

**XXI.**

**Ueber die Durchgängigkeit der unversehrten  
Haut des Warmblüters.**

Von

Dr. G. Vogel.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Bonn.)

Ein Fall von Vergiftung durch Arsenik, angeblich von der gesunden Haut aus, gab uns Veranlassung, die Frage nach der Durchgängigkeit der gesunden Haut des Warmblüters für Arsenik an Thieren und Menschen zu prüfen<sup>1)</sup>. Die Versuche fielen so aus, dass ich sagen konnte: „Arsenik in wässriger Lösung geht, unter gewöhnlichen Verhältnissen, in bemerkbarer Menge durch die gesunde Haut des Warmblüters nicht hindurch.“

Beim Durchsuchen der Literatur fanden wir, dass der Chemiker J. S. Stas<sup>2)</sup> in Brüssel ähnliche Versuche bereits an sich angestellt hatte. Nachdem er die ganze Haut mit einer lauwarmen Lösung von Natriumbicarbonat in Regenwasser abgewaschen, badete er sich in einer Lösung von 1:10 000 arsenigsaurerem Natron  $1\frac{1}{2}$ — $1\frac{3}{4}$  Stunden lang, und wiederholte das an den beiden folgenden Tagen. Im Bade war die Oeffnung der Harnröhre gut geschützt. Nach diesen drei Arsenikbädern entstand kein Uebelbefinden, (wenigstens erwähnt er es mit keiner Silbe) und der gesammelte Harn enthielt keine Spur von Arsen.

Nehmen wir das Wasser eines Vollbades an zu 200 l, so hatte er 20 g arsenigsaurer Natrium darin aufgelöst. Der Erfolg stimmt mit dem überein, was auch wir gesehen haben.

Es ergab sich weiter, dass über die Frage der Durchgängigkeit der gesunden Haut von aussen nach innen eine sehr grosse

<sup>1)</sup> Archives internationales de pharmacodynamie. Gent. 1898. V. 217. Ist die unversehrte Haut durchgängig für Arsenik? (Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Bonn.)

<sup>2)</sup> J. S. Stas, Bull. Acad. roy. de méd. de Belg. 1886. 3 S. XX. 89.

Zahl von experimentellen Abhandlungen vorliegt. In der Arbeit von R. Fleischer<sup>1)</sup> sind deren 159 angeführt, vom Jahre 1783—1876, ein grosser Theil allerdings nach Referaten, und in dem ausgezeichneten medicinischen Lexikon von John Billings<sup>2)</sup> 115 nach den Originalen.

Vergleicht man die Ergebnisse einer grösseren Zahl dieser Abhandlungen, so sieht man unschwer, dass sie mit einander nicht übereinstimmen, und dass sie trotz ihrer langen Reihe wesentliche Lücken enthalten. Unna sagt in seiner neuesten Schrift (Allgemeine Therapie der Hautkrankheiten, Lehrb. von A. Eulenburg und Samuel, 1899. S. 777): „Die Resorptionslehre (der Haut), wie wir Dermatotherapeuten sie brauchen, ist erst von Grund aus noch zu schaffen.“ Das alles dürfte es rechtfertigen, dass ich es unternahm, die ersten Untersuchungen weiterzuführen. Von der Literatur nahm ich nur Rücksicht auf 37 Abhandlungen, die mir sämmtlich im Original vorlagen.

Aus dem laufenden Jahrzehnt nenne ich folgende Abhandlungen:

A. Peters<sup>3)</sup> untersuchte die Resorption von Jodkalium in Salbenform. Auf Grund von Versuchsanordnungen, die jeden Zweifel ausschliessen, kam er zu folgendem Schlusse:

„Bei äusserlicher Application von Jodkalium in Salbenform auf die Haut, mag man nun Fett, Vaseline oder Lanolin benutzen, wird eine, wenn auch geringe Menge Jod dem Kreislaufe einverleibt. Diese Jodmenge entzieht sich meistens dem Nachweise im unverändert gebliebenen Harn. Zum Nachweise ist das umständlichere Verfahren der Veraschung und als bestes und zuverlässigstes Reagens Schwefelkohlenstoff erforderlich.“

H. Paschkis und F. Obermayer<sup>4)</sup> wählten das Lithiumcarbonat und Lithiumchlorid, von denen jenes in Salbenform, dieses in wässriger Lösung auf die mit Seife gründlich abgewaschene Rückenhaut des Hundes, jedesmal  $\frac{1}{2}$  Stunde, eingerieben wurde. Das Einathmen verdunsteter Theile wurde durch eine eigene Versuchs-Anordnung verhindert. Der Harn des Thieres

<sup>1)</sup> R. Fleischer, Untersuchungen über das Resorptionsvermögen der Haut. Erlangen 1877.

<sup>2)</sup> 1892, unter Skin.

<sup>3)</sup> Centralbl. f. klin. Med. 1890. S. 937. (Aus dem pharmakolog. Inst. zu Bonn.)

<sup>4)</sup> Centralbl. f. klin. Med. 1891, S. 65.

wurde mit dem Katheter entnommen, und in ihm das Lithion spektroskopisch gesucht. Ihr Resultat formuliren die Verfasser so:

„Aus diesen Versuchen glauben wir schliessen zu dürfen, dass Salze der Alkalimetalle als solche unabhängig von der Applikationsweise, und anscheinend auch unabhängig von der Natur der Säuren, von der Haut aus resorbirt werden. Die Menge derselben ist, wenigstens was das Lithium angeht, eine äusserst geringe.“

R. Winternitz<sup>1)</sup>) arbeitete an Thieren mit Strychnin und Atropin, und kam zu folgendem Resultat:

Die von den Autoren bezüglich Chloroform-, Aether- und Alkohollösungen gemachten Angaben an der Kaninchenhaut finden wir bestätigt, dagegen konnten wir an der menschlichen eine Aufnahme bloss aus der ätherischen darthun, die aber quantitativ von der an der Kaninchenhaut gefundenen sehr verschieden und mit Rücksicht auf die Dauer und Ausdehnung der Applikation als sehr klein anzusehen ist. Für chloroformige Lösungen ist, mit Hinblick auf die positiven Versuche an der Kaninchenhaut, eine Resorption von der Haut des Menschen sehr wahrscheinlich.“

Margherita Traube-Mengarini<sup>2)</sup>) untersuchte das Eindringen von alkoholischer Carminlösung, Ferrocyanium, Jodtinctur und wässriger Lösung von Jodkalium durch die unversehrte Haut des Menschen und des Hundes. Das Durchgehen fand sie erwiesen für die Jodtinctur und das Jodjodkalium. Der Nachweis wurde mikroskopisch geführt und ist in hübschen Abbildungen dargelegt.

