

XXVII.

Arbeiten aus dem pharmakologischen Institut der deutschen
Universität zu Prag.

27. Zur Lehre von der Hautresorption.

Von

Dr. Rudolf Winternitz.

Bei Gelegenheit einer neuerlichen Untersuchung über die Resorptionsverhältnisse der menschlichen Haut, die im Ganzen zur Bestätigung der herrschenden Ansichten¹⁾ geführt hat, bin ich auch der von Parisot²⁾ gemachten, später von Röhrig³⁾ bestätigten Angabe, dass Stoffe in Lösungen von Chloroform, Aether und Alkohol von der unversehrten Haut leicht und rasch aufgenommen werden, näher getreten.

Dass die genannten Vehikel bei ihrer hohen Flüchtigkeit in Gasform durch die Epidermis dringen, ist auf Grund der für Gase geltenden Gesetze und biologischen Erfahrungen⁴⁾, die ein dem jeweiligen Partialdruck derselben entsprechendes Durchdringen von Membranen und auch der menschlichen Haut lehren, vollkommen verständlich und erhellt auch aus der Raschheit der bei der Application eintretenden sensiblen Reizung; andererseits dürfte auch ihr Vermögen, Fett und demnach auch das Hautfett zu lösen, einer Resorption von Stoffen

1) R. Fleischer hat in seinen „Untersuchungen über das Resorptionsvermögen der menschlichen Haut“. Erlangen 1877 die bisherigen Versuche und Ansichten einer sehr gründlichen experimentellen Prüfung unterzogen.

2) Recherch. expér. sur l'absorption par le tégum. externe. Note de M. L. Parisot, présentée p. M. Cl. Bernard, Compt. rend. Tom. LVII. 1863. p. 327 u. 373sq.

3) Die Physiol. der Haut. 1876. S. 113ff.

4) Die älteren diesbezüglichen Angaben von Abernethy, Martigny, Wallace, Madden (ref. nach Krause in Wagner's Handwörterbuch. II. Bd. S. 179 ff. und Gerlach (Archiv f. Anat. u. Phys. 1851. S. 466) wurden von Röhrig l. c. S. 31 vorwurfsfrei an Thieren sichergestellt, indem er Kaninchen in einer Atmosphäre von Schwefelwasserstoff oder Kohlensäure binnen Kurzem verenden sah, auch wenn er die Aufnahme dieser Gase durch die Lungen verhütete.

aus den betreffenden Lösungen nur günstig sein. Aber aus den sehr spärlichen und nicht eindeutigen Versuchen der beiden Autoren gehen weder die Thatsache einer solchen Resorption als sicher, noch die Erklärungsversuche als ausreichend begründet hervor.

Parisot giebt unter anderen, auf wässrige Lösungen bezüglichen Daten an, dass an den Handtellern und Fusssohlen, als den einzigen Orten, die der Talgdrüsen und daher eines fettigen Ueberzuges entbehren, selbst wässrige Lösungen Eingang finden, und behauptet, dass somit Stoffe, die den Hauttalg lösen, als: Chloroform, Aether und Alkohol, die in ihnen aufgelösten Substanzen bis zum „Derma“ vordringen lassen.

Eine chloroformige Atropinlösung (0,05:20), die als Umschlag auf die Stirn eines Mannes gebracht wurde, bewirkte unter lebhaften Entzündungserscheinungen an der Haut schon in 3 Minuten eine Pupillenerweiterung, die nach weiteren 2 Minuten vollständig wurde.

Ebenso, wenn auch viel langsamer, wirkte eine spirituöse Lösung von Atropin, indem die Erweiterung erst nach 30 Minuten begann, wobei Entzündungserscheinungen kaum auftraten.

Die Angaben Parisot's hat Röhrig, soweit sie sich auf die chloroformigen, ätherischen und alkoholischen Alkaloidlösungen beziehen, kurzweg bestätigt, ohne die eigenen Versuche des Näheren anzuführen, er erweiterte sie seinerseits auch für die gleichen Lösungen anorganischer Salze. Als Beleg hierfür erzählt er, dass er 30 Minuten nach der unter besonderen Vorsichtsmaassregeln gemachten Application von chemisch reinem Kalium jodatum in Spir. vin. rectific. in dem zunächst gelassenen Harn Jod habe unzweifelhaft nachweisen können. Aber die Erklärung Parisot's acceptirt er deshalb nicht, weil es ihm nie gelungen ist, nach vorheriger Application von Chloroform, Aether und Alkohol, also nach vermeintlicher Entfernung des die Resorption hindernden Hauttalgs, wässrige Lösungen von Alkaloiden oder Salzen durch die Haut, eindringen zu sehen. Ebenso wenig wurden nach Röhrig Alkaloide aus recht ausgedehnten Seifenbädern, von denen er offenbar die Fettentfernung erwartete, jemals resorbirt.

Der Grund für die Aufnahme von Stoffen aus den chloroformigen, ätherischen und alkoholischen Lösungen liegt nach Röhrig vielmehr in dem Vermögen der Vehikel, sich zu verflüchtigen, indem „die rapide Verdunstung des Aethers, dessen leichter Uebergang durch die Epidermis vollständig constatirt ist, feinste darin suspendirte Partikel mit sich fortreisse und so der Säftemasse zuführe“.

Von sonstigen auf Versuche gegründeten Literaturangaben¹⁾ sollen noch die folgenden angeführt werden.

Braune²⁾, dessen Badeversuche mit wässrigen Lösungen negativ ausfielen, hat auch aus spirituösen Jodlösungen das Jod nicht constant aufnehmen sehen; Waller³⁾, der an Meerschweinchen arbeitete, behauptet, dass Chloroformlösungen von Alkaloiden sehr rasch durch die Haut absorbiert werden und die betreffenden Substanzen sofort zu wirken beginnen, während dagegen alkoholische und wässrige Lösungen nicht oder nur sehr langsam aufgesogen werden; Chirzonszewski⁴⁾ kommt auf Grund seiner nicht unanfechtbaren Versuche zu dem Schlusse, dass die Epidermis von Menschen und Thieren (geprüft an Hunden und Katzen) für Substanzen in wässriger und noch leichter in spirituöser Lösung permeabel sei. Fleischer⁵⁾ endlich und Ritter⁶⁾ konnten beim Menschen eine Resorption von flüssigem Alkohol oder in ihm gelöster Substanzen nicht nachweisen.

