Aus der k. k. Universitätsklinik für Geschlechts- und Hautkrankheiten in Wien (Vorstand: Prof. Dr. E. Finger).

Über kutane Darreichung von Jodpräparaten.

Von

Dr. B. Lipschütz.

Die Frage der Absorptionsfähigkeit der normalen menschlichen Haut wird bis heute weder in allgemeiner Hinsicht noch bezüglich einzelner genauer studierten Stoffe einheitlich beantwortet. Eine vollkommene Klärung dieser Frage erheischt jedoch nicht nur rein wissenschaftliches Interesse, sondern verdient auch Bedeutung für das praktisch ärztliche Handeln. Das Studium der äußerst zahlreichen, mit der Frage der kutanen Absorption sich beschäftigenden Arbeiten lehrt nun einmal, daß oft bei der Prüfung der Absorptionsfähigkeit der Haut für eine und dieselbe Substanz, oft auch bei ähnlicher Versuchsanordnung, die Ansichten der Autoren sich diametral gegenüberstehen, und ferner das bisher in dieser Frage auf folgende zwei Momente nicht genügende Rücksicht genommen, beziehungsweise die Absorption der normalen Menschenhaut nicht genau präzisiert wurde: 1. daß fast in keiner Arbeit eine scharfe Grenze gezogen wird zwischen der in Spuren durch die Haut vielleicht stattfindenden und ausschließlich theoretische Bedeutung beanspruchenden Absorption mancher Substanz, z. B. des Lithium einerseits und andererseits zwischen der kutanen Aufnahme mancher Salbe oder Flüssigkeit in bedeutenden Mengen, die daher auch für theoretische Anordnungen in Betracht kommen können; 2. daß nicht stets der Umstand berücksichtigt wurde, daß die im Tierexperiment gewonnenen Resultate nicht ohne weiteres auf die Menschenhaut übertragen werden können

Wenn wir nun, auf Grund unserer auf mehr als Jahresfrist zurückreichenden Erfahrungen, die wir mit der ausschließlich kutanen Anwendung eines Jodpräparates, des Jothions, machen konnten, die Absicht haben der Frage der Absorptionsfähigkeit der normalen Menschenhaut näher zu treten, so müssen wir uns ausschließlich mit der kutanen Absorption der Jodpräparate beschäftigen; denn ein Eingehen auf die anderer Substanzen würde uns zu weit führen und den Rahmen dieser Arbeit überschreiten. Wir glauben jedoch, daß die hier niedergelegten Erfahrungen, mit gewissen Modifikationen auch für die Absorption anderer Substanzen vielleicht werden Anwendung finden können, denn meines Erachtens sind nicht nur das Experiment, sondern auch die einfache Überlegung und nüchterne Kritik berufen, in dieser Frage endlich die Entscheidung zu bringen.

In vorliegender Arbeit beabsichtige ich daher zunächst über Versuche, die ich seit vielen Monaten mit „Jothion“ angestellt habe, zu berichten; es soll dann, nach Berücksichtigung der Literatur und Anführung der mit anderen Jodpräparaten vorgenommenen Versuche, sowie mit Heranziehung der für die Hautabsorption wichtigen Faktoren, versucht werden, allgemein gültige Grundsätze für die kutane Absorption der Jodpräparate aufzustellen. Im zweiten Teile dieser Arbeit sollen die mit „Jothion“ erzielten therapeutischen Resultate besprochen werden.

Wir halten es für wichtig, die „Absorption“ von der „Resorption“ scharf zu trennen; bei letzterer handelt es sich um das Hineingelangen in die Zirkulation von bereits im Organismus befindlichen Stoffen, bei erster hingegen um die Aufnahme körperfremder Substanzen.

I.

Pinselt man ohne Anwendung irgend einer besonderen Gewalt eine geringe Menge Jothion auf die makroskopisch vollkommen intakte Haut des Menschen, z. B. auf die Haut des Unterschenkels oder schüttet man eine kleine Menge dieses Jodpräparates auf weiße Gaze und appliziert letztere auf die Haut, so kann man nach kurzer Zeit im Speichel und Harn intensive Jodreaktion nachweisen. Es ist hier die Annahme gewiß naheliegend, daß es sich um eine von der Haut aus erfolgte Jodaufnahme handelt. Wenn ich mich trotzdem bemüht habe, in einer Reihe einfacher Versuche den Nachweis der

cutanen Absorption des Jothions zu erbringen, so wollte ich hiemit versuchen, dank den sehr günstigen Versuchsbedingungen, die uns diese Jodverbindung bietet, die Frage der Aufnahme von Jodpräparaten von der Haut endgültig ihrer Lösung zuzuführen. Finden wir doch in der Literatur einander vollkommen widersprechende Angaben vor und wurde doch, namentlich von älteren Autoren versucht, die kutane Absorption entweder ganz zu leugnen, oder, falls Jod in den Sekreten nachgewiesen werden konnte, dies auf die Verflüchtigung der verwendbaren Jodpräparate und auf ihre Aufnahme durch die Lungen zurückzuführen.

Versuch I. Vor allem mußte die Flüchtigkeit des Jothions festgestellt werden. Zu diesem Zwecke wurden je 5 cm³ des Präparates in eine Reihe von Glaskolben gegeben; in das Lumen derselben reichten am Wattepfropf befestigte mit Stärkekleister imprägnierte Papierstreifen hinein, von welchen ich mich überzeugen konnte, daß sie beim Jodnachweis sich sehr empfindlich zeigten. Eine Anzahl der Gefäße wurde bei Zimmertemperatur aufbewahrt, einige in den Thermostaten bei 37° gebracht und ein Kolben direkt über dem Bunsenbrenner erwärmt. Während in letzterem schon nach 2—3 Minuten die Papierstreifen sich intensiv blauviolett färbten, blieben sie in sämtlichen anderen Gefäßen unverändert. Auf Zusatz eines Tropfens rauchender Salpetersäure ließ sich jedoch auch an den Stärkepapiereisen der etwa 15' bei 37° aufbewahrten Kolben geringe Jodreaktion nachweisen, während die in derselben Weise vorgenommene Prüfung an den bei Zimmertemperatur gehaltenen Gefäßen mit Jothion nach 8 Stunden negative, nach 12 und deutlicher nach 18 Stunden positive Resultate gab. Durch den mehrfach wiederholten Versuch konnte also gezeigt werden, daß bei stärkerem Erwärmen das Jothion sich zerlegt und Jod frei wird, ferner daß es sich bei Körperwärme schon nach relativ kurzer Zeit verflüchtigt und daß es sogar bei Zimmertemperatur, wenn auch sehr langsam, in Dampfform übergeht.

Wenn auch durch diesen Versuch die Möglichkeit des Eindringens des Jothions durch die Atemwege gegeben war, so sprach dennoch eine Reihe von Versuchen ausschließlich für die kutane Aufnahme dieses Jodpräparates.

Versuch II. Einem mittelgroßen Kaninchen werden 2 cm³ Jothion auf die Bauchhaut gepinselt. Drei Tage vor Anstellen des Versuches wurden dem Tiere die Haare geschoren (nicht rasiert) und vor dem Pinseln festgestellt, daß die Haut vollkommen intakt sei. Das Tier wurde derart fixiert, daß ein Lecken der Bauchhaut sicher ausgeschlossen war. Versuchsdauer 2¼ Stunden. Töten des Kaninchens durch Entbluten. Sorgfältiges Abpräparieren der einzelnen Bauchdecken mit gewechselten Instrumenten. In dem durch Punktion der Blase mit steriler Kanüle gewonnenem Harn nach Versetzen mit rauchender Salpetersäure und Ausschütteln mit Chloroform intensive Jodreaktion nachweisbar.

Ein zweites Kaninchen wird in derselben Weise behandelt, nur wird dieselbe Jothionmenge nicht direkt auf die Bauchhaut, sondern auf Guttaperchapapier, in welches der Rumpf des Tieres gewickelt war, gepinselt. Versuchsdauer $2\frac{1}{4}$ Stunden. Vorsichtige Abnahme des Guttaperchapapieres. Im Harn keine Spur Jod nachweisbar.

Diese Versuche sind öfters ausgeführt worden und haben stets dasselbe eindeutige Ergebnis geliefert.

Versuch III. Bei einer größeren Zahl von Personen (über zwanzig) wurde Jothion, teils pur teils in Salbenform derart appliziert, daß die auf einen Flanellappen gegossene, beziehungsweise gestrichene Substanz auf die intakte Haut meist des Unterschenkels fixiert wurde. Darüber kam eine Lage weißer Gaze, Billrothbattist und ein abschließender Verband mit blauen Binden. Das Anlegen eines Verbandes dauerte meistens nicht länger als 2 Minuten. In sämtlichen Versuchen, ließ sich Jod im Speichel und im Harn nachweisen, und zwar nach denselben Zeitintervallen, wie in den zahlreichen therapeutischen Versuchen, bei denen das Jothion direkt auf die Haut gepinselt wurde, ohne Anlegen abschließender Verbände. Wurde jedoch die Haut des Unterschenkels oder Vorderarmes mit Guttaperchapapier umwickelt und letzteres mit Jothion gepinselt, so konnte kein Jod im Harn nachgewiesen werden.

Sowohl die Versuche am Kaninchen, als die am Menschen sprachen also für die kutane Aufnahme des Jothions. Trotzdem wollte ich noch versuchen, ob der Jodnachweis sich nach direkter Einatmung von Jothiondämpfen erbringen läßt.

Versuch IV. 5 cm³ Jothion werden in einem Glaskolben auf 40° C. erhitzt, wobei es zu sehr reichlicher Dampfbildung kommt. Ich versuchte nun zunächst durch den Mund die Dämpfe einzuatmen, mußte dies jedoch wegen heftigen Hustenreizes und Kitzels im Rachen bald aufgeben. Hingegen konnte ich bei geschlossenem Munde etwa 5 Minuten lang durch die Nase die Dämpfe einatmen. Es entstand dabei leichtes Brennen und Hitzegefühl in der Nase, vermehrte Sekretion, Niesreiz und Niesen. Die Prüfung des Nasenschleims, des Speichels und Harnes ergab auch nach einigen Stunden negative Jodreaktion.

Durch die bisher angeführten Versuche ist die Annahme sehr wahrscheinlich gemacht, daß das auf die Haut gebrachte Jothion diese durchdringt, um in den Organismus zu gelangen. Den Beweis der kutanen Absorption dieses Jodpräparates glaube ich aber aus gleich zu schildernden Versuchen erbringen zu können, in welchen ermittelt werden sollte, welche geringste, kutan applizierte Jothionmenge in den Sekreten durch eben noch erkennbare Jodspuren nachweisbar ist. Denn dadurch, daß ich unter Anwendung abschließender Verbände und Benützung solch' geringer Jodmengen, wie dies für andere Jodpräparate bisher in der Literatur nicht bekannt ist, Jod in den Sekreten nachweisen konnte, glaube ich die kutane Absorp-

tionsmöglichkeit, sowohl in ihrer allgemeinen Bedeutung, als auch namentlich für die gewisser Jodverbindungen sicher bewiesen zu haben.