G. Linossier und M. Lannois<sup>3)</sup>) prüften die Hautoaufsaugung für Jod, Jodoform und Jodaethyl.

Nach den von den Verfassern angestellten Versuchen findet nach Aufpinselung von Jodtinctur auf die Haut eine Absorption von Jod statt, und zwar in äusserst geringer Menge, wenn die bepinselte Stelle unbedeckt gelassen, in erheblicherer, wenn sie luftdicht abgeschlossen ist. Die durch die Jodtinctur hervorgerufene Veränderung der Epidermis scheint, falls sie nicht bis zur Zerstörung der Hornschicht geht, die Absorption eher zu erschweren, als zu befördern. Selbst unter den günstigsten Umständen aber ist die Aufnahme von Jod auf diesem Wege eine zu unregelmässige, als dass man dasselbe zu einer Allgemeinbehandlung benutzen könnte. Dagegen kann zu diesem Zwecke allenfalls das Jodäthyl verwendet werden,

<sup>1)</sup> Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. 1891. XXVII. p. 405.

<sup>2)</sup> Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abtheil. Suppl. 1892. S. 1.

<sup>3)</sup> Bullet. génér. de Thérapeut. 1897. No. 9. Ref. Centralbl. f. med. Wiss. 1897. S. 654.

das, wie auch das Jodoform, in ziemlich bedeutender Menge von der gesunden Haut aufgenommen wird.

C. Brock<sup>1)</sup>) machte Versuche an Thieren und am Menschen, und erhielt folgende Resultate:

1. Lösliche, nicht flüchtige Substanzen können von der Haut aus durch die kataphorische Wirkung des galvanischen Stromes zur Resorption gebracht werden.

2. Von flüchtigen Substanzen vermögen sicher einzelne die normale Haut zu durchdringen.

3. Für alle anderen chemischen Körper kann die Haut nur nach Veränderung ihrer Structur als Eingangspforte in den Organismus dienen.<sup>“</sup>

G. Vogel, wie eingangs citirt, von 1898.

Eigene Versuche.

#### I. Cyankalium in Wasser.

Ein Kaninchen von 750 g Gewicht wird rücklings auf dem Halter befestigt, und das eine Ohr des Thieres 5 1/2 cm tief in eine 1 procentige Lösung von reinem Cyankalium eingetaucht. Dieses Salz wurde zuerst geprüft, weil es handlich und leicht löslich ist, und weil schon die Kohlensäure daraus die so flüchtige Blausäure frei macht. Die Lösung befand sich in einem cylinderförmigen Glase, und war mit flüssigem Paraffin überschichtet, damit etwa entstandene, freie Blausäure nicht abdunsten, und das Thier von den Luftwegen aus vergiften konnte.

Das Ohr blieb so eine Stunde und 10 Minuten in die Flüssigkeit eingetaucht. Das dann freigemachte Thier zeigte keine Spur irgend einer Vergiftung.

#### II. Cyankalium — Essigsäure.

Ein Kaninchen von 760 g. Dieselbe Lösung wie vorher, nur wird ihre bekannt alkalische Reaction durch Hinzufügen von Essigsäure schwach sauer gemacht, um die Blausäure in Freiheit zu setzen. Die Lösung wurde diesmal mit Olivenöl überschichtet, was vor dem Paraffin den Vortheil darbot, die Abgrenzung beider Schichten besser controlliren zu können. Das Ohr blieb 7,5 cm tief eine Stunde und 19 Minuten lang in der Lösung; seine Gefässe zeigten sehr bald starke Erweiterung. Ein Symptom der Vergiftung erschien nicht.

Das abgetrocknete Ohr roch stark nach Blausäure.

#### III. Cyankalium — Essigsäure.

Dieselbe Anordnung mit einer 1 prozentigen Lösung von Cyankalium und dasselbe Thier; die Lösung war mit Essigsäure eben nur neutral gemacht; sie roch stark nach Blausäure, und das Ohr des Kaninchens tauchte 8 cm tief in sie ein. Eine Aenderung des Versuches fand nur insofern statt, als der die Lösung enthaltende Cylinder in ein grösseres Gefäß gesetzt wurde, das Wasser von der bleibenden Wärme 37 C. enthielt. Das Ohr des Thieres wurde bald stark hyperämisch, und war dicht von Gas-

<sup>1)</sup> Arch. f. Dermatol. u. Syph. 1898. XLV. 369.

blasen bedeckt. Es wurde mehrere Male geprüft, ob an der Oberfläche des Cylinders, in den das Ohr eingetaucht war, sich ein Geruch nach Blausäure bemerkbar mache. Das war absolut nicht der Fall, weil die Oelschicht jedes Ausströmen verhinderte.

Von dieser Oelschicht ist für alle Versuche noch zu bemerken, dass sie immer erst aufgegossen wurde, wenn das Ohr schon in dem Cylinder sich befand, so dass sie also niemals die Oberfläche des Ohres überziehen, und die Resorption hindern konnte.

In der 58. Minute begannen bei dem Thiere allgemeine Krämpfe, die zwei Minuten darauf zum Tode führten. 0,5 ccm derselben Lösung waren während des Versuches einem anderen, gesunden Kaninchen unter die Haut gespritzt worden; 20 Secunden nachher war das Thier todt, und zwar unter so rascher, allgemeiner Lähmung, dass Krämpfe nicht einmal zur Auslösung kamen.

