisch ist Methämoglobin zu erkennen. Das Thier zeigt, liegen gelassen, nach einigen Stunden wachstartige Degeneration der Adductoren-Musculatur.

#### Wirkung auf Mäuse.

17. Versuch. Von drei möglichst gleichen Mäusen erhält die eine 1 ccm eine 4pCt.  $\text{ClO}_3\text{Na}$ -Lösung, die zweite 1 ccm eine 4pCt.  $\text{BrO}_3\text{Na}$ -Lösung, die dritte 1 ccm einer 4pCt.  $\text{JO}_3\text{Na}$ -Lösung.

Nach 15 Minuten hockt das  $\text{JO}_3\text{Na}$ -Thier unbeweglich da, sucht, angestossen, nicht zu entfliehen. Die Athmung wird tief und mühsam, das Thier legt sich platt auf den Boden, unter heftiger Dyspnoe. Die Hinterbeine sind paretisch ausgestreckt. Unter zunehmender Schwäche erfolgt nach 40 Minuten der Tod. Die Därme erscheinen mässig hellroth injicirt. Das Herzblut ist roth, lässt kein Methämoglobin erkennen.

Das  $\text{BrO}_3\text{Na}$ -Thier zeigt nach 20 Minuten Stupor, nach 30 Minuten Dyspnoe, nach 45 Minuten Parese der Hinterextremitäten; ist nach 1 Stunde todt. Das Blut ist bräunlichroth, enthält eine Spur Methämoglobin; die Därme sind mässig bräunlichroth injicirt.

Das  $\text{ClO}_3\text{Na}$ -Thier zeigt nach 2 Stunden keinerlei Symptome, es erhält noch 0,1  $\text{ClO}_3\text{Na}$  subcutan injicirt. 30 Minuten später zeigt es Athemnoth und grosse Schwäche; nach 1 Stunde ist es todt. Das Herzblut ist braunroth, enthält Methämoglobin.

18. Versuch. Eine Maus erhält 0,01  $\text{JO}_3\text{Na}$ , eine andere 0,01  $\text{BrO}_3\text{Na}$ . Nach 2 Stunden zeigt das  $\text{JO}_3\text{Na}$ -Thier Dyspnoe, grosse Hinfälligkeit, Parese der Hinterextremitäten, nach 3 Stunden ist das Thier todt. Im Blut ist Methämoglobin nicht nachzuweisen. Das  $\text{BrO}_3\text{Na}$ -Thier stirbt erst nach 6 Stunden unter Athemnoth und allgemeiner Schwäche. Das Herzblut enthält eine Spur von Methämoglobin.

Aus den vorstehenden Versuchen ergibt sich, dass das chlorsaure Natrium dem bromsauren Natrium und jodsauren Natrium gegenüber relativ wenig giftig ist. Das chlorsaure Natrium wirkt erst in sehr grossen Dosen tödtlich. Bei dieser Wirkung kommt einmal die „Salzwirkung“, andererseits die Verminderung des Blutfarbstoffs in Betracht. Die letztere ist nicht maassgebend für die Erscheinungen nach bromsauren Natrium und jodsauren Natrium. Bei diesen erstreckt sich die Methämoglobin-Bildung nur auf einen ganz geringen Theil der rothen Blutkörperchen. (Die Umwandlung eines gewissen Antheils des Hämoglobins in Methämoglobin kann aber der Organismus ohne Schaden ertragen.)

Das bromsaure und das jodsaure Natrium sind Gifte *sui generis*. Das jodsaure Natrium erzeugt, wie mir Versuche an Kaninchen, Katzen, Hunden ergaben, Verfettung der Leber, und ausserdem hochgradige Hyperämie des Magendarmkanals, namentlich der unteren Abschnitte. Seine Wirkung ähnelt also vielmehr derjenigen des Arseniks, wie dies schon Binz hervorgehoben hat<sup>1)</sup>.

Blutdruckversuche haben mir schliesslich ergeben, dass weder das chlorsaure, noch das bromsaure, noch das jodsaure Natrium — bei Injection von je 2 ccm einer 5pCt. Lösung in die Vena jugularis externa, bezw. hirnwärts in die Carotis — irgend welchen Einfluss auf Herzschlag, Blutdruck und Athmung haben.

#### Resumé.

Aus den vergleichenden Versuchen mit Chlornatrium, Bromnatrium und Jodnatrium haben wir constatiren können, dass in den Alkali-Salzen das Jod-Atom gegenüber dem Chlor und Brom zwar keine specifischen, charakteristisch hervortretenden Wirkungen herbeiführt, aber doch erheblich schädlichere Wirkungen bedingt. Dies stimmt mit den Grützner'schen Beobachtungen überein, nach denen das Jodnatrium auf Flimmerzellen, Muskeln, sensible und motorische Nerven stärker schädigend einwirkt, als das Chlornatrium und Bromnatrium. In Beznng auf diese localen Wirkungen hat Grützner das Bromnatrium zwar

<sup>1)</sup> Binz: Ueber Jodoform und Jodsäure; Archiv f. exper. Pharmak. Bd. VIII. S. 309.

nicht erheblich, aber doch etwas mehr wirksam gefunden, als das Chlornatrium, während wir in Bezug auf resorptive Wirkungen das Chlornatrium rascher schädigen sahen, als das Bromnatrium. Eine Gesetzmässigkeit, nach welcher die physiologische Wirkung der Halogensalze sich nach ihrem physiologisch-chemischen Verhalten regle, können wir daher nicht aufstellen.

Die Sauerstoffsalze der Halogene, das chlorsaure, bromsaure und jodsaure Natrium, wirken sämtlich oxydirend. Von dem als chemischem Oxydationsmittel viel gebrauchten chlorsaurem Natrium ist es längst bekannt, dass es Hämoglobin in Methämoglobin verwandelt. Dieselbe Wirkung haben noch verschiedene andere oxydirende Körper, andererseits aber auch eine ganze Anzahl reducirender Körper. Daraus den Satz abzuleiten, dass chemisch-oxydirende, wie reducirende Körper allgemein Methämoglobin-Bildner seien, wäre falsch, denn wir kennen Oxydations-, wie Reduktionsmittel (z. B. hypermangansaures Kali, unterschwefligsaures Natrium u. s. w.), welche keine Methämoglobin-Bildung herbeiführen. Oben haben wir betont, dass die Methämoglobin-Bildung bei chlorsaurem, bromsaurem und jodsaurem Natrium nicht bestimmend für den Grad der Giftwirkung ist, dass vielmehr das chlorsaure Natrium einerseits, das bromsaure und jodsaure Natrium andererseits sich dem Organismus gegenüber ganz verschieden verhalten. Also auch hier ist es nicht möglich, gesetzmässige Beziehungen zwischen physiologischen Wirkungen und chemischem Verhalten zu constatiren.

### III. Die Wirkung von Jodlösung und von im Körper nascirendem Jod.

Ueber die resorptive Wirkung grosser Joddosen haben Binz, sowie Böhm und Berg Versuche angestellt. Binz sah auf Einathmung von Chlor-, Brom- und Joddämpfen bei Thieren Narcoose eintreten<sup>1)</sup>. Er nimmt an, dass die freien Halogene als solche oder in Verbindungen, aus denen sie sich leicht abspalten, bis zu den nervösen Centren gelangen und auf diese lähmend einwirken. Für die Inhalation von Chlor hat es Binz sehr wahrscheinlich gemacht, dass unterchlorigsaures Natrium zum Hirn

<sup>1)</sup> Archiv für exper. Pharmacologie. Bd. 13 u. Bd. 34.

gelangt. Von Jod existirt eine ähnliche Verbindung nicht. Allerdings bildet das Jod mit Eiweiss eine labile Verbindung, die beim Erhitzen, wie bei der Dialyse, ihr Jod wieder abgibt. Aber von diesem Jodeiweiss ist es nicht bekannt, dass es in Berührung mit lebendem Protoplasma, bezw. mit Gehirnsubstanz Jod frei werden lasse.

Binz beschreibt marcotische Erscheinungen an Fröschen, die er Joddämpfen aussetzte. Ein Theil dieser Erscheinungen lässt sich aber durch die folgende, von mir beobachtete, Wirkung erklären: Joddämpfe lähmen die sensiblen Nervenendigungen in der Froshhaut.

Die eine Hinterextremität eines Frosches wird ausgestreckt in ein Reagenzglas gebracht und durch Festbinden des Thieres und Zwischenstopfen von Watte zwischen Oberschenkel und Rand des Reagenzglases festgehalten; auf den Boden des Reagensglases gebrachtes Jod wird erwärmt, so dass Joddämpfe das Froschbein umspülen. Nach einigen Minuten wird die Extremität aus den Joddämpfen herausgenommen, sie zeigt sich vollkommen gebrauchsfähig; aber die sensiblen Nervenenden der Haut sind gelähmt, bezw. getödtet; auf schmerzhaft Reize (Berühren mit glühender Nadel, Betupfen mit Salzsäure) erfolgt keine Abwehr- oder Wischbewegung, wie an der normalen Extremität. Werden nun durch das Hineinbringen des Thieres in Joddämpfe sämtliche sensiblen Nervenendigungen gelähmt, so erfährt das Thier keine sensiblen Reize mehr, antwortet daher nicht mit Bewegungen und vermag so den Eindruck eines narcotisirten Thieres zu machen.

Concentrirte Joddämpfe wirken tödtend auf alle lebenden Gewebe. Die Vernichtung der Sensibilität durch Joddämpfe besitzt daher nichts Wunderbares. Es wurde nunmehr untersucht, ob das Jod auch in schwächeren, nicht ätzenden Lösungen anästhesirend wirkt.

Einem (enthäuteten) Reflex-Frosch wird das Herz abgebunden (damit nicht eventuell von der Haut resorbirte Substanz nach den nervösen Centren gelange) und die Spitze der Hinterextremität in  $\frac{1}{2}$  pCt. Salzsäurelösung getaucht. Nach höchstens 2 Secunden zieht das Thier unter heftigen Abwehrbewegungen das Bein aus der Lösung. Die  $\frac{1}{2}$  pCt. Salzsäure stellt eine Lösung dar, „die die sensiblen Nervenendigungen heftig erregt, ohne sie — durch anatomische oder chemische Veränderungen — zu schädigen“<sup>1)</sup>. Wird nun eine Froschextremität z. B. mit 5 pCt. Cocainlösung gepinselt, so zieht das Thier die Extremität nicht mehr aus der  $\frac{1}{2}$  pCt. HCl-Lösung heraus: hierdurch wird bewiesen, dass die Anästhesie durch Cocain

<sup>1)</sup> Alms: Die sensible Peripherie u. s. w. Dubois' Archiv. 1887.

auf Lähmung der sensiblen Nervenendigungen beruht, nicht etwa auf Beeinflussung der Gefäßweite oder auf Wirkung auf centrale Apparate.