Versuch V. Von einer 5%, beziehungsweise 1% Jothionvaseline-salbe wurden in mehreren Versuchen verschieden große genau abgewogene Mengen auf Flanell gestrichen auf die intakte Haut meist des Unterschenkels oder des Vorderarmes appliziert. Darüber kam stets ein abschließender Verband (wie oben). Ich gebe hier das Protokoll eines solchen Versuches wieder:

Versuch vom 24. Dezember 1904. Versuchsdauer: 14 Stunden.

Name der Patienten	Jodreaktion im Speichel u. Harn vor dem Versuch	Mengen der 1% Iothion- vaselinesalbe, resp. des Iothions und des Gehaltes an Jod	Jodreaktion nach 7 Stunden		Jodreaktion nach 14 St.		Anmerkung
			Speichel	Harn	Speichel	Harn	
Kolb.	negativ	25 g = 0.25 Jth. = 0.2 Jod	deutlich	deutlich	deutlich	deutlich	Nach Abnahme des Verbandes die Haut vollkommen intakt
Chaudl.	"	10 g = 0.2 Jth. = 0.08 Jod	"	"	"	"	
Czech.	"	5 g = 0.05 Jt. = 0.04 Jod	"	"	"	"	
Hehl.	"	1 g = 0.01 Jt. = 0.008 J.	"	Spur	"	"	
Tischl.	"	$\frac{1}{2}$ g = 0.005 Jt. = 0.004 J.	Spur	negat.	Spur	Kaum Spur	

Der untere Grenzwert des kutan absorbierbaren Jothions, dessen Nachweis im Speichel und im Harn (mit der Nitritprobe) nach einer Reihe von Stunden durch eben noch in geringen Spuren auftretende Jodreaktion erbracht werden konnte, beträgt also 0.005 Jothion und da das Präparat zirka 80% Jod enthält, 0.004 Jod. Diese sehr geringen noch zur Aufnahme gelangenden Jothionmengen sprechen entschieden für äußerst günstige Absorptionsverhältnisse dieses Präparates, auf welche auch noch weiter unten eingegangen werden wird.

Es wäre nun von großem Interesse gewesen, den Weg, den das Jothion durch die Haut nimmt, genauer zu verfolgen. A priori lassen sich wohl folgende zwei Annahmen machen: entweder es dringt von jeder Stelle der Epidermis ein und ist in einem gewissen Zeitpunkt diffus in sämtlichen Gewebsschichten, aus denen sich die Haut zusammensetzt, enthalten, oder das Jothion gelangt ausschließlich oder doch vorzugsweise in die Schweißdrüsen, in die Haarbälge und Talgdrüsen. Um diesen

Nachweis führen zu können, müßte man durch genaue mikrochemische Reaktionen die Anwesenheit von Jod im Gewebe feststellen. Wir verfügen jedoch derzeit über keine verlässliche Methode, die uns darüber belehren würde. Untersucht man mit dem Gefriermikrotom hergestellte Schnitte von mit Jothion gepinselter Haut, so kann über die uns interessierende Frage nichts ausgesagt werden, indem sich hier, im Gegensatz zu der mit Jodtinktur gepinselten Haut, keine gelbe Verfärbung des Stratum corneum oder einzelner Teile des Rete Malpighi etc. feststellen läßt. Auch Versuche, die ich mit einer Mischung von Jothion und im Olivenöl gelöstem Ferrum sesquichloratum anstellte, und von welchen ich erwartete, daß sie durch den leicht zu erbringenden Nachweis des Eisenpigmentes in der Haut, uns gleichzeitig über die topographischen Verhältnisse des im Gewebe abgelagerten Jods Aufschluß geben würden, sind nicht befriedigend ausgefallen und müssen wir daher an dieser Stelle uns versagen, die eine oder die andere der oben geäußerten Ansichten zu akzeptieren.

Die kutane Absorption des Jothions erfolgt sehr rasch.

Versuch VI. Vier Personen werden an den Unterschenkeln mit je 3 cm² Jothion gepinselt. Jede Pinselung nimmt etwa 2—3 Minuten in Anspruch. Sofort und verschieden lange Zeit darnach wird das auf der Haut befindliche Jothion mit einem reinen Handtuch weggewischt, die Haut mit Wasser und Seife gewaschen und getrocknet. Das Ergebnis

Name der Versuchsperson	Entfernung des Jothions nach der Pinselung	Nach 3 Stunden Jodreaktion		Anmerkung
		im Speichel	im Harn	
Altend.	sofort	—	—	Auch nach 8 und 18 Stunden bei Altend. Jodreaktion im Harn negativ, im Speichel Spuren Jod.
Cz.	nach 5'	deutl. Reaktion	deutl. Reaktion	
Wint.	nach 10'	intens. Reaktion	int. Jodreaktion	
Gr.	nach 15'	"	"	

dieses Versuches zeigt folgende kleine Tabelle; wird sofort nach Beendigung der Pinselung das Jothion so gut als möglich von der Haut entfernt, so bleibt das Auftreten von Jod auch bei der nach 18 Stunden vorgenommenen Prüfung im Harn aus, im Speichel lassen sich jedoch geringe Spuren Jod nachweisen. Bei 5 Minuten langer Einwirkung des

Jothions auf die Haut, ist es schon zur Absorption des Präparates gekommen und das Abtrocknen der gepinselten Stellen kann deutliches Auftreten der Jodreaktion in den Sekreten nicht mehr verhindern.

Nach Pinselungen mit Jothion kommt es wie bei jeder kutanen Joddarreichung falls sie von Aufnahme von Jod gefolgt ist, stets zunächst zum Auftreten der Jodreaktion im Speichel und später erst im Harn. Zwischen der kutanen Jothionapplikation und dem ersten Auftreten von Jod in den Sekreten vergeht stets ein gewisser Zeitraum, der in meinen Versuchen innerhalb gewisser Grenzen Schwankungen zeigte, jedoch nie weniger als 15–20 Minuten betrug. Auch dieser Umstand spricht für die kutane Aufnahme des Jothions; denn würde es sich verflüchtigen und in die oberen Luftwege gelangen, so dürfte sich ein geringer Bruchteil desselben auch im Speichel lösen und in diesem schon sehr kurze Zeit nach der Pinselung nachweisbar sein, oder es könnte ein Teil desselben mit dem Speichel verschluckt werden und es müßte dann der Nachweis im Harn viel früher, als dies in meinen Versuchen der Fall war, festgestellt werden können, da bei interner Aufnahme die Ausscheidung im Harn sehr bald beginnt.

In der Literatur finden sich keine näheren Angaben über die zeitlichen Verhältnisse bezüglich des ersten Auftretens von Jod in den Sekreten nach kutaner Anwendung von Jodpräparaten. Ich habe es daher bei meinen therapeutischen Versuchen mit Jothion des Interesses für Wert gehalten, die bei mehr als 30 Personen vorgenommenen Speichel- und Harnuntersuchungen unter einander auf das erste Auftreten von Jod vergleichend zu untersuchen. Es wurde selbstverständlich das Fehlen von Jod in den Sekreten vor der ersten Pinselung festgestellt und nach derselben der Speichel in Intervallen von 5–10', der Harn in solchen von 20–30 Minuten untersucht. Das früheste Auftreten von Jod notierten wir nach 15' im Speichel, nach 40' im Harn, am spätesten im Speichel nach $\frac{5}{4}$ Stunden, im Harn nach $2\frac{1}{2}$ Stunden. Entsprechend der Größe der angewendeten Jothionmenge konnte allerdings in einigen Fällen ein früheres Auftreten von Jod im Speichel und im Harn nachgewiesen werden; doch bildete dies nicht die Regel, da offenbar auch individuelle Momente hier berücksichtigt werden müssen, die in dem einen Falle eine raschere, in dem anderen eine langsamere Absorption herbeiführten. Wurden immer geringere Jothionmengen benützt, so konnte dadurch der Jodnachweis in den Sekreten immer mehr und mehr hinausgeschoben werden und bei Anwendung allgeringster Mengen dieses Präparates, die noch kutan absorbiert werden können, haben wir in einigen Fällen wohl noch den Jodnachweis im Speichel, nicht aber im Harn führen können. (Vide pag. 269.)

Es war auch von Interesse nachzuforschen, ob bei der kutanen Absorption des Jothions sich Unterschiede geltend machen würden, je nach der Beschaffenheit der Haut, der Dicke des Panniculus adiposus, ferner je nach Alter und Geschlecht, nach dem Ernährungszustand und endlich auch je nach der Pinselung verschiedener Hautstellen desselben Individuum. Die Resultate meiner in dieser Hinsicht vorgenommenen, noch nicht sehr zahlreichen Versuche sind jedoch sehr geringfügig und in manchen Fällen nicht vollkommen eindeutig gewesen, so daß wir, vorläufig wenigstens, glauben möchten, die oben genannten Momente vernachlässigen zu dürfen.

Nach Pinselungen mit Jothion wird Jod nicht nur rasch absorbiert, sondern auch, ähnlich wie bei der internen Darreichung von Jodkalium oder Jodnatrium, **r a s c h a u s g e s c h i e d e n**. Wir konnten in unseren Fällen eine gewisse Regelmäßigkeit feststellen, indem am 3. spätestens am 4. Tage nach der letzten Pinselung kein Jod im Harn mehr nachweisbar war, unabhängig von der Zahl der Pinselungen, also von der Menge des aufgenommenen Jods. Nach dem Verschwinden der Jodreaktion im Harn kann man aber noch durch viele Tage geringste Spuren Jod im Speichel finden.

Als Methode des Jodnachweises benützten wir in der Regel die Nitritprobe, indem der Harn mit 8—10 Tropfen rauchender Salpetersäure versetzt und mit Chloroform ausgeschüttelt wurde. Noch in der Verdünnung 1 : 75000 läßt sich nach **M e u r e r** mit dieser Probe der Jodnachweis erbringen. Feinere Prüfungsmethoden, namentlich die durch Veraschung, halten wir bei intern oder intramuskulär dargereichten Jodpräparaten für berechtigt, hingegen bei kutaner Anwendung derselben für nicht ganz einwandfrei; denn das Vorfinden minimalster Jodspuren im Harn könnte auf geringfügige, sehr leicht zu übersehende Hautdefekte zurückgeführt werden, in welchem Falle es sich nicht mehr um die Absorption einer normalen Haut handelt, während, wenn beim Anwenden gewöhnlicher Proben deutliche Jodreaktion sich feststellen läßt, dies (selbstverständlich unter Vermeidung jeder Versuchsfehlerquelle) entschieden für die kutane Absorption spricht.