Die Vergiftung in beiden Fällen konnte möglicher Weise auch von dem Kalium componenten herrühren. Das war jedoch nicht der Fall, denn bei beiden Thieren schlug das Herz, auch nach Eröffnung des Brustkorbes, noch stark und vollkommen regelmässig, was bei einer Vergiftung durch ein Kaliumsalz nicht vorkommt.

#### IV. Blausäure.

Durch Destilliren von Ferrocyanikalium mit verdünnter Schwefelsäure wurde eine wässrige Blausäure dargestellt, mit Silbernitrat titriert, und auf 1 pCt. verdünnt. Das Ohr eines Kaninchens von derselben Grösse, wie die vorigen, wurde 8 cm tief eingetaucht, und die Lösung dann mit Oel überschichtet. Das Thier blieb 17 Minuten lang ruhig, dann wurde die Athmung tief und jagend; in der 18. Minute traten starke Krämpfe auf, und in der 19. der Tod. Das Ohr zeigte in diesem Falle, wie in den vorigen nirgends eine Zerstörung der Epidermis. Die Gefässe waren stark erweitert, und das Blut in allen Venen hellroth.

**Ergebniss:** Die nur zimmerwarme Lösung von Cyankalium ging in der gegebenen Zeit, ungeachtet ihrer alkalischen Reaction, bei der man eine Lösung des Hautalgcs erwarten konnte, nicht in bemerkenswerther Weise in den Kreislauf über. Auch die durch Essigsäure freigemachte Blausäure drang unter den angegebenen Umständen nicht ein. Dagegen geschah dieses, wenn auch erst spät, d. h. nach 58 Minuten, als die neutralisierte Lösung von Cyankalium auf Körpertemperatur erwärmt war, und es geschah rascher, d. h. in 17 Minuten, als die Eintaucheflüssigkeit kein Salz, sondern nur freie Blausäure gelöst enthielt.

Ich ging über zur Prüfung des Kohlenoxyds. Hier musste

eine andere Versuchsanordnung zur Anwendung gelangen. Es wurde zuerst Leuchtgas dazu genommen. Eine von uns angestellte Analyse desselben (nach Hempel) ergab als Mittel von vier gut stimmenden Resultaten einen Gehalt des Leuchtgases an Kohlenoxyd von 8,9 pCt.

#### V. Leuchtgas.

Ein kräftiges Kaninchen sass in einem Glaskasten von 60 l Inhalt so, dass sein Kopf durch eine Oeffnung nach aussen ragte. Diese Oeffnung endete in einen breiten Ring, und um diesen und den Hals des Thieres befand sich eine Gummimanschette, die das Athmen des Thieres nicht behinderte, wohl aber die Verbindung zwischen Aussenluft und Kasten vollständig abschloss. Das Gas wurde durch eine Röhre zugeleitet, die unter dem Bauch des Thieres endete, und abgeleitet durch eine zweite Röhre, die durch ein rundes Loch im Fenster nach aussen ging.

An der Schnauze des Thieres wurde durch wiederholtes Riechen festgestellt, dass die Manschette dicht genug schloss, denn es zeigte sich keine Spur von Leuchtgasgeruch. An dem Ableitungsrohr draussen vor dem Fenster war derselbe dagegen stark vorhanden.

Nach Ablauf von zwei Stunden wird das Thier rasch aus dem Kasten herausgeholt. Es zeigt nicht die geringste Abweichung von der Gesundheit, und frisst gierig vorgelegtes Futter. Seine Haut und Haare riechen stark nach Leuchtgas. Einige Tropfen Blut werden dem Ohre entnommen, und mit einer concentrirten Lösung von Gerbsäure auf einem Porzellanteller verrieben; zur Controlle ebenso einige Tropfen von einem ganz gesunden Thiere. Beide Blutproben zeigen nicht den geringsten Unterschied bis zum folgenden Tage; es war also kein Kohlenoxyd in wahrnehmbarer Menge im Blute vorhanden.

#### VI. Leuchtgas.

Dieselbe Versuchsanordnung. Starkes Thier. Die Einströmung des Leuchtgases in den Kasten ist so energisch, dass es am Ende des gegen 14 m langen Ableitungsschlauches angezündet werden kann und mit anhaltender Flamme brennt. Die Durchleitung dauerte vier volle Stunden. Als nach dieser Zeit der Kasten geöffnet wurde, strömte eine fast erstickende Gasmenge daraus hervor. Das Fell des Thieres war derart mit Leuchtgas gefüllt, dass es erst nach längerem Reiben gelang, den starken Geruch zu beseitigen. Gleichwohl zeigte das Thier in seinem Verhalten nichts Krankhaftes, und blieb auch gesund; vorgelegtes Futter frass es sofort. Blut aus einer Ohrvene entnommen gab, mit Tannin vermengt, keine Reaction auf Kohlenoxyd.

#### VII. Leuchtgas.

Dieselbe Anordnung. Ein frisches, starkes Thier bleibt  $4\frac{1}{2}$  Stunden in dem Kasten, doch ist keinerlei Einwirkung sichtbar. Das Blut, im Spektroskop mit angesetztem Albrecht'schen Prisma mit dem Blute eines gesunden Thieres verglichen, ergab nicht die geringste Abweichung.