Wird nun eine Froschextremität öfter mit einer Jodlösung von 1 : 10000 bepinselt, so erfolgt das Herausziehen aus der  $\frac{1}{2}$ pCt. Salzsäure nicht nach 2, sondern nach 6—10 Sec. und mehr. Nachdem die Extremität 60 Sec. lang in der Jodlösung gebadet wurde, erfolgt Herausziehen aus der  $\frac{1}{2}$ pCt. Salzsäure überhaupt nicht mehr. Die Jodlösung hat also die sensiblen Nervenendigungen gelähmt. Gleichwohl kann deshalb das Jod nicht als ein Local-Anaestheticum bezeichnet werden. Chlorwasser hat nemlich denselben Effekt. Sogar die  $\frac{1}{2}$ pCt. Salzsäurelösung, wenn man sie nur lange genug einwirken lässt, bewirkt, dass die Froschhaut unempfindlich wird. Es handelt sich hier nicht um eine spezifische, vorübergehende Lähmung der sensiblen Nervenendigungen, sondern um eine allgemeine schädigende Wirkung durch Säure, bezw. Säurebildung; nur dass sich bei den sensiblen Nervenendigungen Functionsstörungen eher kundgeben. Beim Einbringen in den Conjunctiva-Sack ist vollständige Anästhesie durch schwache Jodlösungen nicht zu erzielen, offenbar weil das eingebrachte Jod rasch durch Alkali gebunden wird. Starke Jodlösungen bewirken nach längerer Reizung Unempfindlichkeit. Aus den angeführten Versuchen ergibt sich, dass man bei der Prüfung auf anästhesirende Wirkung stets auf die Reaction der zu prüfenden Substanz zu achten hat. Nicht nur Säuren „anästhesiren“; ganz analog wirken die Alkalien, z. B. Ammoniak- oder Sodalösung. 10pCt. Sodalösung bewirkt am Auge nach einigen Minuten völlige Empfindungslosigkeit; die Cornea bleibt dabei klar, die Conjunctiva dagegen ist glasig gequollen, sondert reichlich Schleim ab und zeigt zahlreiche kleine Blutungen.

Mit der Lähmung der sensiblen Nervenendigungen ist, wie schon oben betont, sicher nur ein Theil der von Binz bei Jod-Einathmung beobachteten Erscheinungen zu erklären. Es sind dies dieselben Erscheinungen, wie wir sie auf subcutane Injection von Jodlösung bekommen: 0,015—0,02 g Jod, Fröschen in den Kehl-Lymphsack injicirt, bewirkt nach einiger Zeit Stupor, Sistirung der Athmung, später Aufhören der Reflexe und allgemeine Lähmung.

Wodurch sind nun diese resorptiven Erscheinungen veranlasst? Man könnte da zunächst an Alkali-Entziehung durch das Jod



denken, da in der That Beibringung von Säure ähnliche Erscheinungen hervorruft. Zur Entscheidung dieser Möglichkeit wurden folgende Versuche angestellt:

Von zwei gleichgrossen Fröschen erhielt der eine 0,01 g Jod + 0,04 Jodnatrium in 1 ccm  $H_2O$ , der andere 0,004 Schwefelsäure + 0,04 Chlornatrium in den Kehl-Lymphsack injicirt.

Der erste Frosch zeigte nach 1 Stunde deutlich Betäubung, der andere verhielt sich ganz normal.

Die beiden Thiere erhielten darauf die gleiche Dosis noch einmal injicirt. Eine Stunde später war das Jod-Thier völlig gelähmt, das Herz stand still; das  $So_4H_2$ -Thier war noch ganz normal und blieb dauernd munter.

Da die injicirten Lösungen gleich viel Alkali zu binden vermögen (10 Theile Jod binden ebensoviel Natrium, wie 4 Theile Schwefelsäure), so kann die Wirkung des injicirten Jod's nicht auf Alkali-Entziehung beruhen. Es handelt sich also um eine spezifische Jodwirkung.

In welcher Form gelangt nun Jod zum Gehirn? Es erscheint ganz unmöglich, dass das Jod bei subcutaner Injection oder bei Einwirkung von Joddämpfen beim Frosch, wie beim Warmblüter, als freies Halogen bis zum Hirn vordringe. Dies ergibt sich aus folgenden Versuchen:

1. Versuch. Einem Kaninchen werden in die Vena jugularis externa 5 ccm einer 1 pCt. Jodlösung herzwärts injicirt; gleichzeitig wird aus der Carotis Blut in bereit gehaltenen Schälchen mit Stärkekleister aufgefangen. Es tritt keine Bläuung ein.

2. Versuch. Einem Kaninchen werden 5 ccm einer 1 pCt. Jodlösung hirnwärts in die Carotis gespritzt und gleichzeitig Blut aus der Vena jugularis externa in Stärkekleister aufgefangen. Es tritt keine Bläuung ein.

Wird auf dem kurzen Wege von der Carotis bis zur Vena jugularis das Jod vollständig gebunden, so ist nicht zu erwarten, dass bei Resorption von dem Unterhautgewebe, bzw. den Schleimhäuten her freies Jod bis zum Hirn gelange.

Die einzige Möglichkeit, das Jod direct auf die nervösen Centra des Gehirns einwirken zu lassen, schien mir gegeben, indem ich Jodlösung in nicht zu kleinen Mengen und möglichst rasch hirnwärts in die Carotis injicirte.

1. Versuch. Ein Kaninchen von 1650 g erhält in die Carotis sinistra hirnwärts 8 ccm einer  $\frac{1}{4}$  pCt. Jodlösung (0,25 Jod, 1,0 Jodnatrium, 100 Wasser) injicirt. Sofort treten krampfartige Zuckungen und Inspirationskrampf ein, dem letzteren folgen unregelmässige, stossartige Inspirationsbewegungen, dann wird die Athmung verlangsamt und vertieft. Von dem Operationsbrett

losgebunden, bleibt das Thier, den Kopf dem Boden angedrückt, regungslos hocken, lässt sich aber nicht auf die Seite legen, und zieht abgezogene Extremitäten prompt an. Nach einigen Minuten setzen plötzlich eigenartige Krämpfe ein: das Thier jagt, mit fliegenden Gliedern, in Manègebewegung, im Kreise herum, bleibt dann plötzlich hocken, den Kopf auf die Seite geneigt, die Vorderpfoten ausrutschend, die Hinterextremitäten angezogen. Angestossen schießt das Thier nach vorwärts, bis es auf ein Hinderniss stösst. — Hochgradige Dyspnoe; pfeifende Athmung. — Zunehmende Schwäche; die Vorderbeine sind paretisch ausgestreckt, die Hinterextremitäten rutschen bei Bewegungsversuchen semiparetisch aus. Das Thier zeigt wachsende Schwäche und immer mühsamere Athmung; es stirbt jedoch erst nach etwa 6 Stunden. Bei der Section findet sich in der Bauchhöhle keine Flüssigkeit, die Eingeweide erscheinen trocken, wasserarm. Leber und Niere zeigen leichte parenchymatöse Trübung. In der Pleurahöhle findet sich geringes gelb gefärbtes Transsudat; das Lungengewebe eigentümlich starr, mässig ödematös.

2. Versuch. Kaninchen von 1600 g, erhält 5 ccm einer  $\frac{1}{2}$  pCt. Jodlösung hinwärts in die Carotis injicirt: heftige Inspirationsbewegungen, kurze klonische Krämpfe, dann starke Depression; Athmung verlangsamt und vertieft. Hockt unbeweglich da; angestossen, verlässt es nur widerwillig seinen Platz, mit den Vorderbeinen ausrutschend, mit den Hinterbeinen krampfartig ungeschickte, trommelnde Bewegungen machend. Auf schmerzhaft Reize schießt das Thier plötzlich nach vorn oder bewegt sich krampfartig-jagend in engem Kreise herum. Stirbt in der Nacht, nachdem es Abends grosse Schwäche und mühsame Athmung gezeigt. Die Section ergibt grosse Trockenheit der Bauchorgane, leichte Trübung von Leber und Niere; Lungenstarre.

Als Folge der Jodinjektion in die Carotis zeigt sich somit hochgradige Reizung namentlich der Centren des IV. Ventrikels; daneben treten auch Erscheinungen auf, die auf eine Beeinflussung der nervösen Gleichgewichtsapparate — sei es direct durch die Jodlösung, sei es durch etwa entstandene Thrombosen — schliessen lassen.

Versuche über die allgemeine Wirkung von Jodeinspritzungen hat Böhm (mit Berg) angestellt<sup>1)</sup>. Er sah auf Injection von 0,04 g Jod pro 1 kg (0,5 g Jod für einen 10 kg schweren Hund) in die Vena dorsalis pedis zunächst gar keine (nervöse oder sonstige) Symptome. Erst nach 4 bis 6 Stunden begannen die Thiere Respirationsstörungen und allgemeine Schwäche zu zeigen; nach 12 bis 14 Stunden erfolgte, — zuweilen unter Convulsionen

<sup>1)</sup> Böhm und Berg: Beiträge zur Pharmakologie des Jod. Archiv für Pharmakologie. Bd. 5. S. 328.

—, der Tod. Die Section ergab Lungenödem und blutig gefärbtes pleuritisches Exsudat, ausserdem Blutaustritte in den Nieren. Böhm führt diese Erscheinungen auf die durch die directe Einwirkung der Jodlösung verursachte Auflösung von zahlreichen rothen Blutkörperchen zurück, die sich auch in der Rothfärbung des von den Blutkörperchen abgetrennten Blutserums kundgab.

Es handelt sich also in den Versuchen Böhm's nicht um eine directe Jodwirkung auf die Organe, sondern um secundäre Erscheinungen in Folge der Blutaflösung. Eine unmittelbare Einwirkung von Jod auf die Körpergewebe ist mir auf anderem Wege zu erreichen gelungen.