In vielen Fällen habe ich, nachdem am 3. oder 4. Tage nach der letzten Pinselung, mit der Nitritprobe kein Jod mehr nachweisbar war, den Harn mit Kalicausticum gekocht, nach dem Erkalten desselben mit Schwefelsäure angesäuert und wieder mit der Nitritprobe auf Jod geprüft. Ich habe dabei nie Jod nachweisen können. Es sollte damit der Nachweis geführt werden, daß auch solch' kleine Jodmengen, die etwa an „jodbindende“ Substanzen des Harnes (wie Harnsäure, Xanthin und Hypoxanthin) gebunden waren und sich daher dem gewöhnlichen Nachweis entzogen, nicht mehr vorhanden waren.

Ob das Jothion als solches von der Haut absorbiert oder nach Zerlegung desselben freies Jod aufgenommen wird, darüber läßt sich keine bestimmte Entscheidung treffen. In sehr zahlreichen Versuchen mit Jothion konnte ich nie freies Jod nachweisen. Bei den äußerst günstigen Absorptionsverhältnissen dieses Jodpräparates dürfte die Annahme wahrscheinlich sein, daß das in Fetten und in Öl sich außerordentlich leicht lösende Jothion direkt als solches von der Haut aufgenommen wird, daß es dann im Organismus zerlegt und an Alkalien gebunden wird, in welcher Form es auch zur Ausscheidung gelangt.

Fasse ich nun meine Versuche mit Jothion zusammen, so ist es mir gelungen festzustellen, daß es ausschließlich von der Haut, und zwar bei Anwendung solch geringer Mengen, wie dies für andere Jodpräparate nicht bekannt ist, absorbiert wird; daß die Absorption rasch erfolgt und ferner daß auch die Ausscheidung aus dem Organismus sich schnell vollzieht.

Bevor ich nun zu meinen Versuchen mit anderen Jodpräparaten übergehe, will ich hier eine kurze Übersicht über die wichtigsten, auf die Frage der kutanen Absorption von Jodverbindungen bezugnehmenden Arbeiten geben, da wir auf einzelne derselben werden später zurückkommen müssen. Eine kurze Angabe derselben erscheint daher an dieser Stelle gerechtfertigt.

Von den Jodverbindungen, die bisher das Interesse der Autoren lebhaft erregten, sind namentlich zwei hervorzuheben, das Jodkalium und die Jodtinktur, da diese in der ärztlichen Praxis häufig angewendet werden und es daher längst erwünscht war, festzustellen, ob die genannten zwei Substanzen die Haut zu durchdringen vermögen.

Von älteren Autoren (Waller, Rosenthal etc.) wurde zwar die Frage der Absorption wässriger Jodkaliumlösungen im positiven Sinne beantwortet; ihre Versuche können jedoch einer genauen Kritik keinen Stand halten.

In Badeversuchen mit wässrigen Jodkalilösungen konnte Röhrig in den Sekreten kein Jod nachweisen. Hingegen behauptete dieser Autor, daß fein zerstäubte wässrige Jodkalilösungen durch die Haut zu dringen vermögen, eine Angabe, die v. Wittich nicht bestätigen konnte. Ließ jedoch Wittich, beim Einhalten aller möglichen Kautelen, Jodkalilösungen auf die zarte Kaninchenhaut zerstäuben, so erzielte er positive Resultate; er macht daher mit Recht aufmerksam, daß man von den Resultaten in Tierversuchen keine Schlußfolgerungen auf die Menschenhaut ziehen dürfe.

Nach Fleischers ausgedehnten Untersuchungen findet eine Aufnahme von im Wasser gelöstem Jodkalium von der Haut nicht statt; ebenso wenig konnte er eine Resorption von im Alkohol gelöstem Jod oder Jodkali nachweisen. Ferner hat Fleischer festgestellt, daß eine einmalige kräftige Einpinselung mit Jodtinktur keine Aufnahme von Jod durch die Haut zur Folge habe.

Nachdem es wünschenswert war zu sehen, wie sich die Verhältnisse bei einer längeren Einwirkung der Jodtinktur auf die Haut gestalten, hat Ritter mittels besonderer Vorrichtungen durch 15–20 Stunden Jodtinktur auf die Haut einwirken lassen, ohne Jod in den Sekreten nachweisen zu können, während in einem Fall, in welchem es zu einer starken Entzündung und ödematösen Schwellung der Haut kam, im Harn eine eben deutliche Reaktion zu erkennen war. Auf Grund seiner Versuche leugnet Ritter des weiteren auch die Absorption fein zerstäubter Jodkalilösungen von der Haut.

Von älteren Autoren wurde der Flüchtigkeit der Jodtinktur eine besonders große Rolle zugeschrieben und angenommen, daß nach Pinselungen mit Jodtinktur, diese nicht durch die Haut, sondern in Dampfform durch die Luftwege in den Organismus gelange. Ja, es soll sogar Demarquay gelungen sein festzustellen, daß nach Pinselungen größerer Hautpartien mit Jodtinktur in Krankensälen nicht nur der Harn des betreffenden Kranken, sondern der sämtlicher Mitbewohner des Saales und selbst des die Operation vornehmenden Arztes Jod enthalte (!)

Peters konnte diese Angaben nicht bestätigen und in eigenen Versuchen mit Jodtinktur im Speichel und im Harn kein Jod nachweisen. Ferner führt Peters einen von seinem Mitarbeiter Klingemann ausgeführten Versuch an, der durch einige Minuten an einer Flasche roch, welche Jodum purum enthielt. In dem nach 1, 3 und 6½ Stunden gelassenen Harn konnte auch nach der Veraschung desselben kein Jod nachgewiesen werden. Trotzdem kehrt in einzelnen Arbeiten immer die Ansicht wieder, daß der Jodnachweis in den Sekreten auf das Hineingelangen der Dämpfe in die Luftwege zurückzuführen sei. So behauptete Braune nach einem Jodkaliumfußbad nur dann Jod in den Sekreten zu finden, wenn eine Verdunstung stattfinden konnte. Die Reaktion mißlang stets, sobald er die Verdunstung durch eine auf die Oberfläche des Wassers ausgebreitete Ölschicht verhinderte.

Gegen die kutane Absorption von Jodpräparaten sprechen sich noch folgende Autoren aus:

Stas erhielt bei Anwendung wässriger Jodkalilösungen negative Resultate; wurde Jodtinktur durch 5 Tage auf die Brust appliziert, so kam es zur Abhebung der Epidermis und dadurch auch zur Jodaufnahme.

Linossier und Launois fanden, daß die Resorption von Jod nach Einpinselung mit Jodtinktur sehr geringfügig ist, wenn die eingepinselte Stelle offen bleibt; sie wird viel bedeutender, wenn sie hermetisch eingewickelt wird.

Guinard und Bouret rieben Jodkaliumsalben verschiedener Konzentrationen, zuletzt aus gleichen Teilen Jodkalium und Fett beziehungsweise Lanolin und Vaseline bestehend, in große Hautflächen ein und konnten weder an demselben Tage noch am nächsten Morgen eine Spur Jod im Harn nachweisen, selbst wenn die Haut vor den Versuchen mit Seife abgerieben worden war.

Ja wein hat Versuche mit Jodkalisalben vorgenommen, wobei er als Salbenkonstituens *Axungia porci*, Vaseline und Lanolin benützte. In 15 Fällen fand er nur zwei positive Resultate, doch trat bei einem dieser Fälle während der Massage ein Erythem auf und wurden einige kleine Kratzwunden gesetzt. Den von anderen Autoren oft angeführten Weg der Aufnahme von Jod durch die Luftwege, glaubt er nicht verantwortlich machen zu müssen, da Jodkalium kein flüchtiges Salz sei.

Kopf verwendete nebst wässrigen und alkoholischen Lösungen auch 10% Jodkaliumvaselinesalben. Wenn auch in sämtlichen Experimenten Jod nachgewiesen werden konnte, so sind seine Versuche insofern ganz wertlos, als, wie der Autor erklärt, Reizerscheinungen von Seite der Haut, Rötung mit folgender Abschuppung etc. sich nicht vermeiden ließen; jedenfalls ist die Absorption nicht durch die normale Haut erfolgt.

Endlich nimmt du Mesnil in mehreren ausführlichen Arbeiten in der ganzen Frage der kutanen Absorption, sowohl was die Aufnahme von Gasen, als die von Flüssigkeiten und Salben betrifft, eine vollkommen ablehnende Haltung ein und spricht sich dahin aus, „daß von Seite der intakten menschlichen Haut bei Einreibungen mit nicht reizenden Salben eine mit den üblichen Untersuchungsmethoden nachweisbare Resorption nicht stattfindet“. Gelangt man in einer Zahl von Fällen, wo mehr weniger energisch die Haut eingerieben wird, zu positiven Resultaten und kann die betreffende Substanz nur bei Anwendung der allerfeinsten Prüfungsmethoden und Verarbeitung großer Urinmengen nachgewiesen werden, so beweist dies — nach du Mesnil — daß die normale Haut undurchgängig sei und erklärt sich vielmehr die in Spuren nachgewiesene Substanz durch bei der Reibung entstandene, minimale, leicht zu übersehende Defekte der Haut, denn wäre die Substanz durchgängig, so müßte sie im Harn in größerer Menge und leicht nachgewiesen werden können.

Daß durch ungleich energisches Einreiben von Salben ungleiche Resultate erlangt werden können, dafür sprechen die Versuche von Köbner, der nach energischem Eindrücken von Jodkaliumlanolinsalben sehr bald Jod im Speichel und im Harn nachweisen konnte; nach oberflächlichem Einreiben von Seiten seines Assistenten zeigte der Urin aber keine Jodreaktion.

Im Gegensatze zu den bis jetzt erwähnten Autoren, treten zahlreiche Untersucher für die kutane Absorption der Jodpräparate ein.

Schon Röhrig behauptete, wie schon einmal erwähnt, daß wässrige, feinzerstäubte Jodkalilösungen durch die Haut zu dringen vermögen.

Rozsahegyi spricht sich dahin aus, daß aus reiner, frischer Jodkaliumsalse von der Haut aus Jod resorbiert werde, aber in so verschwindend geringer Menge, daß es als Heilfaktor nicht in Betracht gezogen werden könne.

Guttman fand bei Anwendung von Jodjodkalilanolinsalben wenigstens in einem Teile der Fälle Jod im Harn.

v. Kopff gelang der Jodnachweis im Harn, wenn er die unteren Extremitäten der Versuchsperson 60—80 Minuten in einem Bade ließ, welches 2% Jodkalium enthielt.

Peters fand Jod im Harn nach der Applikation einer 10% Jodkalilanolinsalbe.