### VIII. Kohlenoxyd.

Starkes Kaninchen in einem Zinkkasten, der nur 9600 ccm Inhalt hat; er steht luftdicht verschlossen auf einer Unterlage von Glaserkitt, in den er durch ein 25 Pfund schweres Gewicht hineingetrieben wird. Der Kopf des Thieres befindet sich ausserhalb, wie vorher. Starke und anhaltende Ventilation an der Schnauze des Thieres. Es werden zehn Liter Kohlenoxyd durch Einwirkung von Schwefelsäure auf Oxalsäure bereitet, und durch sorgfältiges Auswaschen mit alkalischem Wasser von der Kohlensäure befreit. Eine oben in dem Kistchen angebrachte Abzugsröhre ist nur wenig offen, damit das Kohlenoxyd unter einem gelinden Ueberdruck steht. Als alles Kohlenoxyd eingeleitet ist, werden die Röhren geschlossen. Das Thier blieb dann so eine volle Stunde von dem concentrirten Kohlenoxyd umgeben. In der Mitte dieser Zeit, als noch nicht alles Kohlenoxyd übergeleitet war, wurde eine Probe aus der Luft des Zinkkastens genommen, und ihre Zusammensetzung nach Hempel bestimmt. Sie bestand aus 19,2 pCt. Luft, 2,0 Kohlenwasserstoffen und 78,3 Kohlenoxyd; eine Differenz von 0,5 blieb unbestimmt. Das Resultat war dasselbe, wie in den vorhergehenden Versuchen; vor allem gab die genaueste spektroskopische Untersuchung keine Abweichung.

**Ergebniss:** Kohlenoxyd ging selbst unter den angegebenen günstigen Verhältnissen nicht durch die unversehrte Haut hindurch.

### IX. Schwefelwasserstoff.

Der Apparat ist derselbe wie im 8. Versuch. Der Kasten steht frei im Winde, ausserdem wird noch künstlich an dem Kopf des Thieres ventilirt. Der aus Schwefeleisen und reiner Salzsäure bereitete und gut gewaschene Schwefelwasserstoff wird durch eine Röhre unter dem Bauche des Thieres eingeführt, das weit — 19 m — entfernt endende Abzugsrohr exhalirt einen starken Strom des Gases, während am Kopf des Thieres kein Geruch davon wahrzunehmen ist.

Um die zwölfte Minute kurzer Krampfanfall und Stillstand der Athmung. Das Blut des herausgenommenen Thieres ist venös, röthet sich beim Schütteln mit Luft sogleich, und zeigt dann im Spektroskop die beiden Oxy-Streifen. Der Schwefelwasserstoff hatte also die Nervencentren getroffen, noch bevor das Blut merkbar verändert war. Einige Blasen von Schwefelwasserstoff eingeleitet, ergaben sofort den Streifen von Stokes und den bekannten Streifen im Roth.

### X. Schwefelwasserstoff.

Wiederholung des vorigen Versuches mit dem Resultate, dass die tödtliche Vergiftung etwa zwei Minuten früher eintrat.

### XI. Schwefelwassersstoff.

Anordnung dieselbe, wie in den beiden vorigen Versuchen, nur war die Afteröffnung des männlichen Thieres mit einer Salbe aus Wachs, Colophonium und Vaseline dick bestrichen, so wenig das bei dem natür-

lichen, guten Verschlusse der Oeffnungen nöthig erschien. Ausgang wie vorher, nur mit dem Unterschiede, dass das Thier durch lange fortgesetzte künstliche Athmung und Anwendung äusserer Wärme wieder ins Leben zurückgerufen wurde.

### XII. Schwefelwasserstoff.

Derselbe Apparat und dieselbe Anordnung, mit der Aenderung, dass das starke Thier tracheotomirt ist, und durch Ventile aus- und einathmet. Das Einathmungsventil geht über in einen zwanzig Meter langen, weiten Schlauch, der im Freien endet; das Ableitungsrohr liegt in einer ganz entgegengesetzten Richtung. Die ganze Versuchsanordnung schloss ein Einathmen des Schwefelwasserstoffs vollständig aus. Das Gas umgab den ganzen Körper des Thieres mit Ausnahme des Kopfes. Die Tracheotomiewunde war gut über der Canüle vernäht, und ebenso, wie die Afteröffnung des Thieres mit Salbe dick bestrichen. Unter den bekannten Erscheinungen ist das Kaninchen nach zehn Minuten leblos, es wird aber nach langer künstlicher Athmung wieder zum Leben gebracht. Ein mit Bleiacetat getränkter und in die Tracheotomie-Canüle eingeführter Papierstreifen wird sofort leicht braun gefärbt.

**Ergebniss:** Der Schwefelwasserstoff war also durch die unversehrte Haut in das Blut eingedrungen, hatte schwere Vergiftung bewirkt, und erschien zum Theil wieder in der Ausathmungsluft.

### XIII. Aethyläther.

Das Thier wird befestigt, und ein Ohr in den Aether eingetaucht. Um das Verdunsten des Aethers zu verhüten, war ein dicker Gummipropf lose, doch dem Ohre sich gut anpassend, in die Oeffnung des Cylinders gefügt. Nach zwanzig Minuten wurde das Thier los gebunden und hingesetzt. Es zeigte eine geringe, aber unverkennbare Narkose, die nach einigen Minuten verschwand.

### XIV. Chloralhydrat in Aether.

Die Lösung beträgt 1,0 : 30,0; in sie wird das Ohr eingetaucht, wie vorher. Nach zwanzig Minuten Freistellung; tiefe Narkose, die, im Gegensatz zu der im vorigen Versuche, noch nach einer Stunde vorhanden ist.

**Ergebniss:** Aether dringt durch die unversehrte Haut hindurch, wenn diese darin gebadet wird; Chloralhydrat geht ebenfalls energisch ein, wenn es in Aether gelöst ist.

### XV. Chloralhydrat in Alkohol.

Eintauchen des Ohres 30 Minuten lang; keine Spur von Narkose; die Gefässe des Ohres sind stark erweitert.

### XVI. Chloralhydrat in Wasser.

Nach 30 Minuten keine Spur von Narkose; geringe Hyperämie des Ohres.

**Ergebniss:** Innerhalb der angegebenen Zeit wurde Chloral-

hydrat in (fast absolutem) Alkohol oder in Wasser gelöst durch die Haut des Ohres nicht übergeführt.

#### XVII. Aetherdämpfe.

Der in Versuch VIII. erwähnte, kleine Zinkkasten. Ein Scheidetrichter ist in den Apparat eingeführt, woraus fortwährend Aether auf den Boden des Kastens tropfte. Das Thier sitzt auf einem Drahtnetz, damit der Aether nicht an seine Haut gelangt. Aus einem Abzugsrohr strömt fortwährend eine starke Menge Aetherdampf aus. Die Temperatur im Kasten war durchschnittlich 18° C. Nach zwei Stunden herausgenommen, ist das Thier nicht im Geringsten narkotisiert.