Die Sachlage ist nach dem Gesagten bei Weitem nicht geklärt: Ueber die alkoholischen Lösungen divergiren die Ansichten, wenn man auch nach den sorgfältigen Versuchen der beiden letztgenannten Untersucher eine Aufnahme aus solchen Lösungen in Abrede stellen möchte. Ueber ätherische Lösungen liegen eingehendere Versuche mit bestimmtem Ergebniss nicht vor, und was die Angaben über chloroformige Lösungen betrifft, so muss man sie aus inneren Gründen, soweit sie sich auf den Menschen beziehen, in Zweifel ziehen. Erwägt man nämlich die diesbezüglichen Versuche Parisot's, so fällt das Missverhältniss zwischen der benutzten Concentration und der beobachteten Wirkung auf. Denn nach der epidermatischen Application des in Wasser und daher wohl auch im Blutplasma schwer löslichen Atropins in einer Chloroformlösung von 0,05 : 20 trat so rasch eine beiderseitige Mydriase ein, wie es der Einträufelung einer 4 mal stärkeren Atropinsalzlösung als Localwirkung entspricht; um sie als Allgemeinwirkung zu erklären, müsste man die Resorption recht grosser Mengen annehmen, da bei innerlicher Verabreichung kleiner Dosen

1) Krause, Wagner's Handw. d. Physiol. 1844. S. 174 äussert gelegentlich, dass Salze, die in Alkohol oder in Aether auflöslich oder aufgelöst sind, die Epidermis durchdringen.

2) Resorption von Jodpräparaten durch die Haut. Leipzig. Diss. 1856.

3) Ueber den Einfluss des Chloroform auf die Hautabsorption. The practit. Dec. 1869.

4) Berl. klin. Wochenschr. 1870. S. 378.

5) l. c. S. 64 u. 81.

6) Ueber die Resorptionsfähigkeit der normalen menschlichen Haut. Erlangen. Diss. 1883.

eine bei Weitem nicht so deutliche und constante Pupillenerweiterung eintritt, als in den Versuchen Parisot's.

Wir stellten uns daher die Aufgabe, nochmals in unzweifelhafter Weise festzustellen, ob und wie rasch Stoffe aus Lösungen in Chloroform, Aether und Alkohol durch die unversehrte Haut zur Aufnahme gelangen. Gleichzeitig sollten noch andere die Hautresorption betreffende Einzelheiten entschieden werden.

A. Versuche an Thieren.

Als Versuchsstoff diente Strychnin und es wurden deshalb behufs Beobachtung ausgesprochener Erscheinungen die Versuche am Thiere, und zwar am Kaninchen gemacht.

Die Versuchsanordnung war folgende:

Mittelgrossen, gesunden Kaninchen mit tadelloser Haut an den betreffenden Stellen wurden die Oberschenkel des hinteren Beinpaares mit feiner Schere ringsum vorsichtig geschoren. Eine auch nur vermuthete Verletzung schloss das Thier von dem Versuche aus.

Auf die geschorenen Partien, von denen bei entsprechend gesicherter Neigung der Hinterbeine nach abwärts nichts zu After und Genitalien gelangen konnte, wurden mit den Versuchslösungen getränkte Wattelagen applicirt, letztere mit Korkhülsen oder wasserdichtem Stoffe zum Theil gedeckt und mit einer Spica ohne jegliche Einschnürung an dem Becken befestigt. (Die ersten Versuche wurden an der seitlichen Rückengegend angestellt, was nicht ganz so vorthellhaft ist.)

1. Versuche mit Chloroformlösung.

Dieselben ergaben eine äusserst rasche Aufsaugung des Strychnins.

Versuch 1 u. 2. Die 4—5 cm im Durchmesser haltende geschorene Stelle wird mit chloroformgetränkten Wattebäuschchen durch 15 Minuten benetzt, hierauf wird ein Bäuschchen mit 10 proc. Strychninchloroformlösung, durch ein Korkplättchen nicht ganz gedeckt, nur leicht ange-drückt gehalten. Charakteristischer Tod nach 20 Minuten.

Es wurde nun sofort versucht, ob nach vorheriger Application von Chloroform, Aether und Alkohol Strychnin aus wässriger Lösung resorbirt wird, da dabei erzielte positive Erfolge auch die directe Resorbirbarkeit von Chloroform-, Aether- und Alkohollösungen beweisen und eigens dahin gerichtete Versuche überflüssig machen.

2. Wässrige Lösungen nach Chloroform-, Aether- und Alkoholapplication.

Benutzt wurde eine gesättigte (etwa 1½ proc.) wässrige Lösung von Strychnin. nitric.

a) Nach Chloroform. Rasche tödtliche Wirkung.

Versuch 1. u. 2. Benetzung durch 15 Minuten mit Chloroform, hierauf Application der wässrigen Strychninlösung. Nach $\frac{1}{2}$ Stunde Unruhe, nach einer weiteren $\frac{1}{4}$ Stunde Tod in typischen Krämpfen.

b) Nach Aether. Die Resorption des Strychnins erfolgt, jedoch langsamer, als nach Chloroform.

Versuch 1. Nach $\frac{1}{4}$ stündiger Aetherapplication Abspülung der Stelle; nach kurzer Pause Application der Strychninlösung. Charakteristischer Tod in $2\frac{1}{2}$ Stunden.

Versuch 2 u. 3. Die Oberschenkel durch 3 resp. 5 Minuten mit Aether behandelt; hierauf eine $\frac{1}{4}$ - resp. $\frac{1}{2}$ stündige Pause, während welcher gegen die Stellen ein Luftstrom aus einem Blasebalg gerichtet wird. Darauf Strychninlösung. Nach $\frac{3}{4}$ Stunden deutlich erhöhte Reflexerregbarkeit; Tod nach 2 Stunden.

c) Nach Alkohol. Die Resorption des Strychnins erfolgt, jedoch langsamer, als nach Aether.

Versuch 1. Tod in $5\frac{1}{2}$ Stunden.

Versuch 2. Tod in $3\frac{1}{2}$ Stunden (kleines Thier).

Hieran schlossen sich einige Versuche, die zeigen sollten, ob nach Aetherapplication aus öligen Strychninlösungen das Alkaloid resorbiert werde.

d) Oelige Lösung nach Aether.

Käufliches Olivenöl wurde behufs Entfernung der reizend wirkenden freien Fettsäuren mit schwach alkalischem Wasser ausgeschüttelt und hierauf filtrirt; in dem Filtrat wurden unter gelindem Erwärmen im Wasserbade ungefähr 2 Proc. Strychnin. pur.¹⁾ gelöst.

Es wurden 2 Versuche von 10- resp. 12 stündiger Dauer angestellt. Bei einem von den Thieren schienen die Reflexe gegen das Ende des Versuchs gesteigert. Es wurde 3 Stunden nach Abschluss des Versuchs, somit 13 Stunden nach Beginn todt vorgefunden, eine gründliche Entfernung des Oels von der Haut war nicht möglich gewesen. Das 2. Kaninchen überstand ohne merkliche Erhöhung der Erregbarkeit den Versuch.

Für die Kaninchenhaut ist somit gefunden:

1. Aus der Chloroformlösung wird Strychnin, ein als solcher in Wasser unlöslicher Stoff, mit Leichtigkeit aufgenommen.

Ebenso erfolgt die Aufnahme aus der ätherischen und alkoholischen Lösung, denn:

2. Nach vorheriger Application von Chloroform (in unseren Versuchen 15—20 Min.), Aether (5—15 Min.) oder Alkohol (15 Min.)

