VI. Ueber Guajacolvergiftung.

Von Prof. Dr. Oscar Wyss in Zürich.

(Schluss aus No. 13.)

Ich untersuchte gleich nach der Section den aus der Blase entleerten Urin genauer, und zwar in gewisser Richtung besonders genau deshalb, weil mir damals das Resultat der Untersuchung der Probe No. 2 noch nicht, sondern nur diejenige von Probe 1 vorlag und in letzterem kein Blut gefunden worden war, während der Harn aus der Blase einen Blutgehalt nicht verkennen liess. Der am 1. April 1893 aus der Blase entleerte Urin bestand fast zu $\frac{1}{3}$ aus einem in durchscheinendem Licht grauen flockigen Sediment, das im auffallenden Lichte rothbraun erschien. Der Harn reagirte schwach sauer. Beim Kochen, namentlich schön beim Erhitzen des klar filtrirten Harns im Wasserbad, scheidet sich ein reichliches Coagulum von schwarzbrauner Farbe aus, das sich auf Zusatz einer Spur Essigsäure nicht auflöst und abfiltrirt auf dem Filtrum zu einem geringen schwarzen Rückstand eintrocknet. Das Filtrat besitzt blassbräunliche Farbe. Der Urin giebt bei Zusatz von Pikrinsäure mit Citronensäure nach Esbach's Vorschrift einen sehr massenhaften Niederschlag; der so erhaltene Niederschlag steht quantitativ in gar keinem Verhältniss zu dem durch Kochen erhaltenen Coagulum, da er mindestens das 20fache von dem Volum des letzteren beträgt. Gekochter und filtrirter, so genau als möglich enteiweisster Urin giebt mit Pikrinsäure ein nur um wenig geringeres Coagulum als ungekochter. Jener starke Niederschlag auf Pikrinsäure muss also durch einen anderen Körper als bloss durch das Eiweiss hervorgerufen worden sein.

Mit Natronhydrat versetzt giebt der filtrirte klare Urin einen reichlichen Phosphatniederschlag, der im auffallenden Licht graubraunroth, im durchfallenden Licht ganz dunkel, fast schwarz aussieht, und die darüber stehende Flüssigkeit ist im durchfallenden Lichte blutroth. (Heller's Blutprobe positiv.) Wird filtrirter Urin mit altem Terpentinöl und Tinctura Guajaci versetzt und geschüttelt, so färbt sich die ganze Flüssigkeit prachtvoll blau. Der filtrirte und mit Wasser verdünnte Urin zeigt in durchaus typischer Weise die beiden Absorptionsbänder des Hämoglobins. Diese werden durch Zusatz von verdünnter Ammoniakflüssigkeit nicht verändert; dagegen auf nachherigen Zusatz von Schwefelammonium verschwinden sie und werden ersetzt durch das charakteristische Absorptionsband des reducirten Hämoglobins. Somit: spektroskopische Bestätigung der Anwesenheit von Hämoglobin. Der Urin ist somit sicher hämoglobinhaltig. Filtrirter und enteiweisster Urin giebt die Trommer'sche Zuckerprobe nicht; der Harn ist somit frei von Zucker.