Während v. Ziemssen jede Absorption von im Wasser oder Weingeist gelösten Stoffen (Jod etc.) von der Haut in Abrede stellte, wurde später unter seiner Leitung von Juhl nachgewiesen, daß wässerige und leichter alkoholische Jodkalilösungen und Jodtinktur stets die Haut zu durchdringen, vermögen, wobei die Versuche unter besonderen Kautelen ausgeführt wurden und durch Kontrollversuche ausgeschlossen, daß etwa der betreffende Stoff, mit dem experimentiert wurde, sich in der Zimmerluft befand.

Traube-Mengarini untersuchte die mit wässerigen Jodkalilösungen und mit Jodtinktur gepinselte Haut des Menschen und des Hundes, indem sie die excidierten Hautstückchen mit dem Gefriermikrotom in Schnitte zerlegte, die sie der mikroskopischen Untersuchung unterwarf. Aus den der Arbeit beigegebenen Abbildungen kann man eine strohgelbe Färbung der Hornschichte, einzelner Teile des Rete Malpighi und selbst einzelner Lymphgefäße des Corium erkennen. Es finden sich jedoch keine Angaben über den Jodnachweis in den Sekreten.

In einer sehr fleißigen Arbeit hat ferner Brock über mikroskopische Untersuchungen der mit verschiedenen Stoffen, auch mit Jod und Jodkali behandelten Haut vom Menschen und Tieren berichtet; nach Brock können Jodlösungen infolge ihrer Flüchtigkeit von der Haut aufgenommen werden, für andere (nicht flüchtige) Stoffe ist die normale Haut undurchgängig.

Nach Filehne, auf dessen bedeutende Untersuchungen noch weiter unten eingegangen werden wird, wird Jodkalium von wasserfreiem Lanolin nicht aufgenommen, wohl aber von Lanolinum hydricum;reibt man Jodkalium mit wasserhaltigem Lanolin, so wird Jod frei (das Lanolin bräunt sich) und in dem freien Jod enthaltendem Lanolin löst sich alsdann auch das Jodkalium und kann es daher in dieser Form die Epidermis durchdringen.

Lion benützte in seinen Versuchen 10% Jodkalisalben mit verschiedenen Konstituentien (Vaselin flav. americ. Adeps suillus, Vasogen, Lanolin, Adeps lanae, Resorbin). Bei Verwendung größerer Salbenmengen (50—100 g) konnte Lion bei Vaselin, Adeps suillus und Vasogen stets, nie hingegen bei Resorbin und Lanolin Jod in den Sekreten finden.

Die Resultate Lions finden Bestätigung in einer vor kurzer Zeit erschienenen Arbeit von Hirschfeld und Pollio, doch konnten diese

Autoren auch bei Anwendung geringer Salbenmengen den Nachweis von Jod im Harn erbringen.

Während in sämtlichen bis jetzt angeführten Arbeiten nur die theoretische Bedeutung der kutanen Absorption der Jodpräparate Gegenstand des Studiums war, hat vor mehreren Jahren Leistikow das Jodvasogen zu therapeutischen Zwecken in Form von systematischen Einreibungen bei Syphilis empfohlen. Endlich findet sich noch eine kurze Angabe von Wunder, der mit der ausschließlich kutanen Anwendung eines Jodpräparates, des Jodosolvins befriedigende therapeutische Resultate erzielt hat.

In dieser Zusammenfassung der wichtigsten die Frage der kutanen Aufnahme von Jodverbindungen betreffenden Untersuchungen bin ich, wie ersichtlich, nicht chronologisch vorgegangen; es wurden vielmehr, der besseren Übersicht halber, die einzelnen Arbeiten je nach dem Standpunkt des betreffenden Autors und je nach der Art der verwendeten Jodverbindungen (Lösungen, Salben etc.) angeführt. Man ersieht aus dieser Zusammenstellung, daß während eine Reihe von Autoren zu negativen Resultaten gelangte, andere Untersucher, beim Studium derselben Substanzen, zu positiven Ergebnissen kamen. Bei diesen einander widersprechenden Angaben war es daher für uns von Interesse, im Anschluß an die Versuche mit Jothion, auch andere Jodpräparate in eigenen Versuchen auf ihre kutane Absorbierbarkeit und auf Grund dieser auf ihre therapeutische Verwendbarkeit zu prüfen. Meine Versuche wurden nur mit Jodtinktur und Jodkalisalben ausgeführt, da es mir unnötig erschien, auch andere Jodverbindungen, die, wenn sie auch in der Therapie sonst mit Recht eine Rolle spielen (Jodoform etc.), für die kutane Anwendung in praxi jedoch nicht in Betracht kommen, auf ihre Aufnahme von der Haut zu prüfen.

Mit Jodtinktur wurden nicht sehr zahlreiche Versuche vorgenommen, da das Resultat vollkommen eindeutig war. In der Regel wurden 10 cm^3 der Jodtinktur auf die völlig intakte Haut der unteren Extremitäten gepinselt und trocknen gelassen. Von 10 Personen, die in dieser Weise behandelt wurden, konnten nur bei einer am nächsten Morgen geringe Spuren Jod im Harn gefunden werden; doch kam es in diesem Falle zu einer Rötung der Haut, die dann auch von einer oberflächlichen Abschuppung gefolgt war, so daß ich der Ansicht bin, daß nach einer einmaligen Pinselung der intakten Haut des Menschen mit 10 cm^3 Jodtinktur sich weder im Speichel noch im Harne der Versuchspersonen (mit der Nitritprobe) Jod nachweisen läßt. Der Harn wurde in diesen Versuchen, um etwa geringe Jodmengen nicht zu übersehen, auch mit Kalilauge gekocht, nach dem Erkalten mit Schwefelsäure angesäuert und nach Versetzen mit einigen Tropfen rauchender Salpetersäure mit

Chloroform ausgeschüttelt. Ob Jodtinktur von der normalen Haut des Menschen überhaupt absorbiert wird, läßt sich aus meinen Versuchen natürlich nicht erschließen, da wegen Gefahr der Hautreizung weder mit größeren Mengen noch mit längeren Einwirkungszeiten der Jodtinktur Versuche vorgenommen werden konnten. Im Gegensatz zu älteren Angaben glaube ich jedoch behaupten zu dürfen, daß die Jodtinktur sich nicht durch besondere Flüchtigkeit auszeichnet und daß nicht der geringste Anlaß vorliegt, anzunehmen, daß die Dämpfe der Jodtinktur auf dem Wege der Respiration in den Organismus gelangen.

In den mit Jodkalisalben vorgenommenen Versuchen wurden folgende Salbenkonstituentien verwendet: Vaseline, Vasogen, Petron, Vasenol und Lanolin. Die Salben wurden nie eingerieben, sondern auf Flanell gestrichen auf die intakte Haut meist des Unterschenkels appliziert. Darüber kam stets ein abschließender Verband, bestehend aus einer Lage weißer Gaze, Billrothbatist, Kalikotbinde und einer blauen Binde. Es ist selbstverständlich, daß nicht nur auf gutes Anliegen der Verbände, die ein Verschleppen von Salbenteilchen verhindern sollten, geachtet wurde, sondern daß wir uns stets, nach Abnahme der Verbände, auch vom Zustande der Haut überzeugten. Der Verband blieb stets nur bis zum ersten deutlichen Auftreten der Jodreaktion im Harn liegen. Wir haben nach Applikation von Jodkalisalben stets Jod in den Sekreten nachweisen können und sind daher unsere Versuche eine Bestätigung der Angaben Lions, ferner jener von Hirschfeld und Pollio etc. Nur bezüglich des Lanolins als Salbengrundlage kamen wir zu etwas abweichenden Resultaten, die weiter unten Erwähnung finden.

Ähnlich wie beim Jothion handelt es sich bei der Anwendung von Jodkalisalben ausschließlich um kutane Jodaufnahme, da einerseits vollkommen abschließende Verbände angelegt wurden, andererseits diese Substanzen nicht flüchtiger Natur sind; die Annahme des Eindringens derselben auf irgend einem anderen Wege als durch die Haut, kann daher nicht den geringsten Grad von Wahrscheinlichkeit für sich in Anspruch nehmen.

Der Jodnachweis wurde stets durch Versetzen mit einigen Tropfen rauchender Salpetersäure und Ausschütteln mit Chloroform erbracht.

Freies Jod habe ich in meinen Versuchen mit Jodkalisalben, ebenso wie Lion und Hirschfeld und Pollio nie nachweisen können. Die teils auf den mit Salbe bestrichenen Flanellappen, teils zwischen den einzelnen Lagen des Verbandes eingelegten empfindlichen Stärkekleisterpapiere blieben stets unverändert.

Das Auftreten von Jod in den Sekreten hängt nach kutaner Anwendung von Jodkalisalben zunächst von der Einwirkungszeit der Salbe, also von der Dauer des Kontaktes zwischen Salbe und Haut, ab. In einem Versuche, in dem wir je 50 g einer 10% Jodkalivaselinsalbe unter abschließenden Verbänden auf die Haut von 3 Versuchspersonen auflegten, die Salbe jedoch verschieden lange Zeit appliziert ließen, ergaben sich bei der Prüfung auf Jod folgende Daten:

Name der Versuchsperson	Zeit der Einwirkung	Prüfung auf Jod nach 7 Stunden		Prüfung auf Jod nach 18 Stunden		Anmerkung
		Speichel	Harn	Speichel	Harn	
Al.	1 Stunde	—	—	sehr schw. Reaktion	—	Nach Abnahme der Verbände die Haut intakt
Sch.	2 Stunden	Spur	—	Spur	?	
Har.	7 Stunden	sehr deutlich	deutlich	sehr deutlich	sehr deutlich	

Nach einstündiger Einwirkung einer größeren Menge einer 10% Jodkalisalbe kommt es zur Aufnahme solch' verschwindend kleiner Mengen, daß diese nur nach vielen Stunden und nur im Speichel, nicht auch im Harn gefunden werden können; mit Verlängerung des Kontaktes zwischen Haut und Salbe wird immer mehr von letzterer absorbiert.

Bei der Anwendung von Jodkalisalben erscheint ferner die kutane Jodaufnahme von der Salbenmenge, vom Prozentgehalt der Salbe an Jodkali und auch vom Salbenkonstituens abhängig. Unsere mit verschiedenen hochprozentigen Jodkalisalben und mit verschiedenen Salbengrundlagen vorgenommenen Versuche, deren Resultat wir übersichtlich in beifolgender Tabelle geben, stimmen mit den Angaben von Lion und Hirschfeld und Pollio größtenteils überein. Es zeigt sich, daß bei Verwendung frischer Lanolinsalben kein Jod aufgenommen wird, ferner daß das Auftreten von Jod im Harn umso später erfolgt, je geringer der Jodkaligehalt der Salbe ist und daß bei niederem Prozentgehalt derselben, auch bei Anwendung größerer Salbenmengen der Jodnachweis ausbleibt.