1) Bei langdauernder Digestion — worauf vielleicht bisher nicht geachtet wurde — gelingt es, eine so starke Lösung zu erhalten, die auch beim Erkalten persistirt.

wurde auch aus der wässrigen Lösung salpetersaures Strychnin resorbiert, und zwar am raschesten nach Chloroform, am langsamsten nach Alkohol; dieses Zeitverhältniss dürfte somit auch für die Resorption aus der chloroformigen, ätherischen und alkoholischen Lösung gelten. Aufnahme aus wässriger Lösung erfolgt selbst dann, wenn nach der Application des Aethers, für den es geprüft wurde, einige Zeit — in unseren Versuchen $\frac{1}{2}$ Stunde — vergangen ist.

Wie viel Strychnin in unseren positiven Versuchen von der Haut aus aufgenommen wurde, ist nur ungefähr anzugeben, weil bei der allmählichen Zufuhr — durch die sehr langsam stattfindende Resorption — auch wieder Theile des Giftes durch die eintretenden Umsetzungen und Ausscheidungen ausser Wirksamkeit treten konnten.

Bei den rasch tödtlichen Versuchen muss die aufgenommene Menge mindestens 0,6 mg pro Kilo Thier betragen haben, d. i. jene Dosis, die nach Falek¹⁾ subcutan injicirt ausgewachsene Kaninchen tödtet. In den langsam verlaufenden Versuchen war aus dem besagten Grunde die im Ganzen resorbierte Giftmenge wohl grösser.

Hieran schlossen wir zum Vergleich einige Versuche mit der wässrigen und öligen Lösung.

3. Wässrige (gesättigte) Strychninsalzlösung.

2 Versuche von 8-, bezw. 10 stündiger Dauer. Das eine Thier (8 Stunden) lebt weiter; das zweite (10 Stunden) scheint gegen das Ende des Versuchs gesteigerte Reflexe zu bieten; abgebunden liegt es in einem lähmungsartigen Zustande, bewegt sich aber, berührt, sehr heftig. (Es wird am nächsten Tage todt gefunden.)

4. Oelige (2proc.) Strychninlösung.

4 Versuche; einer von diesen dauert 6, die übrigen 10—12 Stunden.

Die Resultate waren ungleich. Das Kaninchen, mit welchem der Versuch 6 Stunden gedauert hatte, bot von der 5. Stunde ab erhöhte Reflexe, abgebunden verendet es bald unter starkem Opisthotonus. Bei dem einen von den drei übrigen zeigte sich keine Veränderung, bei dem zweiten war die Erregbarkeit in der 10. und 12. Versuchsstunde gesteigert, bei dem dritten zeigte sich nach der 12. Stunde ein an Lähmung erinnernder Zustand, der bei Reizung dem einer erhöhten Erregbarkeit wich. Sämmtliche Thiere verendeten am nächsten Morgen. Dieser einige Zeit nach dem Abbinden der Thiere erfolgende Tod kann in diesen, wie in ähnlichen, früher beschriebenen Versuchen nicht mit Sicherheit auf eine schon während des Versuchs durch Resorption eingetretene Vergiftung bezogen werden, weil sich die Möglichkeit nicht ausschliessen liess, dass die Thiere trotz der nachfolgenden Säuberung Giftpartikel von ihrem Pelz oder der Umgebung — sei es per os, sei es durch Verletzungen, die

1) Pflüger's Archiv. XXXIV. Bd. S. 530.

sie sich beim Nachschleifen der Extremitäten zuzogen, — aufnehmen. Eine vollständige Entfernung des Oels war kaum möglich; auch in später anzuführenden Versuchen, bei denen wässrige Lösungen gebraucht worden waren, blieben Thiere nur dann am Leben, wenn sie nach dem Versuch sehr gut gewaschen und behufs Erwärmung in ein Tuch eingebunden wurden.

Wenn man die Dauer der Versuche mit wässriger und ölicher Lösung, die bei der zarteren Structur der Kaninchenhaut nicht gleichgültig sein kann, sowie die angewendeten Concentrationen berücksichtigt, so wird man die Fähigkeit der Kaninchenhaut, aus wässriger und ölicher Lösung Alkaloid als solches oder als Salz zu resorbiren, für nicht ganz fehlend, aber für äusserst beschränkt ansehen müssen. Es sind zwar einzelne Autoren zu anderen Resultaten gelangt. So sah Chrzonszewski (l. c.) Katzen und Hunde in Alkaloidsalzbädern ziemlich rasch zu Grunde gehen, und v. Wolkenstein¹⁾ behauptet auf Grund von Versuchen eine verhältnissmässig bedeutende Permeabilität der Haut verschiedener Thiere, so auch junger Kaninchen, für wässrige Lösungen geringer Concentration.

Indessen scheinen die Badeversuche des Ersteren schon deshalb nicht sehr beweisend, weil bei der allgemeinen Haardecke kleine Hautläsionen gar zu leicht übersehen oder bei dem von ihm vorgenommenen Scheeren und Rasiren so ausgedehnter Flächen erst erzeugt werden; und auch v. Wolkenstein hat durch seine complicirte Methode ähnliche Versuchsfehler nicht allein nicht vermieden, sondern gewiss noch neue eingeführt. Endlich glaubt Röhrig²⁾ für wässrige Lösungen von Alkaloiden eine sehr deutliche Resorption — über die Schnelligkeit derselben ist nichts erwähnt — mit markanten Wirkungserscheinungen constatirt zu haben, wenn die betreffenden Flüssigkeiten in feiner Zerstäubung mittelst Pulverisateurs auf die Bauchhaut des Kaninchens gebracht wurden. Da jedoch ebensolche Alkaloidwirkungen bei der Person eintraten, welche den Versuch leitete, und gar keine Vorsichtsmaassregeln erwähnt werden, welche ein Eindringen der versprühten Flüssigkeitstheilchen auf anderem Wege, z. B. durch die für die künstliche Athmung der Thiere angelegten Trachealwunden, verhindert hätten, so erscheinen diese

1) v. Wolkenstein (Zur Frage über die Resorption der Haut. Centralbl. f. d. med. Wiss. Nr. 26. 1875) streifte von der Extremität eines Frosches die Haut handschuhartig ab und prüfte unter wechselnder Verwendung der inneren und äusseren Fläche als der resorbirenden den Inhalt des Hautsackes auf die jeweilig durch Osmose eingedrungene Substanz; ebenso und mit gleichem, positivem Erfolg verfuhr er mit den Extremitäten junger Kaninchen, Katzen und Mäuse.

2) Experim. krit. Untersuch. über die flüssige Hautaufsaugung.