Von Victor Meyer sind eigenartige Verbindungen der aromatischen Reihe, sogenannte Jodo- und Jodoso-Verbindungen, Jobenzol, Jodosobenzol, Jodosobenzoesäure, dargestellt worden, welche die Eigenthümlichkeit haben, aus Jodalkali Jod abzuspalten<sup>1)</sup>. Ich kam nun auf den Gedanken, diese Verbindungen und Jodnatrium im Organismus auf einander einwirken zu lassen, und dadurch im Körperinnern Jod, und zwar im nascirenden Zustand, zur Einwirkung zu bringen.

Von den genannten Verbindungen spaltet die Jodosobenzoesäure am raschesten Jod aus Jodnatrium ab (bläut zugesetzten Stärkekleister), offenbar weil sie von diesen sämmtlich schwerlöslichen Verbindungen noch am meisten sich in Wasser löst. Die Jodosobenzoesäure stellt gelbliche Blättchen dar, die in Wasser, Alkohol, Aether nur wenig löslich sind. Sie bildet mit Natron ein in Wasser sehr leicht lösliches Natriumsalz, das aber (wohl weil die Jodosobenzoesäure eine schwache Säure darstellt) stark alkalisch reagirt. Aus diesem Grunde ist es für Thierversuche nicht verwendbar, indem es äusserst heftig reizt, das Blut rasch auflöst und bräunt, die Gewebe aufquellen und, soweit sie bluthaltig sind, missfarben macht. Die Untersuchungen wurden daher ausschliesslich mit der in Wasser wenig löslichen Jodosobenzoesäure (die in Form von feinstzerriebnem Pulver, häufig auch als Emulsion mit Gummi arabicum oder mit Stärke, angewandt wurde) angestellt.

<sup>1)</sup> V. Meyer, Berichte der chemischen Gesellschaft. Bd. 25 u. 26.  
Willgerodt, Berichte 26 u. 28.

Zunächst wurden Versuche in vitro mit der Jodosobenzoesäure angestellt. Stärkelösung wird mit Jodnatriumlösung versetzt und etwas Jodosobenzoesäure zugefügt. Nach kurzer Zeit beginnt sich die Stärkelösung erst violett, dann dunkelblau zu färben, Erwärmung beschleunigt die Bläuung; das entsprechende Jod ist auch am Geruch nachzuweisen. Bringt man grössere Mengen von Jodosobenzoesäure und Jodnatriumlösung zusammen, so entwickeln sich deutliche Joddämpfe.

Jodosobenzoesäure wird in Wasser aufgeschwemmt und vorsichtig Sodalösung zugesetzt, bis die saure Reaction in neutrale übergeht. Zufügung von Jodnatrium und Stärkekleister bewirkt rasche Bläuung.

5 pCt. Lösung des jodosobenzoesauren Natriums, stark alkalisch reagierend, werden mit Jodnatrium und Stärkekleister versetzt: sofort erfolgt intensive Bläuung.

Es ergibt sich hieraus, dass Jodosobenzoesäure bei jeder Reaction in Berührung mit Jodnatrium Jod abspaltet.

#### Versuche an Kaninchen.

1. Versuch. Einem Kaninchen werden um 9 h' Vormittags 10 ccm einer 10 pCt. Jodnatriumlösung subcutan injicirt.

10<sup>15</sup> wird dem Thier fein gepulverte Jodosobenzoesäure, mit Stärke vermischt, in den Conjunctiva-Sack gebracht. Das Thier kneift die Augenlider zu und macht mit der Pfote Wischbewegungen. Nach einigen Minuten beginnen die Stärkekörnchen sich zu bläuen, gleichzeitig nimmt die Röthung der Conjunctiva bedeutend zu; es entsteht heftiges Thränen, die Bindehaut schwillt stark an; das Auge bietet das Bild heftiger acuter Entzündung. Die Stärke im Conjunctiva-Sack hat sich tiefblau gefärbt.

2. Versuch. Einem Kaninchen wird Vorm. 9 h' in eine am Rücken zwischen den Schulterblättern angelegte Hauttasche Jodosobenzoesäure, mit Stärke gemischt, eingebracht; um 9<sup>10</sup> und um 11 h' erhält das Thier je 10 ccm einer 10 pCt. Jodnatriumlösung subcutan (unter die Bauchhaut, so dass eine directe Berührung von Jodnatrium und Jodosobenzoesäure nicht möglich ist). Um 12 h' wird die Hauttasche geöffnet: die Stärke zeigt sich blau gefärbt.

3. Versuch. Einem Kaninchen werden Schwammstückchen, die mit einem Gemisch von Jodosobenzoesäure und Stärkepulver imprägnirt sind, in die Peritonealhöhle gebracht. Das Thier erhält im Verlauf von 12 Std. zweimal je 10 ccm einer 10 pCt. Jodnatriumlösung subcutan injicirt. Nach 12 Stunden wird die Bauchhöhle geöffnet. Die Schwammstücke zeigen sich ungefärbt.

Dies beweist jedoch nicht, dass Jodnatrium nicht an die Jodosobenzoesäure in der Bauchhöhle herangetreten wäre und Jod sich nicht gebildet hätte. Wie mir spätere Versuche ergaben, wird blaue Jodstärke in der Bauchhöhle (wie auch in vitro bei Berührung mit reichlichen Eiweissmengen) allmählich entfärbt. Es könnte also sehr wohl in der Bauchhöhle sich Jod

gebildet haben. Nachweisbar ist die Entstehung von Jod in der Bauchhöhle des Frosches, in welcher Blaufärbung von Jodosobenzoesäure-Stärkemischung eintritt, wenn subcutan Jodnatrium injicirt wird. Offenbar findet hier wegen geringeren Eiweissgehaltes der Traussudationsflüssigkeit eine Entfärbung nicht statt.

4. Versuch. Ein Kaninchen erhält in die Vena jugularis externa 20 cem 10 pCt. Jodnatriumlösung injicirt und wird 30 Minuten später getödtet. Es wird Jodosobenzoesäure, mit Stärkekleister gemischt, auf die Magenschleimhaut, auf das Mesenterium, auf Leber- und Nierendurchschnitte gebracht. Sehr rasch und intensiv färbt sich die Magenschleimhaut blau; ein Beweis, dass eine starke Abscheidung von Jodnatrium in den Magen hinein stattfindet. Nächst dem Magen färbt sich der Nierenschnitt rasch und intensiv dunkelblau. Auf dem Leberschnitt zeigte sich erst nach längerer Zeit Bläuing; auf dem Mesenterium erst nach einstündigem Liegenlassen; offenbar musste erst mehr Jodnatrium hinzu diffundiren.

Es wurde nunmehr Jodosobenzoesäure innerlich in grösseren Mengen gegeben, um sie zur Resorption zu bringen, so dass sie überall im Organismus mit subcutan injicirtem Jodnatrium zusammentreffen könne.

1. Versuch. Ein Kaninchen von 1300 g erhält Vormittag 9 h' 2 g Jodosobenzoesäure in Emulsion mit Gummi arabicum in den Magen. Es zeigt keinerlei Symptome. — Um 11 h' erhält es nochmals 2 g Jodosobenzoesäure, diesmal mit Stärke emulgirt, in den Magen. Um 11<sup>10</sup> und um 12<sup>10</sup> erhält es je 10 cem einer 10 pCt. Jodnatriumlösung subcutan injicirt.

Nach 30 Minuten zeigt das Thier Aufregung, beschleunigte Athmung, schnelleren Herzschlag. Die Bewegungen haben etwas Krampfartiges: das Thier schiesst beim Springen vor, bleibt dann plötzlich hocken, um dann wieder einige Schritte vorzuschliessen. Die Hinterextremitäten lassen nach einiger Zeit Semiparese erkennen: sie werden ungeschickt gebraucht, schleppen beim Springen nach. — Um 3 h' zeigt das Thier grosse Schwäche; die Hinterextremitäten sind paretisch; auch die Vorderextremitäten beginnen Hemiparese zu zeigen. Das Thier hat mässige Diarrhoe. — Abends 7 h' zeigt das Thier grosse Schwäche. — Am nächsten Vormittag 9 h' wird es noch lebend, aber äusserst schwach vorgefunden, es erträgt die Seitenlage, wehrt schmerzhaft Reize nicht ab; Herzschlag und Athmung sind sehr schwach. Plötzlich zeigt es Krampfanfälle; die sich mehrmals wiederholen, und in deren letztem es stirbt. — Die Section ergab: Auf der Fundus-Schleimhaut ist an einer grossen zusammenhängenden Stelle eine dunkelblaue, aus gefärbter Stärke und Mageninhalt bestehende Masse aufgelagert; dieselbe haftet der Magenwand zähe an; bei ihrer Entfernung löst sich an vielen Stellen die Schleimhaut los. In der Umgebung der geschwürigen Stelle ist die Schleimhaut stark entzündet, verdickt und mit Blutungen durchsetzt. — Die Niere zeigt sich geschwollen, der Durchschnitt eigenthümlich glänzend; die Grenzschicht tritt als dunkelgestreifte Zone deutlich hervor. Der Urin

ist durchsichtig, bräunlich gelb, enthält kein Blut, Eiweiss oder Zucker; ergiebt keine Reaction auf Jodosobenzoesäure oder auf freies Jod, wohl aber intensive Reaction auf Jodnatrium. — Die Leber erscheint gelbbraun; mikroskopisch zeigt sie sich hochgradig verfettet. Ausserdem aber lässt sie beginnende interstielle Entzündung erkennen.

Controlversuch. Einem zweiten Kaninchen waren ebenfalls um 9 h' und um 11 h' je 2 g Jodosobenzoesäure in den Magen gegeben worden. Es zeigt keinerlei Symptome. Es wird am nächsten Tage gleichzeitig mit dem ersten Thier secirt. Die Organe zeigen sich normal; nur die Magenschleimhaut ist geröthet und mit kleinen Blutungen durchsetzt. Ursache für dieselbe ist die lokale Reizwirkung der Jodosobenzoesäure, die auch beim Einbringen in's Auge (ohne gleichzeitige ClNa-injection) zu constatiren ist. Dieselbe beruht z. T. auf der Säurenatur der Verbindung, ist aber auch z. T. der Verbindung als solcher eigenthümlich, da alle Jodoso-Körper, auch die neutralen, mehr oder minder reizend wirken.