#### XVIII. Aetherdämpfe.

Anordnung dieselbe, nur steht der Aether in Wasser von 37—40 C°, und die Dämpfe werden durch eine Druckflasche in den Kasten getrieben; die Temperatur im Innern des Kastens betrug durchschnittlich 28° C. Das Thier war wie in Versuch XII. tracheotomirt, und vom Einathmungsventil geht ein Schlauch durch ein rundes Loch im Fenster nach aussen. Nach zwei Stunden herausgenommen, ist das Thier schwer betäubt.

#### XIX. Aetherdämpfe.

Wiederholung des vorigen Versuches, mit der einzigen Änderung, dass die Oeffnung des Afters und der Vagina dick mit der vorher angegebenen Salbe bestrichen wurde, und die Temperatur des Kastens bis zu 30° C, stieg. Schon nach fünfzehn Minuten riecht die Ausathmungsluft stark nach Aether, und bei dem nach 1 1/4 Stunden herausgenommenen Thiere ist starke Narkose vorhanden.

In diesem Versuche und in dem vorigen war, infolge der erhöhten Wärme, der Gehalt des Kastens an Aetherdämpfen wesentlich höher, als in den vorhenden. Wir können das nach der Tabelle Regnault's<sup>1)</sup> leicht berechnen. Beim Sieden beträgt die Spannung der Aetherdämpfe eine Atmosphäre, d. i. 760 mm Quecksilber; bei 30 C. nur 634,8 mm. Daraus folgt die Gleichung:

$$\begin{aligned} 760 : 100 &= 634,8 : x \\ x &= 83,4\%. \end{aligned}$$

In dem Versuche mit einer Durchschnittswärme des Kastens von 28° C. war der Procentsatz der Aetherdämpfe dementsprechend etwas geringer, gegen 76,5 pCt.

Ergebniss: Höhere Wärme der Aetherdämpfe, und damit ein höherer Procentsatz in dem Gemenge mit Luft, bewirken Durchgängigkeit der Haut ohne Anästzung bis zur vollen Narkose.

<sup>1)</sup> H. Landolt, Physikalisch-chemische Tabellen. 1883, S. 56.

### XX. Chloroform.

Kleines Kaninchen. In ein Becherglas wird officinelles Chloroform gefüllt und mit Wasser überschichtet, nachdem das Ohr des Thieres so tief wie möglich hineingetaucht worden ist. Es blieb so 30 Minuten lang; das Ohr röthet sich stark, und scheint das Thier zu schmerzen. Herausgenommen und gut mit destillirtem Wasser abgewaschen, lässt es keinen Substanzverlust der Epidermis erkennen. Keine Spur von Narkose.

Dieser Versuch wiederholt, ergab dasselbe Resultat. Das Ohr mumificirte in beiden Fällen innerhalb 24 Stunden.

### XXI. Chloroform dämpfe.

Diese Mumification entsteht auch, wenn nur die Dämpfe des Chloroform das Ohr treffen. Das Ohr eines grossen Kaninchens wird während 30 Minuten über die 35 mm weite Oeffnung eines Becherglases gehalten, das halb mit Chloroform gefüllt ist. Das ganze Ohr wird hyperämisch, am meisten im Bereich des Durchmessers der 35 mm. Das ganze Feld ist mit capillaren Extravasaten dicht durchsetzt. Sie bleiben wochenlang bestehen.

**Ergebniss:** Das Chloroform dringt durch die Haut, scheint sich aber in ihr durch Blutgerinnung und Gefässverstopfung selbst ein Hinderniss gegen weiteres Vordringen zu bereiten.

### XXII. Chloroform dämpfe.

Ein starkes Kaninchen wird in den in Versuch VIII. beschriebenen Zinkkasten gesetzt, und Chloroform durch einen Scheidetrichter eingesaugt; es ist Vorsorge getroffen, dass das Thier davon nicht berührt wird. Die Schnauze des Thieres ist draussen, durch eine gut schliessende Manschette von dem Innern des Kastens abgesperrt. An dem Kasten selbst befindet sich wieder eine Abzugsröhre, an deren Oeffnung man das Chloroform riecht. Einwirkung der Dämpfe bei gewöhnlicher Zimmerwärme 2 $\frac{3}{4}$  Stunden lang; herausgenommen und auf den Boden gesetzt, läuft das Kaninchen sofort weg, also ist keine erkennbare Narkose wahrzunehmen.

### XXIII. Chloroform dämpfe.

Wiederholung des vorigen Versuches mit dem Unterschiede, dass die Dämpfe aus einem Kolben, der in einem auf 55—58 C. erhitzten Wasserbade steht, strömen, und durch eine Druckflasche in den Kasten hineingetrieben werden. Die Temperatur in dem letzteren ist durchschnittlich 27,5° C.

Nach zwei Stunden herausgenommen, ist das Thier deutlich narkotisiert; kann sich kaum auf den Beinen halten, lässt den Kopf sinken, bewegt sich mühsam und wenig. Alles verschwand in etwa 10 Minuten.

Die Ohren, die innerhalb des Kastens gewesen, waren stark blutreich, das Thier selbst war am folgenden Tage matt und ohne Fresslust, die Ohrenspitzen waren dunkel und nicht durchscheinend. Das Kaninchen blieb krank und wurde am dritten Tage nach dem Versuche Morgens totgefunden.

Hauptbefund: Brüchige, gelbe, zum Theil muskatnuss-ähnliche Leber, gelb gefärbtes Herzfleisch, hyperämische Lungen mit Extravasaten.

Berechnen wir nach den vorher citirten Regnault'schen Zahlen den Gehalt des Kastens an Chloroformdämpfen, so ergibt sich dieser bei 27,5° als 29,3 pCt.