Bei der Benützung frischer Jodkalilanolinsalben konnten auch wir im Harn und im Speichel kein Jod nachweisen; verwendeten wir aber ältere Salben so ließ sich, allerdings nur in einzelnen Fällen, Jod feststellen, Jodkalilanolinsalben können

daher, unseres Erachtens, therapeutisch nicht in Betracht kommen: die von uns gemachte Beobachtung könnte aber einen Fingerzeig für die bis jetzt nicht geklärte Tatsache abgeben, daß aus Jodkalilanolinsalben keine Jodaufnahme erfolgt. In älteren Angaben (Peters etc.) wird zwar die Absorption dieser Salben behauptet, sie wird aber in verlässlichen Untersuchungen der letzten Jahre (Lion, vor kurzer Zeit Hirschfeld und Pollio) negiert. Nun kann nach Filehne Jodkali mit wasserhaltigem Lanolin verrieben die Epidermis durchdringen, und, wie schon erwähnt, konnten auch wir in einzelnen Fällen, allerdings nach einer etwa 3 Tage langer Einwirkungszeit der Salbe, und oft nur im Speichel, nicht auch im Harn, geringe Mengen Jod nachweisen; dies gelang uns aber nur nach Anwendung von etwa 2—3 Wochen alten, stets an der Luft gestandenen Salben, nachdem es zu einer intensiven Bräunung derselben gekommen war. Letztere findet sich nur an den der Luft frei

Salben- menge in g	Jodkalivaseline			Jodkalifetron			Frische Jodkalilanolin		
	10%	5%	1%	10%	5%	1%	10%	5%	1%
n a c h f ü n f S t u n d e n									
50	geringe Reakt.	Spur	0	geringe Reakt.	0	0	0	0	—
20	Spur	0	0	0	0	0	—	—	—
10	0	0	—	0	0	—	—	—	—
1	0	0	—	0	0	—	—	—	—
n a c h a c h t z e h n S t u n d e n									
50	sehr dtl. Reakt.	deutl. Reakt.	0	sehr dtl. Reakt.	deutl. Reakt.	0	0	0	—
20	geringe Reakt.	geringe Reakt.	0	geringe Reakt.	Spur	0	—	—	—
10	dto.	0	—	dto.	0	—	—	—	—
1	Spur	0	—	Spur	0	—	—	—	—

In dieser Tabelle haben wir uns willkürlich eine Skala von Bezeichnungen zurechtgelegt, welche den Ausfall der Jodreaktion versinnbildlichen sollen: „intensive, sehr deutliche, deutliche, geringe Reaktion und Spur“.

zugänglichen Teilen der Salbe und nur in ihren oberflächlichsten Schichten und sie darf als sichtbarer Ausdruck einer in der Salbe vor sich gegangenen chemischen Veränderung aufgefaßt werden, wobei möglicherweise eine derartige Bindung frei gewordenen Jods an das Salbenkonstituens erfolgt, die eine, wenn auch sehr geringe Absorption ermöglicht. Akzeptiert man die Ansicht Heffters, daß bei der kutanen Darreichung von Jodkalisalben es zur Aufnahme von Jod nach Zerlegung des Jodkalium kommt, wobei dieser Prozeß durch geringe Wasserstoffperoxydmengen, die bei der unter Einfluß von Wasser und Luft erfolgenden Autooxydation der tierischen Fette gebildet werden, veranlaßt wird, so müßte man bezüglich der Lanolinsalben die Annahme machen, daß hier dieser Prozeß ausbleibt. Ich glaube dies der besonderen Zähigkeit der frischen Lanolinsalben zuschreiben zu dürfen; denn diese verhindert den Zutritt der atmosphärischen Agentien, unter deren Einfluß sicherlich die Bräunung entsteht, zu den tieferen Teilen der Salbe und somit auch den für die Absorption notwendigen chemischen Vorgang.

Von Interesse ist auch der retardierende Einfluß des Lanolins bei der Absorption des Jothions. Wenn man einerseits die Haut mit Jothion pinselt, andererseits Salben dieser Jodverbindung mit Vaseline und Lanolin auf die Haut appliziert, so läßt sich, bei stets gleichem Gehalte an Jothion, der Jodnachweis am frühesten bei der Pinselung, am spätesten bei der Anwendung der Lanolinsalbe führen. Es zeigt sich dabei kein Unterschied, ob man wasserfreies oder wasserhaltiges Lanolin anwendet. Endlich wäre noch bezüglich des Lanolins hervorzuheben, daß nach Anwendung von Jothionlanolinsalben seltener als nach Benützung reinen Jothions Erscheinungen von Jodismus zu beobachten sind.

Die Resultate, zu welchen man beim Studium der kutanen Absorption der Jodkalisalben gelangt, sind insofern lehrreich, als sie uns den Schlüssel für das Verständnis der über dieses Thema in der Literatur sich vorfindenden, oft diametral entgegengesetzten Ansichten abgeben. Die kutane Absorption von Stoffen und speziell der uns hier interessierenden Jodpräparate scheint gesetzmäßig von einer Reihe von Faktoren abhängig zu sein und es ist von Wichtigkeit, sich über diese vollkommene Klarheit zu verschaffen.

Welche sind nun aber die Momente, die im allgemeinen die Absorptionsfähigkeit der Haut herbeiführen oder welche Bedingungen muß eine auf die normale Menschenhaut gebrachte Substanz erfüllen, um absorbiert werden zu können?

Sieht man von den Autoren, die die Absorption der normalen Haut überhaupt leugnen, ab, so wurde bisher diese Frage in sehr verschiedener Weise beantwortet.

Röhrig nimmt an, daß der Grund für die kutane Aufnahme von Stoffen aus chloroformigen, ätherischen und alkoholischen Lösungen im Vermögen dieser Vehikel, sich rasch zu verflüchtigen, liegt, wobei sie die Epidermis durchdringen und feinste in ihnen suspendierte Partikel mit sich fortreißen und sie der Säftemasse zuführen.

Diese Theorie Röhrigs, die der Flüchtigkeit des auf die Haut applizierten Stoffes die größte Rolle zuschreibt, hat sich bis in die letzten Jahre in der Literatur weiter fortgesponnen und von Zeit zu Zeit wieder Vertreter gefunden.

Winternitz akzeptiert zwar die Ansicht Röhrigs, jedoch nicht in der von diesem Autor vertretenen Form. Die Absorption hängt vielmehr mit der Benetzbarkeit der Haut und mit den daraus sich ergebenden Kapillarscheinungen zusammen. Unter gewöhnlichen Umständen benetzen wässrige Lösungen nicht die Haut, eine Quellung der oberen Hautschichten und ein Eindringen in die Hautporen findet nicht statt; es erfolgt keine Absorption. Für die Aufnahme von flüchtigen, fettlösenden Vehikeln kann jedoch — nach Winternitz — die Epidermis kaum in Frage kommen; es kommen vielmehr die Hautporen hier in Betracht. Die sehr engen Kapillareinstülpungen der Haut enden blind und sind mit Luft gefüllt. Der Äther- oder Chloroformdampf nimmt nun ganz oder teilweise die Stelle der Luft ein und es erfolgt eine Diffusion der Dämpfe aus den kleinen Hohlräumen; dadurch wird Platz für ein Weiterrücken der Flüssigkeit in die Kapillarräume geschaffen und die Flüssigkeit kann dann den gelöst enthaltenen Stoff durch Osmose abgeben.

Traube-Mengarini glaubt die Aufnahme von Jodpräparaten auf Veränderungen chemischer Natur zurückführen zu können, indem das Jod eine chemische Verwandtschaft zu den meisten, wenn nicht zu allen Bestandteilen der Haut besitzt, mit denen es chemische Verbindungen eingeht. Das Jod nimmt in dieser Beziehung eine besondere Stellung ein; bei anderen Stoffen dürfte hingegen außer der Art ihrer Lösung auch der Grad der Verkleinerung, in der sie auf die Haut gelangen, von Bedeutung sein.

Nicht uninteressant sind ferner die Ansichten einzelner Autoren, welche bei der Absorption der Haut „biologische“ Faktoren ins Treffen führen.

Merk hat in mehreren Arbeiten auf die lebhafte und rege zelluläre Tätigkeit der Hornschicht und ihrer Zellen hingewiesen und nach Versuchen, die er mit der Einwirkung von salpetersaurem Silber, Säuren, Crotonöl etc. auf die überlebende Menschenhaut anstellte, geschlossen, daß die Haut ein Schutzorgan des Organismus bildet, indem sie sich gegen das Eindringen von Flüssigkeiten wehrt und zwar soll eine der hauptsächlichsten und am meisten in Anspruch genommenen Wehrvor-

richtungen darin bestehen, daß von den Zellen des Rete mucosum eine unter dem Namen Keratohyalin und Keratoeleidin bekannte, wahrscheinlich schleimartige Substanz abgesondert wird, mit welcher sich die Hornschicht bedeckt. Je nach Bedarf und Reiz wird mehr Keratohyalin erzeugt, die Hornschicht imprägniert sich mit demselben und wird dadurch gegen das Eindringen von fremden oder reizenden (schädlichen) Substanzen geschützt.

Während Merk auf Grund von Experimenten und histologischen Studien zu seinen Schlußfolgerungen kommt, tritt zwar Gundorow ebenfalls für die „biologische“ Rolle, die die Haut selbst bei der Absorption spielt, ein, ohne aber durch Versuche und Beweise die Richtigkeit seiner Ansicht zu stützen. Nach diesem Autor dient die Hornschicht hauptsächlich als mechanisch schützendes Organ für die zarteren und weicheren Hautteile gegen äußere ungünstige Einflüsse, ist also im anatomischen Sinne bis zu einem gewissen Grade ein sozusagen passives Gewebe. Hingegen bildet die Hornschicht vom biologischen Standpunkt aus ein anscheinend tätiges Organ, indem sie eine Art aktiven Anteils bei der Einführung verschiedener Körper in den Organismus nimmt. Die Hautabsorption stellt — nach Gundorow — einen verwickelten physiologischen und noch mehr biologischen Prozeß dar. Dieser Autor zitiert ferner Destot, welcher sich folgendermaßen äußert: „la peau humaine et vivante échappe aux lois physiques ou les corrige de telle façon, que son rôle est prépondérant et la loi physique accessoire.“

Es läßt sich nicht leugnen, daß die Ansichten der Autoren, welche die Absorption in biologischen Verhältnissen der Haut selbst begründet wissen wollen, etwas Bestechendes für sich haben. Man müßte dann die Haut nicht nur als Schutzorgan, als spezifischen Sinnes- und Sekretionsapparat, sondern auch als „Absorptionsorgan“ auffassen und nachdem, wie sich nachweisen läßt, gewisse Stoffe in gewissen Lösungen leicht, andere Substanzen in anderen Vehikeln überhaupt nicht aufgenommen werden, müßte man in gewisser Hinsicht wohl von einem „spezifischen“ Absorptionsorgan der Haut sprechen, welche Ansicht jedoch keineswegs auf allgemeine Zustimmung rechnen dürfte.