Das Sediment löst sich beim langsamen Erwärmen des Urins nicht oder nur theilweise in unmerklicher Weise auf. Mikroskopisch stellt es der Hauptsache nach eine körnige Masse dar, die im ganzen grobkörniger als ein Uratsediment erscheint. Beim Erwärmen des Sedimentes auf dem Objectträger mit vorheriger und nachheriger Controlle ist es zweifellos, dass ein Theil des Sedimentes sich löst, also wohl aus Uraten besteht, denn namentlich die mehr feinkörnigen Partikelchen lösen sich beim Erwärmen auf. Der reichliche Rest aber verändert sich nicht. Die nicht sich lösenden Körner stellen glänzende, in ihrem Lichtbrechungsvermögen etwas an Fettpartikelchen erinnernde, mehr matt schimmernde Kügelchen, oder Kügelchen mit einer Ecke, einer Spitze, oder einem länglichen, an einem oder an beiden Enden rundlich sich absetzenden Gebilden, oder aus mehreren unregelmässig kugligen Körperchen zusammengesetzte Stäbchen, in Form und Glanz auch an Myelin erinnernde Dinge und Figuren, nur sehr viel kleiner als diese dar. Diese Körperchen werden nicht gelöst und nicht verändert durch Wasser, Natronhydrat, Essigsäure, Alkohol, Aether, Salpetersäure, Chloroform, Xylol. In concentrirter Schwefelsäure (englischer) verschwinden sie rasch, werden sie also wohl, und zwar ohne jegliche mikro- oder makroskopische Färbung gelöst; ebenso verschwinden sie auf Zusatz von Guajacol oder Kreosot. Ausserdem finden sich in dem Sedimente theils grob-, theils feinkörnige Harn-cylinder, welche in ihrem Innern Körperchen der eben beschriebenen Art und da und dort auch rothe Blutkörperchen enthalten. Doch sind die letztern nicht von der Beschaffenheit frischer Hämocyten, sondern sie sind, wie in der Form, so auch in der Farbe alterirt. Daneben enthalten manche Cylinder auch Epithelien aus den Harn-canalchen. Auch sonst finden sich Epithelzellen verschiedener Art, sowie veränderte rothe Blutkörperchen im Sediment; letztere werden namentlich deutlich sichtbar, wenn man dem mikroskopischen Präparat etwas Glycerin zusetzt, worauf sie zwar in ihrer Form etwas verändert, aber doch durch ihre Farbe und Form von einem geübten Beobachter sicher als rothe Blutkörperchen erkannt werden. Beim Behandeln mit Natronhydrat zeichnen sie sich gleichfalls durch ihre charakteristische Färbung, Gestalt und

Grösse aus. Ich fertigte ferner Trockendeckgläser mit dem Sedimente an, die ich nach Fixation über der Flamme mit Eosin und Methylenblau tingirte, und ich bekam auch hierbei die Gewissheit, dass die betreffenden Körperchen als rothe Blutkörperchen angesprochen werden durften. Und behandelte ich endlich mit Sediment beschickte getrocknete Deckgläser mit Eisessig und NaCl in bekannter Weise, so bekam ich die schönsten Teichmann'schen Häminkrystalle.

Damit ist ersichtlich, dass bei schwerer Guajacolvergiftung im Urin vorkommt: Hämoglobin, Albumin, Gallensäuren, Cylinder, rothe Blutkörperchen und ein für diese Krankheit unzweifelhaft eigenthümliches Sediment, das aus einer Guajacolverbindung besteht. Der Urin enthält ferner in Lösung einen dunklen Farbstoff, der nicht Gallenfarbstoff, sondern analog der „Carbolfärbung“ bei Carbolintoxication zu sein scheint. Er giebt mit Pikrinsäurelösung einen sehr reichlichen, durch einen andern Körper als nur durch Eiweiss bedingten Niederschlag.

Im übrigen kann es kommen zur Entwicklung von Icterus, Stomatitis, Gastro-enteritis, parenchymatöser Entartung der Leber, der Herzmuskulatur, acuter hämorrhagischer Nephritis, colossalem Milztumor und bedeutenden Veränderungen des Blutes.

Herr Dr. Carl Egli, Professor der Chemie an der hiesigen Cantonschule, hatte die grosse Güte, das abfiltrirte, mit destillirtem Wasser gewaschene und getrocknete Sediment des Urins, das ich bei der Section aus der Blase entleerte, einer chemischen Untersuchung zu unterwerfen, so weit das bei der geringen Quantität dieses in Frage kommenden Körpers möglich war. Es war mir von vornherein sehr wahrscheinlich, dass dieses in so vielen Beziehungen eigenartige Sediment durch die Nieren aus dem Körper ausgeschiedenes Guajacol in irgend einer unbekannten Form darstelle, und es ist Herrn Collegen Egli gelungen, diese meine Auffassung zu bestätigen. Er schreibt mir hierüber folgendes:

Vermuthlich verlässt das Guajacol den Körper hauptsächlich als Kaliumsalz des (sauren) Guajacolschwefelsäureesters:

ähnlich, wie sich das Phenol als $\text{C}_6\text{H}_5-\text{O}-\text{SO}_3\text{K}$ ausscheidet.

Das erhaltene Harnsediment war nach dem Abfiltriren mit Wasser gewaschen worden, und so war nicht zu erwarten, diese Verbindung im Rückstand noch anzutreffen.

Da das zur Untersuchung erhaltene Sediment nur einen kleinen Bruchtheil eines Grammes ausmachte, war an eine vollständige Analyse nicht zu denken. Ich musste mich auf folgende Reactionen beschränken.