Ergebniss: Wie beim Aether bewirkt auch beim Chloroform eine höhere Wärme der Dämpfe, und damit eine höherer Procentgehalt, ein wirksames Durchdringen der Haut ohne Anästzung.

Anatomischer Unterschied zwischen der örtlichen Aether- und der Chloroformwirkung: Die in Chloroform eingetauchten Ohren mumifizirten knorpelhart bis zu der Stelle, an die das Chloroform reichte; die in Aether getauchten wurden in ihrer ganzen Ausdehnung ödematos und dann faulig. Die in Chloroform eingetauchten Thiere blieben unter Abfallen der mumifizirten Partieen am Leben, die Aetherthiere starben nach mehreren Tagen an seröser Pericarditis und Pleuropneumonie.

#### XXIV. Strychnin-Nitrat in Wasser.

Kaltgesättigte Lösung (1 : 90), Kaninchen von 620 g. Das Ohr wird 8,3 cm tief während einer vollen Stunde eingetaucht. Nicht die geringste Wirkung.

#### XXV. Strychnin-Hydrat<sup>1)</sup> in Chloroform.

Strychninnitrat 0,2 g werden mit Natronlauge gefällt und ausgewaschen, in 30 ccm Chloroform gelöst, und in ein cylindrisches Glas gefüllt. Das Ohr eines starken Kaninchens bleibt 35 Minuten lang darin; heftiger Streckkampf und Tod.

Das Ohr ist äusserlich unversehrt, die Epidermis glatt und glänzend, ohne Substanzverlust. Gegen das Licht gehalten zeigen sich überall Extravasate, streifenförmig den Gefässen folgend, oder inselförmige Gruppen bildend.

#### XXVI. Strychnin-Hydrat in Chloroform.

Kaninchen von demselben Wurf, wie das vorige, und ebenso schwer. Es wird in gleicher Weise behandelt, doch bleibt das Ohr nur 20 Minuten in der Lösung, wird dann herausgeholt und mit Wasser abgespült. Nach weiteren 5 Minuten tritt der erste Krampfanfall ein, dem noch mehrere folgen, in denen das Thier bald verendet.

Der Zustand des Ohres, bei durchfallendem Lichte betrachtet, ist der-

<sup>1)</sup> Das Strychnin-Nitrat wurde in Wasser gelöst und mit Aetznatron gefällt; der Niederschlag wurde mit Wasser ausgewaschen und in Chloroform gelöst. Dieser Umweg war nöthig aus dem einfachen Grunde, weil das offizinelle Salz in dem Chloroform unlöslich ist.

selbe, wie in Versuch XXV., nur weniger entwickelt. Besonders ist auch hier wieder die makroskopische Unversehrtheit der Epidermis vorhanden.

**Ergebniss:** Strychnin Nitrat, gelöst in Wasser, ging nicht über, Strychninhydrat, gelöst in Chloroform, ging bald über.

#### XXVII. Physostigminsalicylat in Wasser.

Kleines Kaninchen. Das Ohr wird 6 cm tief eingetaucht in eine Lösung von 0,4 des Salzes in 120,0 Wasser, das auf Körpertemperatur erwärmt war. Die Dauer des Eintauchens beträgt  $2\frac{1}{2}$  Stunden. Das Thier liegt vollkommen ruhig bei regelmässiger Athmung. Gleich nach dem Versuche frisst es, und ist munter.

#### XXVIII. Physostigminsalicylat in Chloroform.

Starkes Kaninchen. Das Ohr wird 8 cm tief eingetaucht in eine Lösung des Salzes von 0,1 : 30 ccm Chloroform. Nach 20 Minuten verlangsamtes und erschwertes Athmen; 10 Minuten später wird es losgebunden, abgewaschen und hingesetzt: Vollständige Lähmung der Beine mit andauernd schwerer Athmung. Das Thier sucht den Kopf zu heben und zu entfliehen, das Sensorium ist also nicht gelähmt. Fibrilläre Zuckungen der Bauchmusculatur, starkes Schleimrasseln in der Luftröhre, dünnflüssige Kotentleerungen. Die Pupillen waren verengert, haben sich aber wieder erweitert, offenbar infolge der Verengerung entgegenwirkenden Atemnoth.

Drei Stunden später ist die Atemnoth und die Lähmung viel geringer, der Durchfall ganz vorüber, die Pupillen sind eng und bleiben so, auch in der Beschattung. Am folgenden Tage ist das Thier wieder gesund.

Ich mache darauf aufmerksam, dass hier die charakteristischen Wirkungen des Physostigmins auftraten, ebenso im folgenden Versuche.

#### XXIX. Physostigminsalicylat in Chloroform.

Sehr starkes Kaninchen. Anordnung des Versuches wie vorher, nur wird das Ohr etwas weniger tief eingetaucht. Die Athmung beträgt 90 in der Minute, 20 Minuten nachher 64. Die Peristaltik des Darms ist so stark geworden, dass man sie durch die Bauchdecken deutlich sieht. Die Athmung ist nach weiteren 5 Minuten 56. In der 30. Minute des Versuches wird das Thier abgebunden, und das Ohr abgewaschen. Das Kaninchen zeigt die dem Physostigmin eigene Lähmung, nur weniger, als im vorigen Versuche. Starke Kotentleerung; die Pupillen sind eng, und am Ohr sieht man viele Extravasate, wie immer beim Chloroform.

**Ergebniss:** Das officinelle Physostigmin ging, in Wasser gelöst, nicht durch die Haut des Ohres, leicht aber, in Chloroform gelöst.

### XXX. Salicylsäure.

2,0 g Salicyl werden mit 18,0 Paraffinsalbe fein zerrieben, und  $\frac{1}{4}$  Stunde lang von mir in meine Arme eingerieben, nachdem diese mit Aether, zur möglichsten Entfernung des Hautfettes, abgewaschen worden waren.  $\frac{3}{4}$  Stunden nachher wird der sauer gemachte Harn durch Hinzufügen von Eisenchlorid auf Salicylsäure geprüft, und giebt eine sehr schwache Rothfärbung. Ebenso nach 5 Stunden.