Beweise für eine Aufnahme wässriger Lösungen auch in dieser Form selbst für die zarte Kaninchenhaut nicht ausreichend; diesbezügliche am Menschen unternommene Versuche haben Ritter¹⁾ zu gerade entgegengesetzten Schlüssen geführt.

Was nun an Thieren angestellte Versuche Anderer mit Oelen und Oellösungen betrifft, so muss hier auf jene Lassar's²⁾ eingegangen werden, da die oben mitgetheilten Erfahrungen mit den seinigen nicht übereinstimmen. Dieser Autor fand nach wiederholten, reichlichen Uebergiessungen von Kaninchen mit verschiedenen Oelen (auch reinem Olivenöl) sämtliche Organe mit unzähligen Oeltröpfchen erfüllt und er nimmt demgemäss an, dass ölige Substanzen von ganz intacter Haut in reichem Maasse eingesogen werden; gemäss seinen Osmiumpräparaten spricht er die Haarfollikel als bequeme Eingangspforte dieser Resorption an. Es bestehen zwar hierüber auch völlig gegentheilige Angaben und Ansichten; so hat F. Busch in derselben Sitzung der physiologischen Gesellschaft Präparate demonstrirt, die das Umgekehrte beweisen sollten, und Fleischer³⁾ hat auf Grund seiner Versuche zum Mindesten gegen eine Verallgemeinerung der Schlüsse Lassar's Stellung genommen. Indessen wurden des Letzteren Angaben auch von namhafter Seite⁴⁾ vollinhaltlich oder zum Theil als richtig angesehen. Jedenfalls erschienen sie merkwürdig genug, um einige Controlversuche zu rechtfertigen. Dieselben wurden in der von Lassar angegebenen Weise angestellt, nach der eine Aufnahme grösserer Oelmengen per os völlig ausgeschlossen ist.

Drei mittelgrosse, gesunde Thiere wurden reichlich mit Olivenöl übergossen, letzteres überdies sehr gut, jedoch ohne Gewaltanwendung, in den Pelz eingestrichen. Zwei der Thiere gingen nach 1, resp. 4 Tagen unter den bei gefrornen Thieren auftretenden Erscheinungen zu Grunde, das dritte, welches bei entsprechender Behandlung dasselbe Verfahren ohne Schaden ertrug, wurde nach 10 tägigem Versuche getödtet. An den frischen Schnitten von den Organen (Nieren und Leber) dieser Thiere war ich nicht in der Lage, den von Lassar mitgetheilten Befund zu constatiren. Diejenigen der 2 Thiere, welche während des Versuchs verendet waren, unterschieden sich durch eine anscheinend etwas stärkere Trübung des Protoplasmas und an manchen Stellen durch Undeutlichkeit der Zellgrenzen von jenen eines gesunden, nicht derart behandelten Controlthieres; da-

1) l. c. und Zur Frage der Hautresorption. Berl. klin. Woch. 1886. S. 809.

2) Ueber den Zusammenhang von Hautresorption und Albuminurie. Virchow's Archiv. 77. Bd. S. 157 und Verhandlungen der physiol. Ges. zu Berlin im Archiv f. Phys. 1880. S. 563.

3) Zur Frage der Hautresorption. Virchow's Archiv. 79. Bd. S. 558.

4) Nothnagel und Rossbach's Handbuch der Arzneimittellehre. 1880. 4. Aufl., und Kaposi, Path. u. Therap. der Hautkrankheiten. 3. Aufl. 1886. S. 62.

gegen zeigten die Organe des durch 10 Tage ganz nach Lassar's Vorgehen behandelten Kaninchens nichts von der Norm Abweichendes.

Es dürften somit auch diese Versuche¹⁾ kaum geeignet sein, eine bemerkenswerthe Aufnahme von Oelen durch die unversehrte Kaninchenhaut darzuthun, sie stützen vielmehr die aus unseren Strychninölversuchen gezogenen Schlüsse. Auch vorherige Application von Aether vermag nicht die Bedingungen für die Aufnahme von Oellösungen in sichtlichem Maasse zu bessern.

B. Versuche am Menschen.

1. Chloroform-, Aether- und Alkohollösungen.

a) Chloroformlösung.

Versuch 1. Eine Epruvette, die wenige Cubikcentimeter einer 10 proc. Cocain-Chloroformlösung enthält, wird auf einer völlig normalen Stelle des Armes (gestürzt) so festgehalten, dass durch die 30 Minuten des Versuchs stets eine Flüssigkeitsschicht die betreffende Stelle deckt; es entsteht eine Quaddel, deren Decke weniger stichempfindlich ist, als die geröthete Umgebung. Später entsteht dem Epruvettenrand entsprechend eine oberflächliche Hautnekrose.

Versuch 2—15. Ein Watteläppchen, in einer Chloroformlösung von Atropin (0,025 : 20) getränkt, wird auf die völlig normale Stirn einer Frau, die sich in Rückenlage mit zurückgebeugtem Kopf befindet, gebracht, mit Billrothbattist gedeckt und mit einer schon vorher umgelegten Binde befestigt. Nach 10 Minuten noch kein Effect; jedoch nach 1 Stunde, während welcher die Patientin das nicht mehr gedeckte und schon trockene Bäuschchen auf der Stirn liegen liess, war eine rechtsseitige fast maximale Mydriase vorhanden, die am nächsten Tage noch deutlich war. Links normale Pupillenreaction. Die Einseitigkeit der Pupillenerweiterung deutete darauf, dass Atropin direct in ein Auge gekommen war. Der Versuch wurde deshalb bei Personen verschiedenen Alters und Geschlechts 3 mal wiederholt, wobei die Application bis auf 20 Minuten ausgedehnt wurde. Diesmal zeigte sich nicht die geringste Wirkung auf die Pupille.

Oertlich trat während des Versuchs lebhaftes Brennen und eine starke, verschieden lang währende Hautröthung auf, in einem Versuch kam es nachher zu einer oberflächlichen Exfoliation der Epidermis.

Nun wurde mit der Concentration der Lösung gestiegen und in 10 auf einander folgenden Versuchen, bei denen die Concentration der Lösungen von 0,01 : 10—0,4 : 10, d. i. zu einer 4 proc., also fast 20 fach stärkeren gegenüber der Lösung Parisot's, erhöht und die Grösse der Lappen mehr als verdoppelt wurde, dasselbe negative Resultat bezüglich der Pupille verzeichnet. Weder innerhalb der 10—15 Minuten dauern-

1) Bei Benutzung von Olivenöl stellen sie wohl das reinste Bild der sogenannten Firnisversuche dar, auf das wir an anderer Stelle zurückkommen wollen.

den Versuchszeit, noch später am Tage, wo die Leute — Patienten der Augenklinik des Herrn Prof. Sattler — in ärztlicher Beobachtung blieben, trat Mydriase ein. Höher mit der Concentration zu steigen, hielt ich wegen mancher nicht vorhersehbarer Verhältnisse nicht für rätlich, der Beobachtungszweck konnte anders erreicht werden.