2. Versuch. Ein Kaninchen von 1450 g erhielt um 12 h' und um 2 h' je 2 g Jodosobenzoesäure in den Magen, um 2 h' und um 4 h' je 1 g Jodnatrium subcutan. Das Thier zeigt etwas Aufregung, mässig beschleunigte Aethmung, krampfartige Bewegungen; ferner ziemlich beträchtliche Diarrhoe. Um 6 h' zeigt das Thier Parese der Hinterextremitäten; später allgemeine lähmungsartige Schwäche. — Nach 18 Stunden ist das Thier moribund. Die Section ergiebt Röthung und Blutung der Magenschleimhaut und Verfettung der Leber mit interstitieller Entzündung.

3. Versuch. Ein Kaninchen erhält 10 h' 3 g Jodosobenzoesäure in den Magen; um 11 h' 2 g Jodnatrium subcutan. Es hat hochgradige Diarrhoe, ferner von Anfang an zunehmende Schwäche; später ausgesprochene Lähmung der Hinterextremitäten. — Tod nach 12 Stunden. — Geschwüre und Blutungen im Magen; geringe Leberverfettung; beginnende interstitielle Hepatitis.

Controlversuch. Ein Kaninchen erhält 2 mal 2 g, ein anderes auf einmal 3 g Jodosobenzoesäure in den Magen. Die Thiere zeigen keinerlei den beschriebenen ähnliche Symptome. Der Harn enthält keine Jodosobenzoesäure, bezw. Jodosohippursäure (giebt nicht mit Jodnatrium Jodentwicklung).

In den ersten Stunden nach der Verabreichung der Jodosobenzoesäure giebt der Harn nach Veraschung deutliche Reaction auf Jod, während sich Jodnatrium nicht nachweisen lässt. Später ist Jodalkali im Harn deutlich zu erkennen. Es findet also im Organismus allmählich Umwandlung der Jodosobenzoesäure statt, wobei Jod frei wird, das sich mit dem Alkali des Gewebssaftes zu Jodsalz verbindet. Dieser nur sehr langsame und allmähliche Vorgang ruft keine erkennbaren physiologischen Wirkungen hervor und lässt sich nicht vergleichen

mit der Entstehung von Jod in den Geweben, wenn Jodosobenzoesäure und Jodnatrium in denselben zusammentreffen.

Um die locale entzündung-erregende Wirkung des nascirenden Jods zu studiren, wurden Kaninchen Jodosobenzoesäure-Emulsion in 0,9 pCt. Chlornatriumlösung in die Peritonealhöhle eingespritzt und gleichzeitig 4 mal täglich je 10 ccm einer 10 pCt. Jodnatriumlösung subcutan injicirt. Nach 48 Stunden wurden die Thiere getödtet. Das Ergebniss war folgendes: die Därme zeigten sich an zahlreichen Stellen von trüben aufgelagerten Fibrinmassen bedeckt; daneben bestand eine intensive Injection der Gefässe der Serosa, sowie zahlreiche Blutungen aus den kleinsten Gefässen. Die Fibrinauflagerungen, wie die Blutergüsse, erinnern an die Wirkung der Jodlösung; Verwachsungen fehlen bei der Jodosobenzoesäure, offenbar weil die Wirkung einer 2 pCt. Jodlösung denn doch eine intensivere ist, und weil die Jodlösung leichter zwischen die Darmwände gelangt, als es die Jodosobenzoesäure-Partikelchen vermögen.

Zur Controle wurde Jodosobenzoesäure — ohne gleichzeitige Jodnatrium-Verabreichung — in die Bauchhöhle injicirt. Auch hier zeigten sich vermöge der localen Reinwirkung der Jodosobenzoesäure Entzündungserscheinungen: Gefäss-Injection, Blutungen und Trübung der Darmserosa.

Die localen Reizwirkungen der Jodosobenzoesäure bilden eine unangenehmes Hinderniss für das Studium der reinen Local-Wirkung von nascirendem Jod. Es hätten sich wichtige Probleme hierbei behandeln lassen, z. B. hätte sich der Vergleich mit der Jodoformwirkung durchführen lassen, die ja auf dem beständigen Freiwerden von Jod bei Berührung von Jodoform mit lebendem Protoplasma beruhen soll. Von besonderem Interesse und vielleicht auch von praktischer Bedeutung wäre die Einwirkung auf syphilitische oder tuberculöse Geschwüre: für jene ist die Bedeutung des Jods in Form von Jodkalium, für diese die fast specifisch zu nennende Wirkung des Jodoforms, bekannt. — Die Anwendungsweise hätte folgende zu sein: auf das Geschwür würde eine Lage der fein gepulverten Jodoso-Verbindung gebracht, gleichzeitig würde innerlich Jodkalium oder Jodnatrium gereicht. Man könnte sogar eine gewisse Docirung des nascirenden Jods erzielen, indem man die Jodnatriumdosen variirt.

Wegen der starken Reizwirkung, welche die Jodosobenzoesäure ausübt, ist leider die Beobachtung der reinen Wirkung von nascirendem Jod erschwert; ausserdem ist dadurch die Application auf empfindliche Schleimhäute, Wunden, Geschwüre unmöglich gemacht. Dagegen würde ein Versuch bei einem torpiden Geschwür (Unterschenkelgeschwür, syphilitischem Geschwür) wohl ohne Schaden vorgenommen werden können und sicher von grossem Interesse sein. — Vielleicht gelingt es, andere chemische Körper zu finden, die, ohne selbst local zu reizen und ohne resorptiv giftig zu wirken, in Verbindung mit Jodnatrium Jod nasciren lassen.

#### IV. Die resorptionsbefördernde Wirkung der Jodalkalien.

Ein Hauptanwendungs-Gebiet des Jodnatrium, bezw. des Jodkalium besteht in der Verwendung dieser Körper als resorptionsbefördernder Mittel. Der Arzt wendet sie an, wenn er wünscht, abgestorbene oder im Absterben begriffene Körpersubstanz: Exsudatmassen, zerfallende Drüsen, Gummigeschwülste, rasch zur Resorption zu bringen. — Leistet das Jodkalium nun in Wirklichkeit das, was man von ihm behauptet? Wäre es möglich, dass das Jod gar keine spezifische resorptionsbefördernde Wirkung besässe, — dass man den gleichen Effect mit Chlornatrium oder Chlorkalium erreichen könnte? Es giebt Pharmakologen, die sich hierfür aussprechen, die, weil die zur Lösung der Frage angestellten Experimente bisher kein positives Resultat ergeben haben, eine spezifische Wirkung des Jod-Atoms leugnen. Aus ähnlichen Gründen ist auch die spezifische Heilwirkung des Eisens bestritten worden, bis es in letzter Zeit gelungen ist, die Resorbirbarkeit auch der anorganischen Eisen-Verbindungen und deren Einfluss auf die Blutbildung nachzuweisen. Es hat also die klinische Erfahrung Recht behalten. In solchen Fällen, in denen die tausendfach wiederholten Beobachtungen des Praktikers mit den Resultaten der angestellten Experimente in Widerspruch zu stehen scheinen, ist eher zu vermuthen, dass die letzteren nicht in der geeigneten Richtung angestellt sind, als das die ersteren insgesamt falsch seien. Die resorptionsbefördernde Wirkung des Jodkaliums ist durch tausendfältige Beobachtung constatirt, und wird wohl



von keinem Praktiker bezweifelt. Vor Allem die rasche Hinwegschaffung der bedrohlichen Erscheinungen, die durch ein syphilitisches Gummi, z. B. im Rückenmark oder Gehirn, hervorgebracht werden, unter dem Einfluss des Jodkaliums ist so auffallend und so zweifellos sicher constatirt, dass an der Wirksamkeit des Mittels nicht gezweifelt werden kann.

Die resorptionsbefördernde Wirkung des Jodnatriums, bezw. des Jodkaliums steht für uns unzweifelhaft fest. Wie ist diese Wirkung aber zu erklären? Eine ganze Anzahl von Hypothesen ist hierfür aufgestellt und experimentell zu erweisen versucht worden. Im Allgemeinen liegt aber fast allen Erklärungsversuchen der Gedanke zu Grunde, Jod befördere die Resorption auf Grund einer „umstimmenden“ Einwirkung auf den Stoffwechsel. Eine geistreiche Hypothese zur Erklärung der Jodkalium-Wirkung im Organismus hat Binz gegeben. Er hat durch seinen bekannten Versuch gezeigt, dass Protoplasma bei Gegenwart von Kohlensäure Jod aus Jodkalium abzuspalten vermöge. Dasselbe geschehe im Inneren des Organismus. Indem nun beständig durch Berührung mit dem Protoplasma Jod momentan frei werde, werde dadurch ein Reiz gesetzt, der zu beschleunigtem Zerfall der Gewebe führe<sup>1)</sup>.

Ein Mittel, das vermehrten Gewebszerfall anregen soll, müsste — dieser Gedanke musste sich allgemein aufdrängen — eine Steigerung des Stoffwechsels, Vermehrung der Harnstoffausscheidung und Mehrproduction von Kohlensäure hervorrufen. Es ist daher eine ganze Anzahl von Untersuchungen nach dieser Richtung angestellt worden. Die Resultate derselben sind widersprechend; die sorgfältigst durchgeführten älteren Untersuchungen liessen keine Vermehrung des Eiweisszerfalles erkennen<sup>2)</sup>. In neuester Zeit ist dagegen eine umfangreiche Arbeit von Henrijean und Corin<sup>3)</sup> über Jodnatrium-Wirkung auf den Stoffwechsel erschienen, die zu anderen Resultaten führte. Sie fanden bei Kaninchen, an gesunden Menschen, an einem Syphilitischen, allerdings erst auf sehr grosse Dosen von Jod-

<sup>1)</sup> S. Binz: Vorlesungen über Arzneimittellehre.

<sup>2)</sup> Vergl. die Lehrbücher von Rossbach-Nothnagel, Vogl-Bernatzik u. s. w.

<sup>3)</sup> Archives de Pharmacodynamie. 1896. p. 359.

Kalium, Vermehrung des Gesamt-Stickstoffs, und Hand in Hand damit gehend, Zunahme der Phosphate im Harn. Den Grund für die entgegengesetzten Befunde früherer Experimentatoren finden sie darin, dass diese zu kleine Dosen angewendet haben. Die Stickstoff-Vermehrung zeigte sich bei Kaninchen erst auf Dosen von 1 g (nicht auf 0,1 g), bei Menschen erst auf 15 g (nicht 1—2 g) pro die. Einen weiteren Beweis für die Steigerung der Verbrennungsvorgänge durch Jodalkalien erbrachten Henrijean und Corin, indem sie — an Kaninchen — Zunahme der Kohlensäure-Production constatirten.