Aussehen: In einem glatten Filter eingeschlagen einige harte, braunschwarze Bröckel ohne Geruch.

1. Die fein pulverisirte Substanz wurde im Soxhlet'schen Apparat mit Aether extrahirt. Der Aetherextract verdunstet, Rückstand, in Alkohol aufgenommen, zeigt keine Phenolreaction.

2. Rückstand von 1) mit kochendem Alkohol behandelt. Der Alkoholauszug giebt mit einer 6% Lösung von KNO_3 in concentrirter H_2SO_4 eine prächtige Violettfärbung (Reaction von Liebermann). Controllversuch mit Guajacol giebt dieselbe, desgleichen mit Phenol eine verschiedene Färbung. Mit Millon'schem Reagens: Rothfärbung.

Ein Theil der alkoholischen Lösung verdunstet, Rückstand in Wasser aufgenommen, Lösung mit Bromwasser versetzt; Kein Niederschlag. (Phenol giebt $\text{C}_6\text{H}_2\text{Br}_3\text{OH}$). Mit Fe_2Cl_6 schmutzige, nicht grüne Verfärbung.

3. Der Rückstand vom Alkoholauszug wird mit Wasser und einigen Gramm HCl im Rückflusskühler mehrere Stunden gekocht, um eventuell vorhandene complicirte Phenol- respective Guajacolverbindungen zu spalten. Die Lösung färbt sich intensiv braunschwarz, giebt aber im Spectrum keine Absorptionsstreifen, die auf Hämatin oder dergleichen deuten. Die Lösung wird zu $\frac{1}{4}$ abdestillirt. Destillat giebt schwach die Phenolreactionen. (Phenole aus Eiweiss?)

Schlussfolgerung: Das Harnsediment enthält Substanzen, die die Phenolreactionen zeigen. Carbolsäure ist nicht vorhanden, aber auch unverändertes Guajacol liess sich mit Sicherheit nicht nachweisen. (Fehlen der Bromwasserreaction und Nichteintreten einer smaragdgrünen Färbung mit Fe_2Cl_6 .)

Herr Dr. J. Bernheim in Zürich hatte die Güte, wiederholt intra vitam das Blut der kleinen Patientin zu untersuchen und mir im folgenden das Resultat seiner Untersuchung zusammenzufassen.

Das Blut wurde in Trockenpräparaten, die nach der Vorschrift Ehrlich's hergestellt wurden, untersucht. Nach Reinigung des Fingers mit Seife und Aether wird in die Kuppe eingestochen, ein kleiner Blutstropfen mit einem Deckglas aufgefangen und sofort durch Auflegen eines zweiten Deckglases und Auseinanderziehen möglichst gleichmässig verstrichen. Die Deckgläschen werden stets mit Pincetten, nie direkt mit

dem Finger gehandhabt. Nachdem die Präparate getrocknet, werden sie ein bis zwei Stunden auf einem Kupferblech erhitzt und dann mit dem von Ehrlich angegebenen Aurantia-Eosin-Nigrosin-Glyceringemisch gefärbt.

An diesen Präparaten fallen schon am zweiten Tage, mehr noch am dritten, namentlich an den rothen Blutkörperchen hochgradige Veränderungen auf. Das Hämoglobin zieht sich an einer oder mehreren Stellen von der Wand des Blutkörperchens zurück, so dass in dem letzteren unregelmässig geformte, nicht färbbare, grössere und kleinere Vacuolen entstehen. Bei starker Vergrösserung lässt sich in einzelnen derselben noch eine zarte, netzartige Stromazeichnung erkennen, die sich schwach mit Eosin färbt.

Auch die Form der rothen Blutkörperchen verändert sich; am dritten Tage sieht man selten noch normale Zellen. Es finden sich statt derselben die mannigfaltigen Gestaltungen der mit Poikilocytose bezeichneten Blutkörperchenveränderung, daneben zahlreiche Trümmer gänzlich zerstörter Blutkörperchen: ovale und eckige Hämoglobinkörner von wechselnder Grösse, oft in ein Netz von Stroma oder homogen gefärbtem Plasma eingelagert, oft ganz frei, und Stromafäden, die hier und da noch die Gestalt der zugrunde gegangenen Blutkörperchen erkennen lassen. Endlich ist noch zu erwähnen, dass am dritten Tage viele Makrocyten auffallen, die ebenfalls zum grössten Theil die oben beschriebenen Veränderungen aufweisen.