Endlich wurde in einer Reihe vorzüglicher experimenteller Arbeiten von einzelnen Autoren versucht, den Vorgang der Hautabsorption als physikalischen Prozeß zu erklären und die rein physikalischen Momente, die dabei in Betracht kommen, unserem Verständnisse näher zu bringen. Nun stellt allerdings die Haut keine einfache, permeable Membran, vielmehr ein aus sehr differierten Gewebs- und Zellschichten aufgebautes Organ dar; trotzdem ist bei der kutanen Aufnahme von Stoffen das größte Gewicht doch nur auf die Absorptionsfähigkeit der Epidermis zu legen, da eine der Epidermis bare Hautfläche der Absorption keinen Widerstand leistet. Bezüglich des Eindringens von Stoffen könnten nun a priori folgende zwei Annahmen auf Wahrscheinlichkeit Anspruch erheben:

entweder die Ausführungsgänge der Schweiß- und Talgdrüsen vermitteln die Kommunikation zwischen der Außenwelt und dem für die Weiterschaffung in Betracht kommenden Gefäßnetzes, wie dies Lassar annimmt und die verhornte Epidermis ist undurchlässig — oder es kommt wie dies Filehne für zahlreiche Stoffe gefunden hat, die Epidermis als solche in Betracht. Mit Vernachlässigung der anderen möglichen Eintrittsstellen der Haut hat Filehne in einer sehr bedeutenden Arbeit das Durchlässigkeitsvermögen der Epidermis geprüft und als erster auf die Wichtigkeit der Epidermis in der Frage der Hautabsorption hingewiesen, da ja Substanzen, die die Oberhaut passiert haben, gleich dem Lymphgefäßsystem des Corium zugeführt werden und daher leicht in den allgemeinen Kreislauf gelangen können. Theoretisch wäre es allerdings auch möglich, daß namentlich das Stratum corneum der Epidermis am meisten bei der Absorption beteiligt wäre, da schon im Stratum granulosum der interzelluläre Lymphstrom fließt. Nach Filehne stellt nun die Epidermis „eine mit Cholesterinfetten durchtränkte und an ihrer äußeren Fläche mit Fett. Hautalg überzogene Diffusionsmembran dar. Nun können aber durch eine irgendwie durchtränkte und überzogene Membran nur solche Stoffe diffundieren, welche sich in den die Membran durchtränkenden und überziehenden Flüssigkeiten oder Substanzen lösen, beziehungsweise mit ihnen mischen.“ An Stelle des in ungenügender Menge zu beschaffenden Cholesterinfettmaterials und menschlichen Hautalgas verwendete Filehne einerseits Lanolin — ein Cholesterinfett — und andererseits ein beliebig fettes Öl, nämlich Olivenöl und führt er eine größere Reihe von anorganischen und organischen Substanzen an, welche, dadurch daß sie sich im Lanolin oder Öl lösen, respektive mit ihnen mischen, die Möglichkeit durch die Epidermis zu dringen besitzen. Nach Filehne kommt es also auf die Fettlöslichkeit der aufzunehmenden Substanz und nicht auf die Flüchtigkeit derselben an, wodurch der älteren Ansicht, zuerst von Röhrig verfochten und auch späterhin von einzelnen Autoren vertreten, jeder Boden entzogen wird.

Einen weiteren Fortschritt bedeuten endlich die Untersuchungen Overtons, die ebenfalls zur Auffassung der Hautabsorption als eines rein physikalischen Prozesses beitragen. Substanzen, welche in einem Gemisch von fettartigen Stoffen wie Lecithin, Cholesterin etc. löslich sind, können — nach Overton — auf dem Wege der Osmose in die Zelle eindringen und je größer die Löslichkeit eines Stoffes in diesen Fetten ist, umso schneller und in desto größerer Menge wird er von der Zelle aufgenommen. Im Wasser muß jedoch die betreffende Substanz auch, wenn auch nur im geringen Maße,

löslich sein, da sie nur in diesem Lösungsmittel an die Zelle herantreten kann.

Auf Grund der Untersuchungen Overtons hat vor kurzem Schwenkenbecher das Absorptionsvermögen der Haut bei der Maus und der Taube für eine große Anzahl von Stoffen in einer ausgedehnten experimentellen Arbeit festgestellt.

Beim Durchdringen der Stoffe durch die Epidermis bis zum Lymphgefäßsystem des Corium könnten a priori folgende zwei Wege vorgezeichnet sein: entweder daß die absorbierte Substanz in die Zellen der Epidermis selbst eindringt, und von Zelle zu Zelle immer weiter bis zum Corium gelangt, oder daß sie ausschließlich „interzellulär“ in die Tiefe transportiert wird. Im ersten Falle müßte man sich — nach Overton die — Epidermiszellen von fettartigen Membranen, von sogenannten „Lipoidmembranen“ umgeben denken und „lipidlösliche“ Stoffe könnten die Epidermiszellen durchdringen. Die Existenz der Lipoidmembranen ist jedoch einstweilen nicht erwiesen. Viel plausibler würde daher die zweite oben angedeutete Ansicht sein, daß der absorbierte Stoff zwischen den Zellen hindurch zu dem im Rete Malpighi fließendem interzellulärem Lymphstrom und zu dem Lymphgefäßsystem des Corium gelangt. Mit dieser Ansicht würden, meines Erachtens, die nach Pinselungen der Haut mit manchen Stoffen z. B. mit Jodtinktur zu erzielenden diffusen Verfärbungen des Stratum corneum und einzelner Teile des Rete Malpighi nicht im Widerspruch stehen, da diese diffusen Verfärbungen mit der eigentlichen Hautabsorption ebensowenig zu tun haben dürften, wie etwa die mit Fuchsin oder Methylenblau an den Fingern oft erzeugten roten und blauen Farbflecke.

Suchen wir nun die in der Frage der Hautabsorption aufgestellten Theorien auf die kutane Aufnahme von Jodverbindungen anzuwenden, so findet diese, unseres Erachtens ausschließlich in der Berücksichtigung physikalischer Momente ihre vollkommene Erklärung. Wenn wir daher die Absorption nicht in „biologischen“ Vorgängen begründet wissen wollen, wie dies von manchen Seiten behauptet wird, so sind wir zwar der Ansicht, daß die Haut des Menschen einen „Schutz“ des Organismus bildet, indem durch in der Oberhaut vorgebildete fettartige Stoffe das Eindringen beliebiger, zum Teil den Organismus vielleicht schädigender Substanzen verhindert wird. Stoffe, die mit den Hautfetten sich mischen oder in ihnen lösen, können aber auf Grund dieses physikalischen Vorganges durch die Haut dem Organismus einverleibt werden; es verhält sich daher die Haut bei der „Absorption“ rein passiv und sie kann sich auch solcher Substanzen, die den

Organismus schwer schädigen (freie Alkaloide), nicht erwehren, falls diese in den Hautfetten löslich sind. Faßt man nun die kutane Aufnahme von Jodverbindungen als einen im Löslichkeitsvermögen dieser in den Hautfetten begründeten physikalischen Prozeß auf, so läßt sich ohne weiters die sehr rasche und schon in geringen Mengen stattfindende Absorption des Jothions erklären, da dieses in Öl und Fetten sehr leicht löslich ist und auch die Absorption der Jodkalisalben läßt sich ungezwungen auf die in den Hautfetten erfolgende Lösung des aus den Salben abgespaltenen Jods zurückführen. Andererseits können in praxi wässrige Jodkalilösungen und Jodtinktur als von der normalen Haut des Menschen nicht absorbierbar betrachtet werden, da sie mit Fetten sich nicht mischen. Des weiteren können die verschiedenen Angaben, die in der Literatur über die kutane Aufnahme der Jodpräparate angegeben sind, ihre Erklärung in ungenügender Berücksichtigung, beziehungsweise Vernachlässigung mehrerer für das Zustandekommen der Hautabsorption wichtiger Momente finden.

Bei Berücksichtigung der in dieser Arbeit uns ausschließlich beschäftigenden Jodpräparate lassen sich daher folgende Faktoren, von denen der Nachweis der erfolgten Hautabsorption stets abhängig erscheint, anführen:

1. Die Löslichkeit, beziehungsweise Mischbarkeit des auf die Haut applizierten Stoffes mit den „Hautfetten“ ist Vorbedingung für die Aufnahme desselben von der normalen Haut des Menschen.

2. Die Hautabsorption hängt sowohl von der Quantität der applizierten Substanz, als auch

3. von der Einwirkungszeit und

4. von der Größe der verwendeten Hautfläche ab.

5. Das Vehikel spielt eine Rolle insofern, als durch Änderung desselben eine sonst absorbierbare Substanz von der Haut nicht mehr aufgenommen wird.

6. Daß die Flüchtigkeit eines in Lösung oder in Salbenform auf die Haut applizierten Stoffes für die Absorption maßgebend sei, ist bis jetzt als nicht erwiesen zu betrachten.

7. Das mechanische Moment ist bei der Absorption der normalen Haut von keiner Bedeutung. Durch Reiben und Massage können leicht zu übersehende Kontinuitätstrennungen der Epidermis und direktes Hineinpressen in die

Ausführungsgänge der Haarbälge und Talgdrüsen veranlaßt werden; in Versuchen, in welchen die kutane Absorbierbarkeit eines Stoffes festgestellt werden soll, ist daher nur ein einfaches Auflegen desselben auf die Haut gestattet.

II.

Wie schon in meiner vorläufigen Mitteilung kurz angedeutet wurde, war vom therapeutischen Standpunkte unser Bestreben darauf gerichtet, ein rasch wirksames, jedoch nicht von unangenehmen Folgen begleitetes Jodpräparat ausfindig zu machen und hegten wir die Hoffnung, bei ausschließlich kutaner Anwendung des Jothions, vielleicht mehr als dies bis jetzt der Fall war, das Auftreten von Jodismus verhüten zu können. Eine theoretische Stütze dieser Annahme ist ja die bekannte Tatsache, daß die Wirkung einer Arzneisubstanz, eines toxischen Stoffes etc. auf den Organismus neben anderen Faktoren stets auch vom Orte der Applikation, vom Gewebe, mit dem sie zunächst in Berührung kommen und von welchem erst die Aufnahme in den Organismus erfolgt, abhängig ist. Diese Annahme hat sich nun, wenigstens in der Mehrzahl der von uns behandelten Fälle, auch zum Teil bewährt.