Mit den Resultaten dieser verdienstvollen Arbeit ist ein grosser Schritt zur Erklärung der Jodnatrium-Wirkung vorwärts gethan. Aber eine vollkommen befriedigende Lösung der Frage nach der resorptionsbefördernden Wirkung ist damit noch nicht gegeben. Ueberlegen wir, welche Möglichkeiten bei der Fortschaffung nekrotischen oder nekrobiotischen Materials durch Jodnatrium noch wirksam sein könnten.

Die Resorption könnte gesteigert sein, wenn die Stromgeschwindigkeit des Blutes durch Jodnatrium vermehrt würde. Ein resorptionsfähiger Heerd, der von Blutgefässen durchspült oder umspült wird, wird eher eingeschmolzen werden, wenn das Blut — in das Blut hinein findet doch die Resorption gelöster Substanzen, zum grossen Theile wenigstens, statt — an der Resorptionsstelle öfter und rascher immer wieder erneuert würde. Beschleunigt also Jodnatrium die Circulation? Zur Entscheidung dieser Frage wurde die Umlaufszeit des Blutes unter Jodnatriumwirkung gemessen. Die Versuche wurden — der Vollständigkeit wegen und aus methodischem Interesse — ausgeführt, wie wohl wenig Wahrscheinlichkeit für die Bestätigung der Hypothese vorlag.

Die Versuche wurden in folgender Weise angestellt:

Einem kräftigen Kaninchen (2450 g schwer) wird in die Arteria cruralis, hoch oben am Oberschenkel, jedoch distal von dem Abgang des ersten Seitenastes (Arteria circumflexa femoris) die abgestumpfte Canüle einer 2 cm enthaltenden Pravaz-Spritze peripherisch eingeführt. In die anderseitige Arteria cruralis wird, genau in derselben Höhe, centralwärts eine ganz kurze Glascanüle eingeführt, deren freies Ende durch Ausziehen verengt ist; vor die Canüle wird eine Klemme gelegt. Das Kaninchenbrett mit dem aufgespannten Thier wird nun so schräg gegen das (nicht berusste) Papier eines Hering'schen Kymographions gerichtet, dass das der Canüle

entströmende Arterienblut in spitzem Winkel auf das Papier treffen muss.

Nachdem das (nicht narcotisirte) Thier nach einiger Zeit sich von der Aufregung infolge der Operation erholt hat, wird die Kymographion-Trommel in raschen Gang (15 cm in der Secunde) versetzt, wobei der Zeitschreiber halbe Secunden markirt, sodann werden in einem bestimmten, elektrisch registrirten Moment 2 ccm einer 5 pCt. Ferrocyannatrium-Lösung — rasch, aber ohne Anwendung erheblichen Druckes, — in die Arteria cruralis peripheriwärts eingespritzt, während gleichzeitig auf der andern Seite die Klemme vor der centralwärts gerichteten Glascanüle geöffnet wird. Aus dieser spritzt das Blut in kräftigem Schuss auf das unmittelbar davor vorübergleitende Papier, auf demselben ein blutiges, unregelmässig geformtes Band hervorruhend. Das Papier wird sodann, von der Stelle an, die der Injection des Ferrocyannatrium entspricht, beginnend, in Streifen von  $7\frac{1}{2}$  cm Breite (entsprechend je einer halben Secunde Umlaufszeit) zerschnitten; — das blutgetränkte Papier mit destillirtem Wasser extrahirt und die Berlinerblau-Reaction auf Ferrocyannatrium angestellt. Es zeigte sich, dass die erste Reaction am 12. Streifen eintritt, dass also die Umlaufszeit 5,5 Secunden betragen hat.

2. Versuch. Kaninchen von 1800 g; Verfahren nach derselben Methode. Auftreten des Ferrocyannatriums im 11. Streifen: Umlaufszeit 5 Secunden.

3. Versuch. Kaninchen von 2200 g; Einspritzung von Ferrocyannatrium; Umlaufszeit 5 Secunden.

4. Versuch. Kaninchen von 1850 g; Einspritzung von Ferrocyannatrium; Umlaufszeit 5 Secunden.

Es wurde nunmehr bei Innehaltung des gleichen Verfahrens an Stelle des Ferrocyannatriums Jodnatrium (ebenfalls 2 ccm 5pCt. Lösung) injicirt.

5. Versuch. Kaninchen von 2050 g; erhält in die Arteria cruralis dextra 2 ccm 5pCt. Jodnatriumlösung peripheriwärts injicirt; aus der anderen Arteria cruralis spritzt Blut auf ein, mit der Schnelligkeit von 15 cm in der Secunde vorbeiziehendes Papier. Das blutgetränkte Papier wird in Streifen von  $7\frac{1}{2}$  cm Breite zerschnitten, getrocknet und verascht; der Rückstand wird extrahirt, Stärkekleister und — vorsichtig! — rauchende Salpetersäure zugesetzt. Vom 11. Streifen ab tritt Jodreaction ein: Umlaufszeit 5 Secunden.

6. Versuch. Kaninchen von 1800 g; Injection von Jodnatrium; Umlaufszeit 5 Secunden.

7. Versuch. Kaninchen von 2300 g; Injection von Jodnatrium in das peripherische Ende der Arteria cruralis; Blutentnahme aus dem centralen Ende derselben Cruralis. Umlaufszeit 5 Secunden.

Es ergibt sich also, dass durch Jodnatrium die Umlaufszeit des Blutes nicht geändert, die allgemeine Stromgeschwindigkeit nicht vermehrt wird.

Die von mir gefundenen Zahlen sind bedeutend geringere, als die in dem Lehrbuch von Landois mitgetheilten. Diese

letzteren Zahlen sind durch Einspritzung von Ferrocyankalium gewonnen, und dies erklärt den Unterschied. Jedenfalls sind aber die mit Natriumsalzen gewonnenen Zahlen als die richtigeren zu betrachten, da die intravasale Injection von Kalisalzen nicht ohne bedeutenden Einfluss auf Herz und Blutdruck ist.

Es seien hier noch einige Experimente mitgetheilt, die mit der Wirkung des Jodnatriums nichts zu thun haben, sondern nur aus methodischem Interesse unternommen wurden.

8. Versuch. Kaninchen von 1600 g, erhält 0,0025 g Atropin. sulfur. in die Vena jugularis externa. Nach 5 Minuten wird, durch Einspritzung von Jodnatrium in die Arteria cruralis die Umlaufszeit des Blutes geprüft: sie beträgt 4 Sekunden.

9. Versuch. Hund von 4600 g, nicht narcotisirt. Umlaufszeit, durch Injection von Jodnatrium in die Arteria cruralis bestimmt, = 11 Sekunden.

10. Versuch. Hund von 4150 g, nicht narcotisirt, sehr aufgeregt. Herzschlag und Athmung beschleunigt; Umlaufszeit mittels Jodnatrium bestimmt, = 9 Sekunden.

11. Versuch. Hund von 5700 g, hat behufs Narcotisirung 0,08 Morphin. mur. subcutan erhalten. Herzschlag normal, kräftig; Blutdruck 150 mm Hg, Umlaufszeit 11 Sekunden.

Injection von 0,0025 g Atropin. sulfur. in Vena jugul. extern: Herzschlag ungemein beschleunigt; Blutdruck 162 mm Hg; Umlaufszeit 8 Sekunden.

Beschleunigung des Herzschlages verkürzt also — bei ungeschädigtem Blutdruck — die Umlaufszeit des Blutes.

Eine andere Möglichkeit der Erklärung der resorptionsbefördernden Wirkung des Jodnatriums wäre gegeben, wenn sich eine gesteigerte Durchlässigkeit der Gefässe unter dem Einfluss des Mittels nachweisen liesse. Das Durchwandern gelöster resorbirbarer Massen würde dann ein beschleunigtes sein können, und wenn die Steigerung der Durchlässigkeit auch klein wäre, so würde doch der schliessliche Effect ein erheblicher werden können. — Auch diese Hypothese ist, wie die oben notirte, eine mehr oder minder vage, und würde, auch richtig erwiesen, nur einen Beitrag für die Deutung der resorptionsbefördernden Wirkung liefern, nicht deren ganze Erklärung in sich schliessen. — Immerhin hat die Voraussetzung der vermehrten Durchlässigkeit der Gefässe sehr viel Wahrscheinlichkeit für sich. Wir haben als ein Charakteristikum der Jod-Wirkung Durchtritt der rothen Blutkörperchen durch die Gefässwand gefunden. Dieser findet nicht nur statt bei directer Jod-Einwirkung, wo er Folge des

localen, durch Jod gesetzten Reizes und von der Auswanderung von Leukocyten begleitet ist, sondern wir finden auch bei resorptiver Wirkung des Jods Blutaustritt aus den Gefässen des subcutanen Gewebes, der Niere, der Pleura. Der Austritt der rothen Blutkörperchen erfolgt per diapedesin. Die Ursache des Durchtretens kann kaum in den rothen Blutkörperchen, sondern sie dürfte wohl sicher in einer Veränderung der Gefässwand zu suchen sein. Des Weiteren beruht das Lungenödem durch Jodnatrium — wie wir per exclusionem schliessen konnten — auf Durchtritt seröser Flüssigkeit durch die Gefässe infolge vermehrter Durchlässigkeit der Gefässwand<sup>1)</sup>. Leider kann ich einen directen Beweis für diese vermehrte Durchlässigkeit durch das Experiment nicht erbringen. Direct wird sich der Grad der Durchlässigkeit der Gefässwand kaum bestimmen lassen; indirect wird man vielleicht durch die Beobachtung des Durchtrittes von feinsten Körpertheilchen (Farbstoffen, lebenden und todtten Bakterien oder Aehnl.) in die serösen Höhlen, in den Harn u. s. w. einen Anhalt für die Durchlässigkeit gewinnen können.

Wir sind bisher bei der Besprechung der Resorptions-Möglichkeiten immer von der Voraussetzung ausgegangen, dass lösliche oder gelöste Massen fortgeschafft werden sollen. Nur für solche würde sich eine Förderung der Resorption ergeben aus gesteigerter Stromgeschwindigkeit oder aus vermehrter Durchlässigkeit der Gefässe oder aus Anregung des Stoffwechsels. — Wie verhalten sich aber die Massen, die wir durch Jodkalium rasch zur Resorption bringen wollen? Wir suchen durch Resorption zu entfernen: Exsudatmassen, Blutergüsse, degenerirte Drüsen, syphilitische Gummi-Geschwülste. Es sind dies zwar aus Körpermateriale entstandene, aber abgestorbene und dadurch dem Organismus gleichsam fremdgewordene, Gebilde, und zwar nicht flüssige, sondern feste Körper.