### XXXI. Salicylsäure mit Aether.

Dieselbe Salbe, nur wurde die Säure vor dem Vermengen mit dem Paraffin in etwas Aether gelöst und diese Lösung mit dem Paraffin  $\frac{1}{4}$  Stunde lang unter kräftigem Druck in die Arme verrieben; es blieb fast nichts von der Salbe zurück. Der  $1\frac{1}{2}$  Stunden nachher gelassene Harn gab mit einigen Tropfen Eisenchlorid eine sehr deutliche Rothfärbung, ebenso der nach 8 Stunden gelassene. 24 Stunden nach dem Versuche giebt der dann gewonnene Harn keine Spur einer Färbung mehr.

### XXXII. Salicylsäure mit Aether.

Wiederholung des vorhergehenden Versuches. Der 4 Stunden nach dem Versuche gelassene Harn wurde mit Schwefelsäure versetzt, und dann mit Aether 1 Stunde lang in der Maschine geschüttelt. Der Aether wurde von dem Harn getrennt, verdunstet, der Rückstand mit ein wenig Wasser und Soda aufgenommen und mit einigen Tropfen Eisenchlorid versetzt. Tiefdunkles Violett. Der noch im Scheidetrichter befindliche Harn gab mit Eisenchlorid die Reaction ebenfalls noch, wenn auch gering. 10 Stunden nach der Einreibung war in dem Aetherrückstand die Reaction noch violett, wenn auch schwächer als früher. 20 Stunden nach der Einreibung war jede Reaction verschwunden.

### XXXIII. Natriumsalicylat.

2,0 gr. des officinellen Salzes, das in Aether unlöslich ist, werden mit 18,0 Unguentum Paraffini gut verrieben. Kräftiges Einreiben  $\frac{1}{4}$  Stunde lang in die Arme, nachdem die Haut wieder vorher mit Aether gereinigt u. s. w., wie in Versuch XXXII. Geringer Stich ins Violette; es war also nur eine Spur von Salicylsäure übergegangen.

### XXXIV. Salicylsäure mit Aether.

Wiederholung des Versuchs XXXII.  $1\frac{1}{2}$  und 10 Stunden nach dem Versuche starke Reaction auf Salicylsäure.

### XXXV. Salicylsäure mit Aether.

Um dem Einwande zu begegnen, die in dem Aether gelöste Säure sei mit verdunstenden Theilchen des Aethers in meine Athemorgane gelangt, und so, nicht durch die Haut, resorbirt worden, benutzte ich die von den oben citirten Versuchen von A. Peters noch vorhandene Einrichtung. Der ganze Arm wurde durch ein in einer gut schliessenden Thüre vorhandenes, rundes Loch gesteckt, und die Oeffnung um den Arm herum mit Watte gut gedichtet. Ein Gehilfe rieb dann die, nach Lösung der Säure in Aether bereitete Salbe mit seinen Händen kräftig in den im Nebenzimmer befind-

lichen Arm ein, bis sie verschwunden war. Darauf wurde der immer noch isolierte Arm mit Aether gut abgewaschen, und nach dessen Verdunsten zurückgezogen.

Mein Harn gab 4 Stunden nachher sehr gute Reaction auf die Säure, auch gab sie der Harn des Gehilfen; nur war sie bei diesem, obgleich er fortwährend unter dem Einflusse des verdunstenden Aethers gestanden hatte, sehr schwach. Die Salicylsäure war also bei mir sicher durch die Haut meines Armes aufgenommen worden, und nur durch sie.

Nach dem 3. Versuche mit der Salicylsäure entstand an den eingeriebenen Stellen ein schwaches Eczem, das ich natürlich heilen liess, bevor ich die Stellen wieder benutzte.

**Ergebniss:** Salicylsäure, in Aether gelöst und mit Paraffinsalbe verrieben, geht bei kräftigem Einreiben in die Haut des Menschen direct über, und ist zehn Stunden nachher noch im Harn nachweisbar.

Diese Thatsache wurde schon von andern beobachtet, und zu Zwecken der ärztlichen Praxis verwerthet<sup>1)</sup>.

Man darf sich wohl vorstellen, dass die antirheumatische Salicylsäure in dieser Form, verbunden mit der Massage, sich zweckmässig erweist, besonders in Fällen von Rheumatosen, in denen die innere Darreichung aus irgend einem Grunde nicht angeht.

Die Vorschrift würde lauten:

Rp.

Acid. salicylic. 5,0

Solve in Aetheris paullulo.

Adde Ungt. Paraffini 45,0

M. exactissime.

D. S. Täglich in die Haut einzureiben.

Das Einreiben müsste, wenn möglich, stets an etwas anderer Stelle geschehen, weil sich sonst leicht Eczem bilden würde.

Ob eine andere Salbengrundlage, z. B. Lanolin, besseren Erfolg hätte, als die Paraffinsalbe, was ja möglich ist, wäre durch vergleichende, quantitative Untersuchungen eigens zu prüfen.

Die Salicylsäure besitzt keratolytische, oder wie wir deutsch und kürzer sagen können, hornlösende Eigenschaften. Darauf hat meines Wissens zuerst Unna<sup>2)</sup>) hingewiesen. Es scheint,

<sup>1)</sup> Sterling, Münch. med. Wochenschrift 1898. X. 303.