Bevor wir über die von uns mit Jothion erzielten therapeutischen Resultate berichten, möge einiges über die wichtigeren Eigenschaften dieses Jodpräparates und über die Art der von uns geübten Anwendung desselben angeführt werden.

Das Jothion ist — nach den Mitteilungen von den Farbenwerken Friedrich Bayer & Co. in Elberfeld, die uns größere Mengen dieses Präparates zu Versuchszwecken überließen — ein Jodwasserstoffsäureester, chemisch Dijodhydrooxypropan und stellt eine schwach gelbliche, öartige Flüssigkeit mit 70—80% Jodgehalt dar. In Wasser nur wenig löslich, ist es mit Alkohol, Chloroform, Äther, Benzol in jedem Verhältnis mischbar; es ist ferner in Olivenöl und in Glyzerin löslich. Wie ich mich in eigenen Versuchen überzeugen konnte, verflüchtigt es sich, wenn auch äußerst langsam, schon bei Zimmertemperatur, viel rascher bei Körperwärme, während beim direkten Erwärmen über dem Bunsenbrenner es zur Zersetzung des Jothions kommt, wobei Jod frei wird. Bei Berührung von Schleimhäuten, namentlich der Mundschleimhaut, verursacht es ziemlich heftiges Brennen, wird hingegen von der Haut meist anstandslos vertragen.

Was die Art der Anwendung des Jothions betrifft, so haben wir die Applikation von Salben vermieden, vielmehr stets dieses Präparat ausschließlich in Form von „Pinselfungen“ benutzt, da uns viel daran ge-

legen war, in unseren Fällen die Absorption und die Wirkung des pur aufgetragenen Jothions verfolgen zu können.

Die Pinselungen wurden nur dann vorgenommen, wenn bei genauer Prüfung die Haut sich als intakt erwies; es wurde daher auch stets vermieden, Jothion auf Wundflächen zu applizieren. So wurden beispielsweise beim Sitze eines ulzerösen Prozesses am Unterschenkel nur der Rumpf und die oberen Extremitäten abwechselnd täglich gepinselt; beim Sitze der Affektion am Sternum oder am Rücken nur die oberen und unteren Extremitäten usw. Gepinselt wurde stets ohne Anwendung besonderer Gewalt mit einem gewöhnlichen Borstenpinsel. Das Jothion trocknete in etwa 15—20 Minuten ein, worauf die gepinselten Stellen mit Reismehl eingepudert wurden. An der Wäsche ließ sich in meinen sehr zahlreichen Pinselungen (rund 700) keine Verfärbung nachweisen.

Bei den von uns mit Jothion behandelten Fällen haben wir es für notwendig erachtet, uns ausschließlich nur auf die Anwendung dieses Präparates zu beschränken, um nicht in den Fehler so mancher Autoren zu fallen, die zwar Jodpräparate kutan anwendeten, aber gleichzeitig Injektionen von Quecksilbersalzen machten, da es gar nicht möglich ist, in solchen Fällen die Jodwirkung von der Quecksilberbeeinflussung zu trennen. Wir haben sogar die lokale Anwendung von Quecksilber in Form der grauen Salbe bei gummösen Hautgeschwüren stets vermieden und die Ulcera nur mit Borvaseline bedeckt, während wir bei Gummien des Mundes oder des Nasenrachenraumes nur Ausspülungen mit Kali hypermanganicum oder Kali chloricum gestatteten,

Wenn auch, wie im ersten Teile dieser Arbeit nachgewiesen werden konnte, schon sehr geringe Jothionmengen von der Haut absorbiert werden, so haben wir trotzdem relativ große Quantitäten dieses Präparates zu den „Pinselungen“ benützt. Denn, nachdem das Jothion nicht nur rasch absorbiert, sondern auch schnell aus dem Organismus ausgeschieden wird, eine Akkumulierung von Jod in den Geweben also unmöglich erscheint, erschien es wünschenswert, den Organismus gewissermaßen mit Jod zu überschwemmen und dadurch eine relativ schnelle und intensive Beeinflussung des „locus morbi“ zu veranlassen. Die Pinselungen wurden mit nie weniger als zwei und mit nie mehr als fünf cm^3 Jothion vorgenommen. Es möge jedoch gleich hier bemerkt werden, daß bei dieser Art der Anwendung des Jothions von einer genauen Dosierung natürlich nicht die Rede sein kann, da von der abgemessenen Menge stets ein geringer Bruchteil sowohl am Pinsel als auch im Schälchen, das zur Aufnahme der Flüssigkeit diente, haften blieb. Jede Pinselung nahm je nach der Menge des Jothions etwa 3—5 Minuten in Anspruch. Die Zahl der Pinselungen

schwankte zwischen 10 und 35 und war natürlich von der Schwere der Affektion abhängig.

Zur Behandlung mit Jothion gelangten 30 Fälle von tertiärer Lues, welche meist ausgedehnte gummöse Hautgeschwüre, Ulzerationen der Mundhöhle oder des Nasenrachenraumes oder Schwellungen des Periosts aufwiesen. In zwei Fällen wurden gummöse Abszesse inzidiert und mit Vermeidung des Jodoforms als Verbandmittels, ausschließlich durch „Jothionpinselungen“ der Heilung mit dem Ausgang in Vernarbung zugeführt. Des weiteren wurde in einigen Fällen Jothion auch im Prorptionsstadium verwendet und entfaltete es bei bestehenden Dolores nocturni prompte Wirkung.

Es ist die Zahl der behandelten Fälle keine sehr beträchtliche und fast alle betreffen nur Erscheinungen des tertiären Stadiums der Lues. Ich habe auch nicht die Aufstellung recht zahlreicher Indikationen für die Verwendung des Jothions als Aufgabe meiner Arbeit betrachtet, zweifle aber nicht, daß in allen Fällen, in welchen bisher Jodkalisalben oder Jodtinktur z. B. bei Adenitiden, bei Entzündungen des Nebenhodens etc. Verwendung gefunden haben, man mit Vorteil Pinselungen mit Iothion oder Applikation von Jothionsalben wird vornehmen können, da dieses Jodpräparat bezüglich seiner kutanen Absorptionsfähigkeit an erster Stelle angeführt werden muß.

Heilung respektive bei bestehendenluetischen Periostitiden vollkommenes und rasches Verschwinden der quälenden Schmerzen haben wir in sämtlichen Fällen — bis auf zwei — erzielt.

Der eine Fall betrifft einen schlecht genährten, anämischen, 27 Jahre alten Mann Dr., der im April 1902 Lues akquirierte und bisher 4 energische antiluetische Kuren durchgemacht hatte. Die Diagnose des anfangs Oktober 1904 auf die Klinik aufgenommenen Kranken lautete: *Ulcus gummosum arcum palato-pharyngeum sinistrum perforans. Infiltratio gummosa uvulae et palati mollis. Ulcus gummosum in pariete pharyngis posteriori et infiltratio gummosa epiglottidis*; Therapie: Lokal Gurgelung mit Kalichloricum und Pinselungen mit Jothion à 5 cm^3 pro die. Die kutane Joddarreichung wurde anstandslos vertragen, aber auch nach 35 Pinselungen konnte kein merklicher Fortschritt beobachtet werden. Einleitung einer Quecksilberkur in Form von Injektionen von Hg salicylicum. Nach einigen Injektionen kommt es zur Schwellung des linken Schultergelenkes und Periostitis claviculae sinistrae. Ord.: Natr. jodat. und Fortsetzung der Quecksilberkur. 3 Wochen später Erguß im linken Kniegelenk. Wiederaufnahme der Jothionpinselungen und Fortsetzung der Quecksilbertherapie. Später Dec. *Sassaparillae*. Pat. erholt sich nur sehr langsam. Status anfangs Jänner 1905: die Geschwüre im Rachen vernarbt, weicher Gaumen und uvula nicht mehr starr infiltriert, es besteht jedoch noch eine gummöse Infiltration der linken Epiglottishälfte und eine

Schwellung der interarytenoidalen Schleimhaut. Mitte Jänner: die Infiltration der Epiglottis besteht fort, Narben an der hinteren Pharynxwand und teilweise Verwachsung des weichen Gaumens mit ersterer. Seit einigen Tagen bekommt Pat. Injektionen eines löslichen Quecksilbersalzes.

Ebenso wenig wie in diesem Falle zeigte sich die Wirkung des Jothions auch bei einem zweiten Patienten der Klinik, der eine in der Kindheit akquirierte, bisher gänzlich unbehandelte Lues aufwies.

Die Diagnose des Ende Oktober 1904 aufgenommenen Pat. Go. lautete: *Ulcus gummosum in palato molli cum destructione uvulae. Cicatrices in pharynge. Osteoperiostitis vetus tibiae dextrae.* Therapie: Pinselungen mit Jothion à 4 cm^2 pro die. Nach 25 Pinselungen ließ sich nicht nur kein Stillstand, sondern sogar ein Weiterschreiten des geschwürigen Prozesses beobachten. Auch eine in den letzten Wochen eingeleitete energische Quecksilberkur hat noch nicht den gewünschten Erfolg gebracht.

Dem unbefangenen Beobachter ist es wohl klar, daß diese 2 Fälle, in welchen die Pinselungen mit Jothion sich nicht bewährten, nicht gegen die therapeutische Verwendbarkeit dieses Präparates sprechen, da es in der antiluetischen Medikation nebst der Güte der verwendeten Heilmittel vieles auch von der „Reaktionsfähigkeit“ des kranken Organismus abhängt.