Wie werden nun körperfremde, feste Substanzen resorbirt? Dies geschieht, wie wir wissen, durch die Thätigkeit der weissen

<sup>1)</sup> Der Kliniker vermeidet bekanntlich, bei Phthisis pulmonum mit Neigung zu Hämoptoë Jodnatrium, bezw. Jodkalium anzuwenden, weil in Folge des Jodkalium-Gebrauchs vermehrte Neigung zu Lungenblutungen beobachtet worden ist. Auch diese Erscheinung ist wohl nur auf einen schädlichen Einfluss des Jodsalzes auf die Gefässwand zurückzuführen.

Blutkörperchen, dieser „Polizeiorgane des Organismus“, die alles von aussen eingedrungene oder durch Zerfall im Körperinnern entstandene feste Material Partikel für Partikel in sich aufnehmen, mit sich fortschleppen, und an bestimmten Orten deponiren, wo es dann unter der Einwirkung lebender Zellen endgültige Zerstörung erfährt, oder, wenn unzerstörbar, von Bindegewebe umgeben wird. Auf diese Weise wird in's Gefässsystem injicirter Zinnober aus dem Blute entfernt, wird zerstörte Gehirns substanz (durch die sogenannten Körnchenkugeln) weggeschafft, wird Knochen resorbirt (durch die Osteoklasten), werden sogar ganze, für den Organismus überflüssig gewordene Körpertheile (z. B. der Schwanz der Kaulquappe) aufgezehrt.

Nach dem Vorausgesagten kann man wohl annehmen, dass Exsudatmasse, Gummigeschwülste u. Aehnl. durch die Thätigkeit der weissen Blutkörperchen resorbirt werden. Hat nun Jodkali einen befördernden Einfluss auf die Resorption —, und nach den tausendfältigen Beobachtungen der Praktiker steht ein solcher Einfluss fest —, so drängt sich als logischer Schluss die Vermuthung auf, dass zwischen Jodkali und Leukocyten-Thätigkeit eine Beziehung bestehe; und zwar liegt es am nächsten, anzunehmen: die Leukocyten werden durch die Einwirkung des Jodnatriums zu gesteigerter Leistungsfähigkeit angeregt, sie eilen in grösserer Zahl an die Arbeitsstätte und vollenden die ihnen obliegende Arbeit in kürzerer Zeit.

Diese Hypothese dürfte eine befriedigende Erklärung für die resorptionsbefördernde Wirkung des Jodnatriums bieten. Wie können wir dieselbe experimentell auf ihre Richtigkeit prüfen?

Eine directe Methode, die Arbeitsleistung der Leukocyten zu messen, besitzen wir nicht. Wir müssen daher auf indirecte Weise einen Anhalt zur Lösung der Frage zu gewinnen versuchen.

Von einem Mittel, das eine specifisch anregende Wirkung auf weisse Blutkörperchen besitzen soll, wird man — wenn auch nicht mit zwingender Gewissheit — so doch mit ziemlicher Wahrscheinlichkeit annehmen können, dass es die Zahl der Leukocyten vermehrt. Es wurden daher Zählungen der weissen Blutkörperchen am Kaninchen angestellt. Benutzt wurde der Thoma-Zeiss'sche Apparat; das Blut wurde

auf 10 Theile  $\frac{1}{2}$  pCt. Essigsäure verdünnt; es wurden stets 400 Quadrate (also das ganze Theilungsfeld) abgezählt, für jede Bestimmung vier Versuchsproben gezählt, und das arithmetische Mittel daraus genommen.

1. Versuch. Kräftiges Kaninchen von 3050 g Körpergewicht; die Leukocyten-Zahl an vier aufeinander folgenden Tagen; 29. November, 30. Dezember, 31. Januar, 1. Februar Vormittag 9 h' bestimmt, = 9200, 9400, 9000, 9700, im Durchschnitt 9330 weisse Blutkörperchen in 1 cbmm Blut.

1. Febr. um 9 h' Vormittag und 6 h' Nachmittag werden je 5 cbm 5pCt. Jodnatriumlösung (im Ganzen = 0,5 g Jodnatrium) subcutan injicirt.

2. Febr. Vormittags 9 h' Leukocyten-Zahl 11800 in 1 cbmm Blut.

2. Febr. Vormittags 9 h' und Nachmittags 6 h' Injection je 5 ccm 5pCt. Jodnatriumlösung.

3. Febr. Vormittags 9 h' Leukocyten-Zahl 11400 in 1 cbmm Blut.

3. Febr. Vormittags 9 h' und Nachmittags 6 h' Injection von je 5 ccm 5pCt. Jodnatriumlösung.

4. Febr. Vormittags 9 h' Leukocyten-Zahl 11200 in 1 cbmm Blut.

4. Febr. Vormittags 9 h' und Nachmittags 6 h' Injection von je 10 ccm 10pCt. Jodnatriumlösung zusammen 2,0 g Jodnatrium.

5. Febr. Vormittags 9 h' Leukocyten-Zahl 10200 in 1 cbmm Blut.

5. Febr. Vormittags 9 h' und Nachmittags 6 h' Injection von je 10 ccm 10pCt. Lös.

6. Febr. Vormittags 9 h' Leukocyten-Zahl 9400 in 1 cbmm Blut.

6. Febr. Vormittags 9 h' und Nachmittags 6 h' Injection von je 10 ccm 10pCt. Lös.

7. Febr. Vormittags 9 h' Leukocyten-Zahl 9200; Körpergewicht des Thier 2850 g.

2. Versuch. Kaninchen von 2550 g; Leukocyten-Zahl im Durchschnitt von 4 Tagen = 10773 in 1 cbmm Blut.

1. Febr. Vorm. 9 h' u. Nachm. 6 h' Injection von je 0,25 Jodnatrium.

2. Febr. Leukocyten-Zahl 12800 in 1 cbmm Blut.

2. Febr. Vorm. 9 h' u. Nachm. 6 h' Injection von je 0,25 Jodnatrium.

3. Febr. Leukocyten-Zahl 12400 in 1 cbmm Blut.

3. Febr. Vorm. 9 h' u. Nachm. 6 h' Injection von je 0,25 Jodnatrium.

4. Febr. Leukocyten-Zahl 12000 in 1 cbmm Blut.

4. Febr. Vorm. 9 h' u. Nachm. 6 h' Injection von je 1,0 Jodnatrium.

5. Febr. Leukocyten-Zahl 12200 in 1 cbmm Blut.

5. Febr. Vorm. 9 h' u. Nachm. 6 h' Injection von je 1,0 Jodnatrium.

6. Febr. Leukocyten-Zahl 11100 in 1 cbmm Blut.

6. Febr. Vorm. 9 h' u. Nachm. 6 h' Injection von je 1,0 Jodnatrium.

7. Febr. Leukocyten-Zahl 10200 in 1 cbmm Blut; Körpergewicht 2050 g.

Als Resultat dieser Versuche ergibt sich auf Jodnatrium-injection Vermehrung der weissen Blutkörperchen. Dieselbe ist

nicht sehr beträchtlich, nicht zu vergleichen mit dem Effekt der bekannten Lymphagoga, z. B. von Bakterienproteiden, die eine Vermehrung um 50 pCt. und darüber bedingen. Die Vermehrung erreicht binnen 24 Stunden ihr Maximum, dann nimmt sie allmählich, trotz Verabreichung der gleichen Dosen, ab. Nach 3 bis 4 Tagen kehrt die Leukocyten-Zahl zur Norm zurück, sogar wenn die Dosen beträchtlich gesteigert werden. Dieses Verschwinden der Hyperleukocytose, trotz weiter erfolgender Injection, wird auch bei anderen, kräftiger wirkenden Lymphagogis beobachtet.

Es fragt sich nun: ist die, zwar nicht bedeutende, aber constante Leukocyten-Vermehrung für Jodnatrium charakteristisch? oder findet sie sich etwa auch bei Chlornatrium?

3. Versuch. Kaninchen von 3800 g; Leukocyten-Zahl im Durchschnitt von 4 Tagen 10800 in 1 cbmm Blut.

1. Febr. Vorm. 9 h' und Nachm. 6 h' Injection von je 0,25 g Chlornatrium.
2. Febr. Vorm. 9 h' Leukocyten-Zahl 12800 in 1 cbmm Blut.
2. Febr. Vorm. 9 h' und Nachm. 6 h' Injection von je 0,25 g Chlornatrium.
3. Febr. Vorm. 9 h' Leukocyten-Zahl 12800 in 1 cbmm Blut.
3. Febr. Vorm. 9 h' und Nachm. 6 h' Injection von je 0,25 g Chlornatrium.
4. Febr. Vorm. 9 h' Leukocyten-Zahl 12000 in 1 cbmm Blut.
4. Febr. Vorm. 9 h' und Nachm. 6 h' Injection von je 1 g Chlornatrium.
5. Febr. Vorm. 9 h' Leukocyten-Zahl 11800 in 1 cbmm Blut.
5. Febr. Vorm. 9 h' und Nachm. 6 h' Injection von je 1 g Chlornatrium.
6. Febr. Vorm. 9 h' Leukocyten-Zahl 11200 in 1 cbmm Blut.
6. Febr. Vorm. 9 h' und Nachm. 6 h' Injection von je 1 g Chlornatrium.
7. Febr. Vorm. 9 h' Leukocyten-Zahl 11000 in 1 cbmm Blut; Körpergewicht 3750 g.

Die Leukocyten-Vermehrung findet also auch bei Beibringung von Chlornatrium statt, ist mithin eine „Salzwirkung“, und nicht als für Jodnatrium spezifisch in Anspruch zu nehmen.

Auf welchem anderen Wege könnten wir vielleicht einen Anhalt für eine erregende Wirkung des Jodnatriums auf die weissen Blutkörperchen gewinnen? — Wir kennen eine grosse Anzahl chemischer Substanzen, die auf die Leukocyten in der Weise „anregend“ wirken, dass sie dieselben in grosser Zahl an sich heranlocken: die sogenannten chemotaktischen Substanzen. Diese Art der Reizwirkung ist nun zwar sicher nicht identisch mit der von uns supponirten Jodnatrium-Wirkung, vermöge welcher die weissen Blutkörperchen zu gesteigerter Arbeitsleistung be-



züglich ihrer resorbirenden Thätigkeit angespornt werden sollen. Immerhin erschien es wünschenswerth, das Jodnatrium auf etwaige chemotaktische Wirksamkeit zu prüfen.