Versuch 16 u. 17. Bei 2 weiteren Fällen untersuchte ich, ob nicht trotz Fehlens der Mydriase andere Zeichen der Atropinwirkung eintreten. Jedoch die nach je 3 Minuten gezählten Pulse und Athemzüge zeigten während der 15 Minuten dauernden Versuche mit 1 proc. Chloroform-Atropin (Vorderarm) keine Schwankung; sie waren auch nach 1 Stunde gleich frequent: Gefühl von Trockenheit oder Bitterkeit im Munde trat nicht ein.

b) Aetherische Lösung.

Versuch 1 u. 2. Ein Wattebäuschchen mit 10 proc. Cocainlösung auf den Vorderarm applicirt; nach 12 Minuten ist die betreffende Stelle kaum weniger empfindlich. Beim 2. Versuch von 30 Minuten Dauer ist an der mit einem Urhschälchen ziemlich fest bedeckten Stelle eine quaddelartige Emporhebung entstanden, auf welcher die Empfindlichkeit, jedoch nicht überall gleich, durch kurze Zeit etwas vermindert erscheint.

Versuch 3. Chlorlithium in ätherisch-alkoholischer Lösung (6 g Chlorlithium auf 440 g Aether und 60 g Alkohol) wird in einem circulären, über handbreiten Umschlage auf dem Vorderarm eines Mannes durch 3½ Stunden liegen gelassen. Der vorher gelassene, sowie der in Portionen bis 20 Stunden nach Beginn des Versuchs gesammelte Harn wird vorsichtig eingedampft, mit Alkohol extrahirt und das eingeeengte alkoholische Extract (sowohl, als der Rückstand) spectroscopisch untersucht. Lithium ist erst in dem von der 5.—20. Stunde gesammelten Harn spectroscopisch nachweisbar.

Versuch 4. Analog dem vorangehenden, nur wurde die Applicationsdauer auf 9½ Stunden verlängert. Im Harn der 5.—10. Versuchsstunde Lithium nachweisbar.

Während des Versuchs trat an den mit der ätherisch-alkoholischen Lösung bedeckten Partien allmählich das Gefühl von Jucken und Brennen auf, die Haut erschien nach Abnahme des Verbands stellenweise leicht geröthet, zeigte aber nirgends eine Continuitätsläsion.

c) Alkoholische Lösung.

Versuch 1. Eine 1 proc. alkoholische Atropinlösung (in beschriebener Weise) 30 Minuten auf die Stirn applicirt.

Keine Wirkung auf Pupillen, Puls, Athmung oder subjectives Verhalten.

Versuch 2 u. 3. In eine 2½ proc. alkoholische Chlorlithiumlösung, die den Cylinder eines Mosso'schen Plethysmographen füllt, taucht der bezüglich seiner Hautdecke tadellose Unterarm der Versuchsperson bis zum obersten Viertel ein. Die Nagelfalze sind durch Paraffin verklebt, die weite Oeffnung des Cylinders mit einer gutpassenden Manschette an dem Arme befestigt. Während des Versuchs keinerlei Gefühlsalteration; am Schlusse der Versuche ist das Aussehen der betreffenden Hautpartien in nichts geändert.

Lithium ist bei keinem dieser Versuche, die 2 $\frac{1}{2}$ resp. 9 Stunden dauerten, im Harn nachweisbar.

2. Wässrige Lösung nach Aetherapplication.

Versuch 1 und 2. Nach $\frac{1}{4}$ stündiger Aetherapplication wird 10 proc. wässrige Chlorlithiumlösung durch 20 Stunden angewendet. Mit der Dauer der Application tritt unter dem fast die Hälfte des Unterarms deckenden Umschlage ein recht heftiges Juckgefühl auf; nach Abnahme des Verbands ist der Arm stark geröthet, aber sonst nicht weiter verändert.

Im 1. Versuch ist im Harn der ersten 4 Stunden nach Beginn des Versuchs Lithium nicht nachzuweisen, im Harn der 9.—20. Stunde gelingt dagegen der Nachweis öfter vollkommen deutlich. Bei dem 2. Versuch ist selbst im Harn der letzten 6 Versuchsstunden nur eine Spur Lithium nachzuweisen; der Lithiumstreifen leuchtet nur zeitweise vorübergehend auf.

Ein 3. Versuch (mit 15 proc. Chlorlithiumlösung) ist spectroscopisch negativ.

Versuch 4. Mit 10 proc. Cocainlösung. Das Verhalten der Sensibilität ist nach dem 3stündigen Versuch fast dasselbe wie auf dem Controlarm, der nicht mit Aether behandelt worden. Nur die Schmerzempfindung scheint eine geringe Aenderung erfahren zu haben, indem das langsame Ausziehen der Haare, sowie das Einstechen längs der Haarbälge an der cocainbehandelten Stelle des ätherisirten Armes weniger schmerzt, als an der Controlstelle.¹⁾

Aus diesen Versuchen mit chloroformiger, ätherischer und alkoholischer Alkaloidlösung an der menschlichen Haut geht somit die Unrichtigkeit mancher der bisherigen Angaben hervor. Die Aufnahme von Stoffen aus den betreffenden Lösungen geschieht nur sehr langsam, in geringen Mengen und nach bedeutender Applicationszeit. Es ist dies am besten ersichtlich aus dem Versuch mit ätherischer Chlorlithiumlösung, bei dem erst im Harn von der 5.—10. resp. 20. Versuchsstunde Lithium im Harn nachzuweisen war.

Bei Application wässriger Lösung nach vorheriger Anwendung

1) Ausser diesen wurden noch mehrfache Versuche mit wässrigen und öligen Lösungen angestellt, die insgesamt ein negatives Resultat ergaben. Hier mögen nur jene mit öligen Lösungen von Veratrin (2 Proc.) und Aconitin (gesättigt d. i. fast 2 Proc.) hervorgehoben sein; auch nach 3 Stunden während der Application konnte ich weder eine Gefühlsalteration an den betreffenden Stellen, noch ein sonstiges Zeichen von Resorption wahrnehmen. Wenn nun ältere Angaben, die gemäss der Fassung pharmakologischer Lehrbücher nicht widerlegt sind, von Parästhesien berichten, welche der wiederholten Einreibung jener Lösungen folgen, so ist anzunehmen, dass man es hierbei mit einer durch den Act des Einreibens in ihrer Continuität gestörten Epidermis, also eigentlich mit Resorption von pathologisch veränderter Haut zu thun hat.

von Aether tritt nach längerer Zeit, jedoch keineswegs constant, eine minimale Menge des betreffenden gelösten Stoffes in den Körper ein.