<sup>2)</sup> P. G. Unna, Eine besondere Eigenschaft der Salicylsäure. Monatsh. f. prakt. Dermatologie. 1882. I. 128.

dass dies zur Aufnahme anderer Substanzen benutzt werden kann, wie das aus folgende Krankengeschichte hervorgeht, die wohl den Werth eines unwillkürlichen, wissenschaftlichen Experimentes am Menschen besitzt. Ich verdanke sie der Güte des Dermatologen P. J. Eichhoff in Elberfeld, und gebe sie in seiner eigenen Darstellung:

„Der 39 Jahre alte X. wurde auf meiner Station aufgenommen mit einem hartnäckigen, psoriatisiformen Eczem des ganzen Körpers; sonst war der Mann gesund. Das Eczem erwies sich als ungemein hartnäckig gegen die gebräuchlichen, therapeutischen Massregeln. Da kam ich auf den Gedanken, die gewöhnliche weisse Präcipitatsalbe mit 5 pCt. Acid. salicylicum zu versetzen, um so auf die proliferirenden Epidermisschuppen einen dermatolytischen Reiz einwirken zu lassen. Bekanntlich macht weisse Präcipitatsalbe sonst unter ähnlichen Verhältnissen nie, oder nur selten Intoxicationserscheinungen. Anders hier. Am zweiten Tage nach Anwendung der Salicylpräcipitatsalbe entstand eine sehr heftige Stomatitis ulcerosa. Dazu stellten sich noch eine acute Nephritis (Albuminurie, Nierenepithelien, Epithelialcylinder) mit blutigem Urin, und blutige Durchfälle ein, unter Fieber und allgemeinem Kranksein, also ganz das Bild einer schweren Quecksilbervergiftung. Ich liess natürlich die Salbe sofort entfernen, und entsprechende Behandlung und Diät einleiten. Allmählich besserte sich das Befinden wieder, und nach 14 Tagen konnte der Kranke entlassen werden, geheilt von seiner Quecksilbervergiftung, und auch von seinem Eczem. Hier muss also die Salicylsäure die Epidermis gelöst, und so dem Quecksilber den Weg in den Körper gebahnt haben.“

Diese Erfahrung verwerthe ich jetzt mit Erfolg vielfach therapeutisch, indem ich vielen Salben, wenn sie energischer wirken sollen, aber unschädliche Bestandtheile enthalten, einfach Salicylsäure zusetze.“

Sonstige allgemeine Schlüsse über die näheren Ursachen, warum die einen Stoffe die Haut durchdringen, die andern nicht, möchte ich aus meinen Versuchen nicht ziehen, weil diese erst über eine grössere Zahl von Substanzen ausgedehnt, und in mehrfacher Weise variiert werden müssten.

---

Mein hochverehrter Lehrer, Herr Geh. Med.-Rath Professor Dr. C. Binz, dem ich die Anregung zu der ganzen Arbeit und Anleitung bei derselben verdanke, hatte die Güte, mir mehrere der vorstehenden Versuche zur Verfügung zu stellen, die er persönlich schon angestellt hatte.

Literatur, die mir im Original vorlag.

Westrum, Arch. f. Anat. u. Physiol. Leipzig 1827. 469.

Berthold, Arch. f. Anat., Physiol. u. wissenschaftl. Med. Berl. 1838. 177.

- v. Bärensprung, Journ. f. pract. Chemie, 1850. L. 21.  
 Kletzinsky, Hellers Arch. f. path. u. phys. Chemie u. Mikrosk. 1852. 291.  
 v. Bärensprung, Ann. d. Charité zu Berlin. 1856. II. 110.  
 Duriau, Arch. gén. de méd. Par. 1856. I. 161.  
 Voit, Physiol. chem. Untersuchungen. Augsburg 1857. 51.  
 Lewald, Ueber d. Uebergang v. Arzneimitteln in die Milch. 1857. 2.  
 Lehmann, Allg. med. Centr. Ztg. Berl. 1861. XXX. 345.  
 Overbeck, Mercur u. Syphilis. Berl. 1861. 17 u. 64.  
 Delore, Journ. de la physiol. de l'homme. Par. 1863. VI. 249.  
 Parisot, Compt. rend. acad. d. sc. Par. 1863. LVII. 327 u. 373.  
 Zülzer, Wiener Med. Halle. Wien 1864. 1.  
 Oré, Gaz. méd. de Par. 1865. 3. 5, XX., 731.  
 Scoutetten, Compt. rend. acad. d. sc. Par. 1866. LXII. 1317.  
 Waller, The Practitioner. London 1869. VIII. 329.  
 Rindfleisch, Arch. f. Dermat. 1871. III. 309.  
 Auspitz, Arch. f. Derm. u. Syph. Prag 1871. III. 361.  
 Neumann, Wien. med. Wochenschr. 1871. 1209.  
 Röhrig, Arch. d. Heilk. Leipzig 1872. 341.  
 Röhrig, Jahrb. f. Kinderheilk. Leipzig 1874. VII. 296.  
 Fleischer, Habil. schrift. Erlangen. Besold 1877.  
 Guttmann, Centralbl. f. d. med. Wissenschaft. Berl. 1878. XVI. 114.  
 Wittich, Centralbl. f. d. med. Wissenschaft. Berl. 1878. XVI. 33.  
 Lassar, Arch. f. path. Anat. Berl. 1879. LXXVII. 157.  
 Fürbringer, Arch. f. path. Anat. 1880. LXXXII. 491.  
 Fleischer, Arch. f. path. Anat. 1880. LXXIX. 558.  
 Ritter, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Leipzig 1883. XXXIV. 143.  
 Stas, Bull. Acad. roy. de méd. de Belg. Brux. 1886. 3. s. XX. 89.  
 Paschkis u. Obermayer, Med. Jahrb. Wien 1888. VIII, 117.  
 Peters, Die Resorption von Jodkalium in Salbenform. Cbl. f. klin. Med. 1890. 937.  
 Paschkis u. Obermeyer, Weitere Beiträge zur Hautresorption. Centralbl. f. klin. Med. 1891. 4.  
 Winternitz, R., Zur Lehre von der Hautresorption. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1891. XXVIII. 405.  
 Traube-Mengarini, M., Ueber die Permeabilität der Haut. Arch. f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abtheil. Suppl. 1892. 1.  
 Brock, G., Ueber das Resorptionsvermögen der normalen Haut. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1898. XLV. 369.  
 Sterling, S., Salicylsalbe bei Gelenkrheumatismus. Münch. med. Wochenschr. 1898. X. 303.  
 Vogel, G., Ist die unversehrte Haut durchgängig für Arsenik? Archives internat. de pharmacodyn. Gent 1898. V. 217. Redig. von Prof. J. F. Heymans.