Es wurden in der bekannten Weise feine Glasröhrchen, mit capillaren Oeffnungen und spindelartig erweiterter Mitte in einer kochenden Lösung von Jodnatrium (durch das Kochen wurde gleichzeitig Sterilisation erreicht) gefüllt und dann unter aseptischen Cautelen unter die Rückenhaul von Kaninchen eingeführt. Zum Vergleich wurden demselben Thiere gleichzeitig Röhrchen mit äquimolecularer Kochsalzlösung beigebracht.

1. Versuchsreihe. Bei drei Kaninchen werden durch einen kleinen Schnitt in der Rückenhaul drei Glascapillaren mit einer 0,9 pCt. Chlornatriumlösung nach links unter die Rückenhaul geschoben und durch Verschieben von aussen in dem areolären Bindegewebe an der linken Seitenwand des Thieres vertheilt; in derselben Weise werden je 3 Capillaren mit einer 2,3 pCt. (d. i. der einer 0,9 pCt. Kochsalzlösung isotonischen) Jodnatriumlösung von der gleichen Hautwunde aus auf der rechten Körperseite im subcutanen Bindegewebe vertheilt. — Nach 48 Stunden werden die Röhrchen herausgenommen. Sie zeigen sich fast vollständig nur mit klarer durchsichtiger Lösung gefüllt; nur an den Enden ist eine kleine Trübung vorhanden. Diese Trübung ist verursacht durch eingewanderte Leukocyten. Sie erstreckt sich bei den Chlornatrium- wie den Jodnatriumröhrchen nur  $1\frac{1}{2}$  bis 2 mm in die Capillaren hinein; ein deutlicher Unterschied in der Ausdehnung der getrübbten Schicht ist mit Sicherheit nicht zu constatiren; jedoch scheint der Leukocytenpropf in den Jodnatriumröhrchen ein dichter zu sein.

2. Versuchsreihe. Zwei Kaninchen werden in der gleichen Weise, wie oben geschildert, links je 3 Capillaren mit einer 5 pCt. Chlornatriumlösung, rechts mit einer 15 pCt. Jodnatriumlösung eingeführt, und nach 48 Stunden die Röhrchen herausgenommen. Es war wiederum nur eine geringe Trübung an den Enden zu erkennen; dieselbe erstreckte sich nicht weiter als bei den mit den isotonischen Lösungen gefüllten Röhrchen; ein bedeutender Unterschied zwischen Chlornatrium- und Jodnatrium-Röhrchen war nicht zu constatiren.

Es wurden nun Versuche in der Weise angestellt, dass Kaninchen Röhrchen, mit einer Substanz gefüllt, von welcher kräftige chemotactische Wirkung bereits bekannt ist, beigebracht, und einer Reihe von Thieren gleichzeitig subcutan Jodnatrium, anderen, zur Controle, die gleiche Menge Kochsalz beigebracht wurde.

3. Versuchsreihe. Sechs Kaninchen wurden je vier Glascapillaren mit sterilisirter und filtrirter Pyocyaneus-Cultur, deren chemotaktische Wirkung bereits erprobt war, unter die Rückenhaul gebracht. Zwei von diesen Thieren erhielten nichts, zweien wurde im Verlauf von zwei Tagen viermal je 5 ccm

einer 5 pCt. Kochsalzlösung, zweien viermal 5 ccm einer 5 pCt. Jodnatriumlösung subcutan (unter die Bauchhaut) injicirt. Nach 48 Stunden wurden die Röhrchen herausgenommen. Sie waren in dem mittleren Theil von der klaren gelben Culturflüssigkeit erfüllt; von den Enden her erstreckte sich eine allmählich an Dichte abnehmende Trübung 3—3½ mm in die Röhrchen hinein. Ein auffallender, durch Messung nachweisbarer Unterschied ist zwischen den drei Reihen von Capillaren bezüglich der Trübung nicht zu constatiren. Allerdings erscheint die Trübung wiederum an den von den Jodnatrium-Thieren stammenden Röhrchen stärker, am schwächsten an den weder mit ClNa noch mit JNa behandelten Thieren.

Nach diesen Versuchen ist das Jodnatrium nicht als chemotaktisch wirkender Körper zu bezeichnen. Die Frage, ob Jodnatrium das Hinwandern von Leukocyten zu chemotaktischen Substanzen fördert, konnte mit der benutzten Versuchsanordnung nicht sicher entschieden werden.

Ein Mittel, das die Resorption befördert und von dem wir voraussetzen, dass es dies durch Beeinflussung der Leukocyten thut, könnte vielleicht — es ist dies wenigstens nicht unwahrscheinlich — eine vermehrte Lymphströmung bewirken. Es wurden daher Versuche über die Wirkung des Jodnatriums auf die Menge der aus dem Ductus thoracicus strömenden Lymphe angestellt. Zu den ersten Versuchen dienten Kaninchen, die ich aber weniger geeignet fand, da einmal die an und für sich schwierige Operation durch die Dünnwandigkeit des Truncus lymphaticus und das häufige Vorkommen von Nebenmündungen noch erschwert ist, andererseits die pro Minute gelieferte Lymphmenge eine äusserst geringe ist. Es wurde daher bald zu Versuchen an Hunden übergegangen. Selbstverständlich mussten auch hier Controlversuche mit Chlornatrium gemacht werden, um zu constatiren, ob es sich um eine spezifische Wirkung des Jodnatriums oder um eine allgemeine Salzwirkung handle.

1. Versuch. Kaninchen von 3200 g, nicht narcotisirt. Eine Canüle, in den Ductus thoracicus eingebunden, liefert

in der Zeit von 11 <sup>10</sup> bis 11 <sup>20</sup>	6 Tropfen Lymphe	} zusamm. 1,2 ccm Lymphe.
- 11 <sup>20</sup> - 11 <sup>30</sup>	8 - -	
- 11 <sup>30</sup> - 11 <sup>40</sup>	6 - -	

11<sup>40</sup> Injection von 10 ccm einer 10 pCt. Jodnatriumlösung in die Vena jugularis externa.

Lymphe von 11 <sup>40</sup> bis 11 <sup>50</sup>	16 Tropfen Lymphe	} zusamm. 2,3 ccm Lymphe.
- 11 <sup>50</sup> - 12 h' 20	- -	
- 12 h' - 12 <sup>10</sup>	10 - -	

Lymphmenge von 12<sup>10</sup> bis 12<sup>40</sup> 1,5 ccm Lymphe.

12<sup>40</sup> Injection von 10 ccm einer 10 pCt. Chlornatriumlösung in die Vena jugularis externa.

Lymphmenge von 12 <sup>40</sup> bis 12 <sup>50</sup>	20 Tropfen Lymphe	} zusamm. 2,3 ccm Lymphe.
- - 12 <sup>50</sup> - 1h' 16	- - -	
- - 1h' - 1 <sup>10</sup> 8	- - -	

Lymphmenge von 1<sup>10</sup> bis 1<sup>40</sup> 0,6 ccm Lymphe.

Versuch abgebrochen.

2. Versuch. Kaninchen von 2850 g, morphinisirt; Canüle in den Ductus thoracicus.

Lymphmenge von 11<sup>30</sup> bis 11<sup>40</sup> = 3 Tropfen.

- - 11<sup>40</sup> - 11<sup>50</sup> = 4 -

- - 11<sup>50</sup> - 12h' = 4 -

12 h' Injection von 10 ccm einer 0,6 pCt. Chlornatriumlösung in die Vena jugularis externa.

Lymphmenge von 12h' bis 12<sup>10</sup> = 6 Tropfen.

- - 12<sup>10</sup> - 12<sup>20</sup> = 6 -

- - 12<sup>20</sup> - 12<sup>30</sup> = 4 -

12<sup>30</sup> Injection von 10 ccm einer 1,5 pCt. Jodnatriumlösung (isotonisch der 0,6 pCt. NaClLösung).

Lymphmenge von 12<sup>30</sup> bis 12<sup>40</sup> = 12 Tropfen.

- - 12<sup>40</sup> - 12<sup>50</sup> = 8 -

- - 12<sup>50</sup> - 1h' = 7 -

1 h' Injection von 5 ccm einer 10 pCt. Chlornatriumlösung.

Lymphmenge von 1h' bis 1<sup>10</sup> = 20 Tropfen.

- - 1<sup>10</sup> - 1<sup>20</sup> = 18 -

- - 1<sup>20</sup> - 1<sup>30</sup> = 12 -

1<sup>30</sup> Injection von 5 ccm einer 25 pCt. Jodnatriumlösung (isotonisch der 10 pCt. NaClLösung).

Lymphmenge von 1<sup>30</sup> bis 1<sup>40</sup> = 22 Tropfen.

- - 1<sup>40</sup> - 1<sup>50</sup> = 20 -

- - 1<sup>50</sup> - 2h' = 10 -

2 h' Injection von 5 ccm einer 10 pCt. Chlornatriumlösung.

Lymphmenge von 2h' bis 2<sup>10</sup> = 16 Tropfen.

- - 2<sup>10</sup> - 2<sup>20</sup> = 8 -

- - 2<sup>20</sup> - 2<sup>30</sup> = 4 -

Versuch abgebrochen.

3. Versuch. Hund von 5200 g, morphinisirt und curarisirt, Canüle in den Ductus thoracicus.

Lymphmenge von 12 <sup>20</sup> bis 12 <sup>30</sup>	= 26 Tropfen	} zusammen = 4 ccm Lymphe.
- - 12 <sup>30</sup> - 12 <sup>40</sup>	= 28 -	
- - 12 <sup>40</sup> - 12 <sup>50</sup>	= 24 -	

12<sup>50</sup> Injection von 10 ccm einer 10 pCt. Jodnatriumlösung in die Vena jugularis externa.

Lymphmenge von  $12^{50}$  bis  $1h'$  = 56 Tropfen  
 - -  $1h'$  -  $1^{10}$  = 39 -  
 - -  $1^{10}$  -  $1^{20}$  = 28 - } zusammen = 6 ccm Lymphe.

Lymphmenge von  $1^{20}$  bis  $1^{50}$  = 3,6 ccm Lymphe.

2 h' Injection von 10 ccm einer 10 pCt. Chlornatriumlösung in die Vena jugularis externa.