Um zu einer Vorstellung über die Grösse der Mengen, die bei dem Versuche mit ätherischer Chlorlithiumlösung und bei dem positiven Versuch mit der wässrigen Chlorlithiumlösung (nach vorheriger Aetherapplication) in den Organismus eingedrungen sind, zu gelangen, habe ich anfangs auf die Versuche, die Hüfner¹⁾ über die Resorptionsfähigkeit der Haut für Lösungen von Lithiumsalzen angestellt hat, zurückgegriffen. Die innerlich verabreichte Dosis müsste nach diesem Autor 35—50 mg betragen, wenn in dem Harn der nächsten 2 Stunden der spectroscopische Nachweis des Lithium sicher gelingen soll. Da nun die Resorption, die etwa von der Haut stattfindet, nicht genau jener durch den Darm zu vergleichen ist, so habe ich behufs Bestimmung der kleinsten Mengen, nach deren Einführung in die Lymph- oder Blutbahnen der spectroscopische Nachweis des Lithium im Harn gelingt, die subcutane Injection wässriger Chlorlithiumlösungen gewählt. Bei Untersuchung der 20stündigen Harnmenge, die nach der Injection von 10, 5, 3, 2 und 1 mg entleert worden, stellte sich die untere Grenze für einen verlässlichen Nachweis des Lithiums im Spectrum bei 3 mg heraus. Wir können demnach sagen, dass in unseren Versuchen mit ätherischer Chlorlithiumlösung von der 5. Versuchsstunde an eine Lithiumsalzresorption in der Höhe von ungefähr 3—5 mg sicher ist. Knapp an dieser unteren Grenze dürfte die Resorption bei dem Versuch mit wässriger Lithiumsalzlösung, wo Aetherbehandlung vorausgegangen war, stehen, indem erst in der 9.—20. Stunde so viel aufgenommen wurde, dass der Streifen des Lithium nicht immer, aber doch bei einer Reihe von Proben deutlich im Spectrum erschien.

Die so abweichenden Resultate Parisot's und Röhrig's dürften sich durch Zufälligkeiten (kleine Hautverletzungen, capilläres Hinüberfließen in den Conjunctivalsack oder Aehnliches) erklären, wie ja auch unser 1. Versuch mit einer noch schwächeren Lösung, als sie Parisot verwendet hat, eine offenbar durch locales Eindringen von Atropin in den Conjunctivalsack erzeugte Mydriase bot.

Hieran schliessen wir die kaum anders zu erwartende Angabe, dass unsere am Menschen angestellten Resorptionsversuche mit wässriger Lösung (von 10- und 15 proc. Chlorlithiumlösung und mit 10 proc. Cocainlösung) völlig negativ ausfielen.

Bei einem Ueberblick über unsere Resultate finden wir also die von den Autoren bezüglich Chloroform-, Aether- und Alkohollösungen

1) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. IV. Bd. S. 378.

gelieferten Angaben an der Kaninchenhaut begründet, dagegen konnten wir an der menschlichen eine Aufnahme bloß aus der ätherischen Lösung darthun, die aber quantitativ von der an der Kaninchenhaut gefundenen sehr verschieden und mit Rücksicht auf die Dauer und Ausdehnung der Application als sehr klein anzusehen ist. Für chloroformige Lösungen ist im Hinblick auf die positiven Versuche an der Kaninchenhaut eine Resorption auch an der Haut des Menschen sehr wahrscheinlich, der Beweis hierfür wäre aber, bei der Unmöglichkeit eine bestimmte Versuchszeit ohne Schädigung der Haut zu überschreiten, nur zu erbringen, wenn uns noch schärfere Nachweismittel, als die jetzt gebräuchlichen, zu Gebote ständen.

Aus der alkoholischen Lösung eines nicht-flüchtigen Stoffes konnte ich eine Aufnahme durch die Haut in Uebereinstimmung mit Fleischer (l. c.) und Ritter (l. c.) nicht constatiren; auf den auch mir gelungenen Nachweis von Jod im Harn einer Person (s. Röhrig's Versuch), die Jodkalium in alkoholischer Lösung (2 Proc.) applicirt erhalten, will ich nicht eingehen, da das unter dem Einflusse des Lichts sich abspaltende Jod unabhängig von dem Lösungsmittel wie andere flüchtige Stoffe (durch die Lungen und auch die Haut) aufgenommen wird.

Wässrige Lösungen von Salzen, und dies verdient gegenüber Röhrig hervorgehoben zu werden, finden nach vorheriger Application von Chloroform, Aether oder Alkohol ebenfalls Eingang in die Haut, verhältnissmässig rasch an der Kaninchenhaut, äusserst langsam — nach Aether — an der Haut des Menschen.

Aus wässriger und öliger Lösung werden Stoffe seitens der nicht vorbereiteten Kaninchenhaut, wenn überhaupt, so doch nur in äusserst geringem Maasse resorbirt, auch an der Menschenhaut kamen wir bei wässrigen und öligen Lösungen zu einem rein negativen Resultat.

Diese Ergebnisse lassen sich aus den physikalischen Bedingungen der Hautresorption völlig erklären.

In dieser Beziehung sei zunächst die Verschiedenheit der Versuchsobjecte hervorgehoben. Der Kaninchenhaut, die mit einer dünnsten Hornschicht und mit graden weiten Haartaschen, wie sie den oft in Büscheln austretenden Haaren entsprechen, versehen ist, steht die Menschenhaut mit einem dicken, stellenweise mächtigen Hornlager und demnach erst in grösserer Tiefe resorptionsfähigen Einstülpungen entgegen; letztere sind überdies vielfach gewunden (Schweissdrüsen) und enger, als beim Kaninchen. Abgesehen von diesen Unterschieden, welche zu Gunsten einer grösseren Resorptionsfähigkeit der Kanin-

chenhaut sprechen, sind im Wesentlichen die physikalischen ins Spiel kommenden Bedingungen bei Kaninchen- und Menschenhaut dieselben. Das Hauptgewicht fällt auf die Benetzbarkeit der Haut und die daraus sich ergebenden Capillarerscheinungen.

Bei der Application von Lösungen auf die Haut ergeben sich nämlich folgende Verhältnisse.

Die Haut ist in den obersten Schichten eine Membran von dichtem Gefüge, die der Anwesenheit von Haarbälgen, Talg- und Schweissdrüsen (sowie etwaigen Spalträumen der Hornschicht) eine gewisse Porosität verdankt. Die Poren, deren Gesamtquerschnitt der ganzen Hautfläche gegenüber ein verschwindender ist, führen in mit nicht verhorntem Epithel ausgekleidete und von einem dichten Gefässnetz umspinnene Kanäle, die in ihren sehr engen Capillarröhrlungen Luft oder fettiges Secret führen und blind endigen.

Für die Beantwortung der Frage, wie die Aufnahme einer Lösung durch die Haut erfolgen kann, ist zu entscheiden:

1. ob die oberflächlichste Hautschicht, also die Hornschicht, sich mit einer Lösung benetzt und aus ihr durch Quellung etwas aufnimmt, ob ferner die so aufgenommene Lösung durch Diffusion weiter nach abwärts bis zu einer vom Lymph- und Blutstrom umspülten Partie gelangt, von wo aus die endliche Resorption gelingen kann.