Wie schon einmal erwähnt wurde, war es wichtig festzustellen, ob nach systematischen kutanen Darreichungen des Jothions Erscheinungen von Jodismus auftreten und in welcher Art sich diese manifestieren. Von den von uns behandelten Fällen zeigte etwa ein Drittel Erscheinungen von Jodismus, die jedoch durchwegs leichter Natur waren und nur selten für einen oder 2 Tage das Aussetzen der Pinselungen erheischten. In seiner ausgezeichneten Arbeit nimmt Lesser mit Recht an, „daß alle Jodpräparate, wofern sie im Organismus in Jodalkalien umgesetzt werden, auch die unangenehmen Nebenwirkungen der Jodalkalien bez. des Jodkaliums im Gefolge haben müssen; Differenzen können nur insofern bestehen, als die Menge der Jodalkalien, die innerhalb der Zeiteinheit zirkuliert, bei den verschiedenen Mitteln verschieden sein kann“. Der Vollständigkeit halber müssen wir an dieser Stelle noch folgende 2 Momente erwähnen: 1. daß kutan dargereichtes Jod zwar Jodismus in mehreren Fällen unserer Beobachtung hervorgerufen hat, daß jedoch in keinem Falle Erscheinungen von Seite des Magendarmkanales oder des Respirationstraktes, selbst bei Darreichung von 175 cm^3 Jothion $\equiv 140\text{ g}$ Jod im Verlaufe von 35 Tagen aufgetreten sind; 2. daß auch bei der Verwendung von Jothion das individuelle Moment unleugbar eine nicht

zu unterschätzende Rolle spielt. So verfügen wir über einen Fall unserer Beobachtung, in welchem Jod in keiner Form, weder äußerlich noch innerlich, weder als Jodkalium oder Jodnatrium, noch als Jothion, noch in Form von Injektionen 25% Jodipins vertragen wird. Nach jedemmalem Jodgebrauch kommt es zu äußerst heftigem Schnupfen, Brennen in den Augen, Appetitlosigkeit und zu äußerst intensivem, über große Hautflächen des Stammes und der Extremitäten in vielen Nachschüben sich wiederholendem Auftreten von Akneeffloreszenzen. Im Gegensatz zu diesem Falle, haben wir beim Gebrauche von Jothion meist nur Schnupfen, als einziges Symptom des bestehenden Jodismus, beobachtet und dieser verging meistens in einigen Tagen trotz fortgesetzter Behandlung. Als bemerkenswert möchte ich noch einen Fall erwähnen, in welchem auf der Brust zwei typische Jodakneknötchen sich entwickelten; trotz fortgesetzter Behandlung kam es nicht zur Vermehrung derselben, es bildeten sich vielmehr auch die ersten zwei langsam zurück.

Von gewissem Interesse mag noch eine Beobachtung sein, die wir, wenn auch im Anschluß an die „Jothionpinselungen“, jedoch nicht mit Sicherheit als durch letztere veranlaßt in zwei Fällen machen konnten. Den einen dieser Fälle wird Kol. Oppenheim seinerzeit mitteilen. Der zweite betrifft den auf pag. 289 beschriebenen Fall.

Nach 10 Pinselungen mit Jothion à 5 cm³ pro die kam es zur Ausbildung eines die ganze Kreuzgegend einnehmenden Erythems, das in seiner links von der Mittellinie gelegenen Hälfte dunkelviolet bis bläulich-rot ist, während der rechts von der Wirbelsäule befindliche Anteil mehr hellrot bis rosarot erscheint. Nach oben zu erstreckt sich ein streifenförmiger Ausläufer des Erythems entlang den Dornfortsätzen der Lendenwirbelsäule. In der Kreuzgegend links von der Mittellinie sieht man ferner im Bereiche des Erythems zwei linsen- bis kreuzergroße, auf dunkelrotem Grunde aufsitzende Bläschengruppen. Kein Fieber. Keine Erscheinungen von Jodismus. Fortsetzung der Pinselungen.

Am nächsten Tage hatte sich das Erythem in Form von punktförmig zerstreuten Herden nach oben und rechts vorgeschoben. Zwei Tage später das Erythem abgeblaßt, im Rückgang begriffen. An Stelle des Erythems blieb in der Kreuzgegend eine intensive schmutzig graubraune Pigmentierung zurück. Aber auch am Rücken, an der Außenseite der Oberarme, ferner ringförmig um die Taille und in der Sternalgegend traten in den nächsten Tagen ähnliche schmutziggraubraune Pigmentierungen der Haut auf, ohne daß an diesen Stellen erythematöse Veränderungen früher zu beobachten gewesen wären. Durch 2 Monate ließen sich, ohne daß es durch den Gebrauch von Jothion zum Auslösen von Jodismus gekommen wäre, die erwähnten Pigmentierungen verfolgen und sind diese erst in den letzten Wochen zum Teil zurückgegangen.

Endlich möchten wir noch auf eine bei der kutanen Darreichung von Jothion gemachte Beobachtung, der auch ein gewisses physiologisches Interesse nicht ganz abzusprechen wäre, aufmerksam machen. Ein Drittel der mit Jothion behandelten Personen klagte nämlich über „Jucken und Brennen“, welche Hautsensationen jedoch nicht sofort im Anschlusse an die beendete Pinselung auftraten, sondern stets erst nach einem gewissen Zeitintervall, der $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde betrug, sich einstellten. Während des ganzen Zeitraumes von Beendigung der Pinselung bis zum Auftreten des „Brennens“ etc. und auch während der Dauer desselben, das meist eine halbe Stunde anhielt, konnte nur in den allerwenigsten Fällen auf den gepinselten Hautstellen ein flüchtiges Erythem bemerkt werden; bei den meisten Personen ließ sich aber bei noch so genauer Beobachtung nichts abnormes feststellen. Die Annahme, daß das Auftreten dieser unangenehmen Erscheinungen etwa $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Stunde nach beendeter Pinselung vielleicht mit der zu dieser Zeit erst einsetzenden Hautabsorption in ursächlichem Zusammenhang gebracht werden müsse, mußte fallen gelassen werden, da die Absorption des Jothions schon sehr kurze Zeit nach der Pinselung beginnt. Es wäre daher nicht unmöglich, daß die oben erwähnten Sensationen erst durch Summierung der Reize, die durch den Kontakt kleinster, die Haut durchdringender Jothionteilchen mit den Nerven derselben erzeugt werden, ausgelöst werden.

Zum Schlusse möchte ich noch einiges über die Stellung des Jothios den anderen Jodpräparaten gegenüber erwähnen. Die interne Darreichung ist zweifellos die bequemste und wird daher diese durchs Jothion nicht verdrängt werden; die kutane Jothionanwendung, sei es in Form von Pinselungen, wie sie von uns geübt wurden oder in Form einer Einreibungskur mit Jothionsalben wird aber einen bequemen Weg zur Einverleibung von Jod in all' jenen Fällen bieten, in welchen Jodpräparate per os dargereicht nicht vertragen werden und ferner in solchen, in welchen die innere Darreichung wegen bestehender Schluckbeschwerden oder wegen Sopor (bei luetischen Meningitiden etc.) auf Schwierigkeiten stößt. Des weiteren wird sich dieses Jodpräparat überall dort mit Vorteil anwenden lassen, wo eine lokale Jodwirkung an der Applikationsstelle erzielt werden soll, da das Jothion vor allen anderen Jodpräparaten den Vorzug sehr rasch und in geringen Mengen absorbiert zu werden besitzt. Ist aber

eine auf viele Monate protrahierte, langsame Jodwirkung erwünscht, so wird man vom Jothion Abstand nehmen und etwa das in der letzten Zeit viel gerühmte Jodipin anwenden müssen. Die nicht leichte Auswahl zwischen den zahlreichen, in den letzten Jahren eingeführten Jodpräparaten soll eben nicht nur auf Grund der Empfehlung des einen oder anderen Autors, sondern auch nach den vorliegenden Verhältnissen des einzelnen Falles erfolgen.

Nachtrag

Unter dem Namen Jothion wurde von Bayer & Co. in Elberfeld vor einigen Jahren ein Jodschwefelpräparat in den Handel gebracht und dasselbe zu subkutanen Injektionen empfohlen. Später jedoch wurde es von der Firma eingezogen und unter demselben Namen wurde vor mehr als einem Jahre ein zur kutanen Anwendung geeignetes Jodpräparat uns zur Ausprüfung übergeben. Unsere Versuche beziehen sich, wie aus vorliegender Arbeit hervorgeht, nur auf das letztere.

Nach Erscheinen meiner vorläufigen Mitteilung in der Wiener med. Wochenschrift Nr. 28 veröffentlichte einige Monate später Schindler seine Erfahrungen mit Jothion (Prager med. Woch. Nr. 39, September 1904). Schindler erwähnt dabei, daß auch Steiner in Budapest vor längerer Zeit Jothion zu subkutanen Injektionen angewendet hat. Um etwaigen Mißverständnissen vorzubeugen, sei daher hier bemerkt, daß das von Steiner benützte Jothion das oben erwähnte Jodschwefelpräparat betrifft, daß hingegen das von uns und von Schindler verwendete gleichnamige Präparat ein Jodwassersäureester ist, der am besten nur zur perkutanen Anwendung empfohlen werden kann.

Literatur.

- Röhrig. Phys. der Haut. Berlin. 1876.
 v. Wittich. Handbuch der Phys. von Hermann.
 Fleischer. Untersuchungen über das Resorptionsvermögen der menschl. Haut. 1877.
 Ritter. Arch. f. klin. Medizin. 1884.
 Peters. Zentralbl. f. klin. Med. 1890. Nr. 51.
 Braune. Arch. f. path. Anat. Bd. XI.
 Stas. Bull. Acad. roy. de. méd. de Belg. 1886. Referat.
 Guinard et Bouret. Recherches sur l'absorption cutanée etc. Lyon med. 1891. Referat.
 Jawein. Monatshefte f. prakt. Dermat. 1891. Referat.
 Kopf. Monatshefte f. prakt. Dermat. 1891. Referat.
 du Mesnil. Deutsch. Arch. f. kl. Med. Bd. L, LI u. LII.
 Rozsahegyi zitiert bei du Mesnil.
 Guttmann. Zeitschr. f. klin. Med. 1887.
 Peters. Zentr. f. klin. Med. 1890.
 v. Ziemssen. Handbuch der spez. Path. u. Ther. XIV. Bd.
 Unna. Berl. kl. Woch. 1883. Nr. 35.
 Juhl. Deutsches Arch. f. kl. Med. Bd. XXXV.
 Traube-Mengarini. Arch. f. Anat. u. Phys. 1892.
 Brock. Arch. f. Derm. Bd. XLV.
 Filehuc. Berl. kl. Woch. 1898.
 Lion. Arch. f. Derm. Festschrift f. Kaposi.
 Hirschfeld u. Pollio. Arch. f. Derm. 1904.
 Leistikow. Monatshefte f. prakt. Derm. Bd. XXIII.
 Wunder. Derm. Zeitschr. 1900.
 Heffter. Arch. f. Derm. 1904.
 Winternitz. Arch. f. exp. Path. u. Pharmak. 1891.
 Merk. Sitzungsberichte der Kais. Akad. d. Wissenschaft 1900.
 Gundorow. Arch. f. Derm. 1904.
 Destot zitiert bei Gundorow.
 Lassar. Virchows Archiv. Bd. LXXVII.
 Overton. Zeitschrift f. phys. Chemie, Bd. VI und Vierteljahr. d. Naturforschergesellschaft in Zürich. Bd. XL und XLIV.
 Schwenkenbecher. Arch. f. Anat. u. Phys. 1904.
 Lipschütz, B. Wiener med. Woch. 1904.
 Lesser. Arch. f. Derm. 1903. Bd. LXIV.
 Linossier et Launois. Ref. Arch. f. Derm. XLII.
 Bis auf einige ältere Arbeiten, die nur im Referat mir zugänglich waren, lagen mir alle Untersuchungen im Original vor.
-