Lymphmenge von  $2h'$  bis  $2^{10}$  = 40 Tropfen  
 - -  $2^{10}$  -  $2^{20}$  = 44 -  
 - -  $2^{20}$  -  $2^{30}$  = 36 - } zusammen = 6,2 ccm Lymphe.

Lymphmenge von  $2^{30}$  bis  $3h'$  = 3,2 ccm Lymphe.

3 h' Injection von 10 ccm einer 10 pCt. Chlornatriumlösung in die Vena jugularis externa.

Lymphmenge von  $3h'$  bis  $3^{10}$  = 36 Tropfen  
 - -  $3^{10}$  -  $3^{20}$  = 32 -  
 - -  $3^{20}$  -  $3^{40}$  = 24 - } zusammen = 4,5 ccm Lymphe.

$3^{40}$  Injection von 10 ccm einer 10 pCt. Jodnatriumlösung in die Vena jugularis externa.

Lymphmenge von  $3^{40}$  bis  $3^{50}$  = 28 Tropfen  
 - -  $3^{50}$  -  $4h'$  = 26 -  
 - -  $4h'$  -  $4^{10}$  = 21 - } zusammen 3,6 ccm Lymphe.

Versuch abgebrochen.

4. Versuch. Hund von 4250 g, curarisirt; Canüle in den Ductus thoracicus

Lymphmenge von  $11h'$  bis  $11^{10}$  = 13 Tropfen.

- -  $11^{10}$  -  $11^{20}$  = 15 -

- -  $11^{20}$  -  $11^{30}$  = 13 -

$11^{40}$  Injection von 10 ccm einer 25 pCt. Jodnatriumlösung in die Vena jugularis externa.

Lymphmenge von  $11^{50}$  bis  $12h'$  = 28 Tropfen.

- -  $12h'$  -  $12^{10}$  = 26 -

- -  $12^{10}$  -  $12^{20}$  = 21 -

$12^{40}$  Injection von 10 ccm einer 10 pCt. Chlornatriumlösung.

Lymphmenge von  $12^{40}$  bis  $12^{50}$  = 28 Tropfen.

- -  $12^{50}$  -  $1h'$  = 25 -

- -  $1h'$  -  $1^{10}$  = 21 -

$1^{30}$  Injection von 10 ccm einer 10 pCt. Chlornatriumlösung.

Lymphmenge von  $1^{30}$  bis  $1^{40}$  = 22 Tropfen.

- -  $1^{40}$  -  $1^{50}$  = 20 -

- -  $1^{50}$  -  $2h'$  = 18 -

$2^{20}$  Injection von 10 ccm einer 25 pCt. Jodnatriumlösung.

Lymphmenge von  $2^{20}$  bis  $2^{30}$  = 20 Tropfen.

- -  $2^{30}$  -  $2^{40}$  = 18 -

- -  $2^{40}$  -  $2^{50}$  = 13 -

Versuch abgebrochen.

Das Ergebniss der vorstehenden Untersuchungen ist, dass

Jodnatrium die Lymphmenge bedeutend zu steigern vermag, dass aber auch Chlornatrium dies thut. Ein deutlicher Unterschied zu Gunsten des Jodnatrium, der erlaubte, demselben eine besonders anregende Wirkung auf die Lymphbildung zuzuschreiben, findet nicht statt. Bei Beurtheilung der Resultate ist zu berücksichtigen, dass — wie orientirende Versuche ergaben — die Menge der aus dem Ductus thoracicus strömenden Lymphe mit der Dauer des Versuches beständig abnimmt, und dass von zwei auf einander folgenden gleichartigen Einspritzungen die zweite stets geringeren Effekt hat. — Vergleicht man die Wirkungen der 10 pCt. Lösungen von beiden Salzen, so erscheint der Effekt der Kochsalzinjection bedeutender und nachhaltiger, als der der Jodnatriumlösung. Prüft man dagegen aequimoleculare Lösungen, z. B. 25 pCt. Jodnatrium neben 10 pCt. Chlornatriumlösung, so wirken beide ungefähr gleich<sup>1)</sup>. Dies beweist, dass es sich bei dem Einfluss von Chlornatrium, wie bei dem von Jodnatrium auf die Lymphbildung um reine Salzwirkung handelt und eine spezifische Wirkung des Jodnatriums auf Leukocyten auf diesem Wege sich nicht darthun lässt.

Es haben sonach keine der durchgeführten Versuchsreihen, weder die Versuche über Vermehrung der weissen Blutkörperchen, noch die Prüfung auf chemotactische Wirkung, noch die Experimente über Einfluss auf Lymphbildung, zu einer positiven Beantwortung der Frage nach einer specifischen anregenden Wirkung des Jodnatriums auf die Leukocyten geführt, — wenn sich auch nirgends ein Beweis für die Unrichtigkeit der von uns aufgestellten Hypothese ergeben hat. Ich versuchte schliesslich, die Arbeitsleistung der Leukocyten direct zu bestimmen, indem ich ihnen — durch Einspritzung feinstzerriebenen Zinnobers in die Bauchhöhle — festes unlösliches, feinvertheiltes Material zu resorbiren gab.

Bei vier Kaninchen wurde von einer möglichst fein verriebenen Emulsion von Zinnober in 0,6 pCt. Kochsalzlösung je 1 ccm in die Peritonealhöhle injicirt. Zwei von diesen Thieren erhielten 4mal am Tage je 0,25 g Chlornatrium, zwei andere 4mal je 0,25 g Jodnatrium subcutan. Es sollte nunmehr von zwei zu zwei Stunden die Anzahl der Leukocyten bestimmt werden, die, nachdem sie sich an der Resorptionsstätte mit Zinnober-Partikelchen beladen,

<sup>1)</sup> Zu ganz denselben Resultaten ist Heidenhain gelangt: Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung. Pflüger's Archiv. Bd. 49.

im Blute kreisten. Es waren aber nach 2, 4, 6 Stunden derartige weisse Blutkörperchen so wenig zahlreich und so zerstreut in den Blutproben vorhanden, dass öfters in mehreren Präparaten (Verdünnung 1 : 10) kein einziges zu constatiren war, so dass eine zahlenmässige Feststellung derselben illusorisch wurde. Ich beschränkte mich daher darauf, die Thiere nach 24 Stunden zu tödten und Leber und Milz, als die Ablagerungsstätten von körperfremden, durch die weissen Blutkörperchen hingeschafften Substanzen an möglichst zahlreichen Stellen mit dem Gefriermikrotom zu zerlegen und die Menge der eingelagerten Zinnober-Körnchen zu schätzen.

Derselbe Versuch wurde zweimal an je 2 Paaren von Kaninchen, ferner an Meerschweinchen, Mäusen, Fröschen wiederholt. Das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung war, dass in dem interstitiellen Gewebe der Leber, in der Milz, in der Niere reichlich Zinnober-Körnchen eingelagert waren, die sich, namentlich bei auffallendem Licht, scharf von dem umgebenden Gewebe abhoben. Die Einlagerung von Zinnober war bei den verschiedenen Thieren verschieden, jedoch war im Allgemeinen die Vertheilung bei den mit Jodnatrium behandelten Thieren gegenüber den Controlthieren, eine dichtere. — Es muss zugegeben werden, dass die Versuche nicht allen Anforderungen an Exactheit entsprechen. Erstens ist es nicht möglich, die Zahl der Zinnober-Partikelchen im com gleich zu machen; — zweitens kommt es offenbar sehr darauf an, ob die injicirten Zinnober-Mengen sich in der Bauchhöhle gleichmässig vertheilen und so der Resorptionsthätigkeit der Leukocyten eine grosse Angriffsfläche bieten, oder ob sie sich in einen Klumpen zusammenhäufen, — schliesslich mögen individuelle Verhältnisse, Unterschiede im anatomischen Bau, in der Strömungsgeschwindigkeit u. s. w., das Endergebnis beeinflussen. Immerhin lässt die Constanz des Ausfalls der Versuche wenigstens eine gewisse Wahrscheinlichkeit für die positive Beantwortung der Frage in Anspruch nehmen.

Ueberblicken wir die Resultate unserer Experimente, so müssen wir zugestehen, dass wir einen absolut sicheren und einwandfreien Beweis für die Richtigkeit unserer Hypothese bis jetzt nicht gefunden haben. Wir haben zwar Vermehrung der weissen Blutkörperchen und Steigerung der Lymphbildung durch Jodnatrium constatirt, jedoch haben wir diese Wirkungen nicht als spezifische Eigenschaften des Jodnatrium, sondern als allge-

meine Salzwirkungen nachweisen können. Immerhin hat sich kein einziges unserer Hypothese direct widersprechendes Moment ergeben, ja die letzte Reihe von Experimenten hat positive, wenn auch nicht absolut einwandfreie Resultate gezeitigt. Halten wir dies zusammen damit, dass aus den Eingangs gemachten Auseinandersetzungen als logische Schlussfolgerung förmlich zwingend eine Beziehung zwischen Jodnatrium und weissen Blutkörperchen sich ergibt, so erscheint es uns sehr wahrscheinlich, dass diese Beziehung in einer die Leukocyten-Thätigkeit anregenden Wirkung zu suchen ist.

Unsere Hypothese lässt sich sehr gut in Uebereinstimmung bringen mit der Binz'schen Theorie der Jodnatrium-Wirkung. Nach dieser findet unter dem Einfluss lebenden Protoplasmas beständig Abspaltung von Jod aus Jodnatrium statt. Wir acceptiren diese Anschauung. Die Abspaltung von Jod im Organismus wird nun entschieden dort am stärksten sein, wo die lebhaftesten Stoffwechsel-Vorgänge in der Zelle vor sich gehen. Das ist aber zweifellos in den Leukocyten der Fall, die zu ihrer Bewegung und ihrer Transport-Arbeit sicher sehr bedeutende chemische Umsetzungen bedürfen. Es dürfte also die Abspaltung von Jod hauptsächlich in den weissen Blutkörperchen stattfinden. Die Entstehung minimalster Jodmengen wird aber als Reiz auf die Leukocyten wirken. Dass Joddämpfe die Auswanderung von Leukocyten aus den Gefässen des entzündeten Mesenteriums hemmen, wie Binz gezeigt hat, widerspricht dieser Anschauung nicht: es ist ganz natürlich, dass concentrirte Joddämpfe lebende Zellen tödten. Ganz anders verhält sich das, Atom-weise sich bildende Jod: dies kann sehr wohl als Reiz wirken, der die Lebensenergie der Leukocyten vermehrt und dieselben zu gesteigerter Thätigkeit anregt.