2. ob die Lösungen in die Capillarräume der Hauteinstülpungen, deren Epithel besser resorbirt, einzudringen vermögen oder nicht.

Am einleuchtendsten lässt sich die Frage für die extremen Fälle beantworten, nämlich wenn die Lösung die Haut völlig benetzt oder gar nicht. Im letzteren Falle kann bei Stoffen, die bei Hauttemperatur nicht flüchtig sind, von einer Resorption nicht die Rede sein, denn zwischen Haut und nicht benetzender Flüssigkeit bleibt stets eine dünne Luftschicht übrig. Hierdurch ist jede Quellung ausgeschlossen, da diese die Benetzung voraussetzt. Aber auch die Capillareinstülpungen kommen deshalb nicht in Betracht, da nach physikalischen Gesetzen eine nicht benetzende Flüssigkeit in Capillaren (z. B. Quecksilber in Glascapillaren) nur unter hohem Druck eindringt, letzterer aber bei der ins Auge gefassten einfachen Application nicht gegeben ist.

Benetzt jedoch die Lösung gut, dann können die oberflächlichen Epidermisschichten von ihr durch Quellung aufnehmen, und dieser Vorgang kann bei genügend rascher Abgabe des Aufgenommenen an tieferliegende Hautschichten zu einer wirklichen Resorption führen.

Bei den uns bekannten Quellungsverhältnissen der Epidermis kann in diesem Sinne nur die Resorption von wässrigen Lösungen

in Betracht kommen, da Lösungen in Alkohol, Aether und Chloroform eine Quellung nicht bewirken.

Hingegen ist eine Aufnahme durch Hautporen bei allen benetzenden Lösungsmitteln als möglich in Erwägung zu ziehen. Ja, es müsste, da der Druck, mit dem eine benetzende Flüssigkeit in eine Capillare dringt, mit der Enge der letzteren wächst, eine die Haut benetzende Lösung die sehr engen Capillareinstülpungen momentan erfüllen, wenn dieselben nicht blind endigten und mit Luft gefüllt wären. Die letztere, die nicht ausweichen kann, kann höchstens durch geringe Volumsverkleinerung ein minimales Eindringen gestatten, indem unter dem relativ hohen Drucke der benetzenden Flüssigkeit etwas von dem Sauerstoff der eingeschlossenen Luft seitens der das Gewebe durchtränkenden Flüssigkeit aufgenommen wird, da letztere kaum je mit Sauerstoff gesättigt ist.

Günstiger steht die Sache, wenn die Poren mit anderen resorbirbaren Gasen, z. B. Aether- und Chloroformdampf gefüllt sind. Da diese in der Gewebsflüssigkeit fehlen, so erfolgt nothwendig eine Diffusion derselben aus den kleinen Hohlräumen, und damit wird Platz für ein Weiterrücken der Flüssigkeit in die Capillarräume geschaffen. Ein solches Erfüllen der Capillarräume mit Aether- und Chloroformdampf muss aber bei längerer Application dieser leicht flüchtigen Flüssigkeiten auf die Haut erfolgen.

Bei Uebertragung dieser theoretischen Gesichtspunkte auf das praktische Gebiet der Hautapplication ergibt sich Folgendes.

Aus wässrigen Lösungen, die unter gewöhnlichen Umständen nicht benetzen, daher weder Quellung der oberen Hautschichten, noch ein Eindringen in die Poren zu Wege bringen, wird nichts resorbirt. Diese Thatsache, die wir neuerlich durch Versuche am Menschen bestätigen konnten, findet ihren Ausdruck in den negativen Ergebnissen der Untersuchung des Harns und anderer Secrete, die von zahlreichen Forschern, u. A. von Braune, L. und C. Lehmann, Parisot, Kletzensky, Röhrig, Fleischer, Hüfner bei Anwendung der Lösungen von verschiedenen Salzen und Alkaloiden (Jodkalium, Kalk-, Antimon-, Lithiumsalzen, Atropin, Digitalin, Strychnin u. s. w.) erhalten wurden.

Erst langdauernde Anwendung (z. B. tagelang fortgesetzte Application warmer Bäder) könnte eine geringe Resorption ermöglichen, indem der nicht überall gleichmässige fettige Ueberzug der Haut eine Benetzung und Quellung, wenn auch in sehr beschränktem Grade, gestattet. Dass eine solche Resorption besteht, wäre aber erst noch durch vorwurfsfreie Versuche zu erhärten.

Noch ungünstiger erscheinen die Bedingungen für eine Aufnahme indifferenten Stoffe aus ölicher Lösung und Salben oder letzterer Vehikel selbst. Diese benetzen zwar im Allgemeinen die Hautoberfläche bedeutend besser als wässrige Flüssigkeiten, aber es tritt weder jemals Quellung der obersten Hautschichten ein, noch können die zu meist schwer fließenden Mittel ohne nachdrücklichste mechanische Hilfe in die Hautporen eindringen.

Wenn also L a s s a r¹⁾, welcher der Bedeutung der Capillarverhältnisse gedenkt, von dem Oel behauptet, dass es sich mit dem Inhalt der Drüsengänge mischt und demgemäss aufgesaugt wird, so übersieht er, dass capillares Eindringen von Oel in blind endende, mit einem beliebigen Stoff gefüllte Haarröhren nicht möglich ist, wie ein Versuch mit Glascapillaren sofort lehrt. Ja auch die Benetzung ist nicht bei jeder Sorte von Fett oder Oel eine gleich gute, wie folgender Versuch mit offenen Capillaren, der die Durchschnittszahlen von je 3 Einzelversuchen verzeichnet, demonstriert:

In einem capillaren Rohr stieg bei 21,5° C. Aether 2,03 cm, Oel 2,5 cm, Wasser 3,5 cm empor; als die Innenwand der Röhre mit einer feinen Schicht von Lanolin (in ätherischer Lösung) überzogen worden war, stieg Aether wieder bis 2,1 cm, das Oel blieb mit seinem Meniscus in der Capillare auf der Höhe des Flüssigkeitsniveaus im weiteren Gefässe, — das Wasser aber blieb unter Aenderung seines Meniscus sogar noch 0,9 cm unter dem Flüssigkeitsniveau des weiteren Gefässes —; als statt Lanolinäther Oeläther verwendet wurde, stieg auch das Oel (bei 22¹/₄° C.) 2,7 cm hoch in der Capillare empor.

Wenn wirklich Stoffe, die selbst weder flüchtig, noch ätzend sind, aus Oelen oder Salben durch die Haut aufgenommen werden sollten, müssten andere Verhältnisse, als die hier besprochenen, in Wirksamkeit treten. In dieser Richtung sind Versuche, die an chemisch enthaarten oder rasirten Thieren gemacht werden, mit der höchsten Vorsicht zu beurtheilen; am Menschen sind schon vor mir Röhrig, Fleischer, Ritter zu negativen Resultaten gekommen.

Wie oben bereits hervorgehoben wurde, kann für die Aufnahme aus flüchtigen, fettlösenden Vehikeln (Aether, Chloroform, Alkohol), von denen wir ausgegangen, die Epidermis kaum in Frage kommen. Hier kommen die Poren in Betracht, in denen der Aetherdampf ganz oder theilweise die Stelle der Luft einnimmt, resorbirt wird und hierdurch etwas von der Lösung in den Hohlraum nachzieht; letztere, die sehr gut benetzt, kann durch Osmose den gelöst enthaltenen Stoff abgeben. Es begreift sich demnach, dass Lösungen von Aether und Chloroform, weil dieselben flüchtiger und besser fettlösend sind, viel

1) Virchow's Archiv. 77. Bd. S. 170.

rascher zur Resorption führen, als die alkoholischen. Dazu kommt, dass die dünnflüssige Beschaffenheit des erstgenannten Lösungsmittels einem Entweichen der Luft aus den Poren zu Statten kommt. Aus denselben Gründen vermag die vorherige Application jener Vehikel die Chancen für die Aufnahme von wässrigen Lösungen etwas zu bessern. Hiervon hat uns auch die mikroskopische Untersuchung überzeugt. Wurde Kaninchen in der beschriebenen Weise eine 1 proc. Arg. nitr.-Lösung durch kurze Zeit applicirt, so war ein tieferes Eindringen der Silberlösung, resp. des reducirten oder absichtlich als Sulfid gefällten Silbers an jenen Partien zu constatiren, auf die wir vorher Aether durch 10—15 Minuten hatten einwirken lassen.

Ich habe bisher bei diesen flüchtigen Vehikeln ein Moment nicht erwähnt, welches von Manchen wohl als sehr wesentlich für die Aufnahme von Stoffen betrachtet wird, nämlich die unzweifelhaft reizende Wirkung derselben. Hat man ja die Resorbirbarkeit von Stoffen direct an ihre „reizende“ Wirkung geknüpft. Dies ist insofern nicht ganz richtig, als jede Reizwirkung das Eindringen des betreffenden Stoffes in die Haut, wenigstens bis zu den sensiblen Nerven, also schon eine Resorption voraussetzt. Dass einerseits das Moment der Reizwirkung (wenigstens für eine gewisse Applicationszeit) nicht allzu sehr auf die Besserung der Resorptionsverhältnisse hinwirkt¹⁾, ist uns in einer Reihe von Versuchen wahrscheinlich geworden, in denen vor Application der gesättigten Strychninlösung die betreffenden Hautpartien von Kaninchen mit reizend wirkenden Stoffen, als Senfpapier und Ammoniaklösung (2, 5 und 10 Proc.) durch kurze Zeit, bis zum Eintreten deutlicher Hautröthung, behandelt worden waren. Nur eines der Thiere ging, und zwar erst $\frac{1}{2}$ Tag nach dem $11\frac{1}{2}$ Stunden dauernden Versuch unter Lungenerscheinungen zu Grunde. 2 andere Thiere wurden behufs Erzeugung einer stetigen Reizung mit einer Monobromessigsäure-Strychninlösung (2 Proc. Monobromessigsäure in gesättigter Strychninlösung) behandelt, trotz sehr langer Versuchsdauer ($10\frac{1}{2}$ und 11 Stunden) und Eintretens heftiger, für die Monobromessigsäure charakteristischer Erscheinungen überstanden die Thiere den Versuch, ohne erhöhte Reflexe gezeigt zu haben. Andererseits war das Verhältniss von Resorption und Reiz als das von Ursache und Wirkung in Fällen klar, wo für gewöhnlich nichthautreizende Stoffe und Lösungen eine Reizwirkung entfalteten, nämlich heftiges Jucken und Röthung erzeugten, sobald durch vorherige Application von Aether die Resorptionsbedingungen günstiger gemacht waren. So war es bei

1) Auch Ritter (l. c. S. 5) kommt auf Grund von Versuchen zu demselben Schluss.

den Versuchen mit Chlornatrium- und Chlorlithiumlösungen der Fall. Wir sind demnach nicht im Stande, für die aus chloroformigen, ätherischen und alkoholischen Lösungen stattfindende Resorption die während der Application auftretenden Reizwirkungen heranzuziehen.

Fasse ich das Gesagte zusammen, so erscheint die Benetzbarkeit als die wichtigste Bedingung für die Resorption, und insofern die Lösung des Hautfettes die Benetzbarkeit ermöglicht, ist die anfangs erwähnte Vorstellung Parisot's über das Eindringen chloroformiger, ätherischer und alkoholischer Lösungen eine richtige. Dass für letztere auch die Flüchtigkeit der Vehikel in Frage komme, wurde mit Röhrig angenommen, wobei jedoch vollständig auszuschliessen ist, dass die Resorption durch mechanisches Fortreissen der gelösten Stoffe stattfindet, wie es Letzterer gemeint hat, denn nach physikalischen Gesetzen werden bei Verflüchtigung der Lösungsmittel unflüchtige Bestandtheile niemals mitgeführt.

Von den hier dargestellten physiologischen Verhältnissen wird sich die Resorption von Chloroform-, Aether- und Alkohollösungen an pathologisch-veränderter Haut in demselben Maasse unterscheiden, als die jeweilige Beschaffenheit der Hautoberfläche sich von der normalen entfernt und günstigere Aufnahmebedingungen bietet. Man wird also an der kranken Haut bei Anwendung dieser Lösungen eine Wirkung constatiren können, die zumeist, wie man aus den Erfahrungen an der gut resorbirenden Kaninchenhaut schliessen kann, diejenige wässriger und öligere Lösungen von derselben Stärke übertreffen dürfte, und man wird diesem Umstande durch Verminderung der Dosis und Beschränkung der Applicationszeit Rechnung tragen.

Dass bei der so häufig zu beobachtenden energischen und günstigen Wirkung der Lösungen in Chloroform, Aether und Alkohol auf krankhafte Hautveränderungen vielleicht noch ausserdem eine antibacterielle Wirksamkeit von Seite der Vehikel mitspielt, eine Wirksamkeit, die auf Grund älterer und neuester Versuche ausser Frage steht, soll nur angedeutet werden.

Herr Prof. Sattler hat mich durch die liebenswürdige Zuvorkommenheit, mit der er die Vornahme der Atropinversuche an Kranken der Augenklinik gestattete, wesentlich gefördert; ich spreche ihm hierfür an dieser Stelle meinen verbindlichsten Dank aus. Dankend sei auch der Collegen und Hörer der Medicin gedacht, die sich mir für die meist zeitraubenden Versuche zur Verfügung gestellt haben.