Was die weissen Blutkörperchen anbelangt, so ist hervorzuheben, dass das numerische Verhältniss derselben zu einander wechselt. Am ersten und zweiten Tage lässt sich wie im normalen Blute ein Ueberwiegen der neutrophilen Lymphocyten (Ehrlich) mit polymorphen oder mehrfachen Kernen constatiren; an Zahl folgen dann die kleinen Lymphocyten mit relativ grossem Kern und wenig Protoplasma, hierauf die grossen Lymphocyten mit neutrophil gekörntem Protoplasma und meist nur schwach gefärbtem grossen Kern, endlich vereinzelt eosinophile Zellen. Schon am zweiten Tage sind mehr grosse Lymphocyten als am ersten nachzuweisen, bis am dritten sie das Uebergewicht gewinnen. Einige Zählungen mögen dies illustriren. Am ersten Tage sind von 51 weissen Blutkörperchen: 31 Zellen mit polymorphen oder mehrfachen Kernen, 16 kleine Lymphocyten, 3 grosse Lymphocyten und eine eosinophile Zelle. Am zweiten Tage, wo überhaupt eine Zunahme der Leukocyten im ganzen sich findet, zählte ich unter 116 Lymphocyten: 86 polynucleäre und polymorphe Formen, 13 kleine, 15 grosse Leukocyten, 2 eosinophile Zellen. Am dritten Tage ergiebt die Zählung unter 119 weissen Blutkörperchen: 62 grosse Lymphocyten, 51 polynucleäre und polymorphe Formen und 6 kleine Lymphocyten. Endlich wurden noch Zählungen gemacht über das Verhalten der weissen Blutkörperchen zu den rothen. Mit einer Hartnack-Immersionlinse No. 2 und Ocular 3 wurden in jedem Präparat zehn Gesichtsfelder durchgezählt. Es fanden sich dabei am ersten Tage im Durchschnitt 1,2 weisse Blutkörperchen auf 223 rothe, am zweiten Tage 5,7 auf 176, am dritten 5,1 auf 137, also eine bedeutende Zunahme der weissen Blutkörperchen im Laufe der Krankheit. — Die Blutproben wurden entnommen am ersten Tage Nachmittags 4 Uhr, am zweiten und dritten Morgens um 7 Uhr.

Soweit die Mittheilung von Herrn Dr. Bernheim, der diese Untersuchungen auf meine Veranlassung hin sowie auch andere mikroskopische Blutuntersuchungen im hiesigen Kinderspital machte und sich schon vor dieser Untersuchung mit der Technik der Blut-tinctionen nach Ehrlich vertraut gemacht hatte.

Die wichtigen Körperorgane unterwarf ich sodann einer genaueren Untersuchung, nachdem kleinere Stücke fixirt, erhärtet, geschnitten und die Schnitte gefärbt worden waren. Ich benutzte als Fixationsmittel meist vierprocentige wässrige Sublimatlösung, und als Erhärtungsmittel absoluten Alkohol. Zur Controlluntersuchung besonders der Niere benutzte ich auch in Müller'scher Flüssigkeit gehärtete Organstücke.

An Schnitten durch den Zungengrund war keine Verätzung oder Verschorfung der Oberfläche, auch keine deutliche reactive Entzündung nachweisbar, entsprechend den ante mortem völlig zurückgegangenen Symptomen der Stomatitis. Lymphdrüsen am Halse unter dem Kieferwinkel boten mikroskopisch das einfache Bild der entzündlichen Schwellung und Infiltration. Ebenso wenig fand ich Veränderungen an der Zungenmuskulatur.

An Schnitten durch den Herzmuskel ist weder an den Gefässen des letzteren noch in deren Umgebung, noch an der Muskulatur irgend eine tiefere Veränderung zu constatiren. Namentlich an Hämatoxylin-carminpräparaten sieht man Quer- und Längsstreifung der Muskulatur und die Muskelkerne ganz prachtvoll. Auch andere Tinctionen, z. B. mit Boraxcarmin, Alauncarmin bieten keine Alteration des normalen Bildes.

Ganz ähnlich verhält sich das Gewebe der Leber. An den Zellen des Leberparenchyms — abgesehen von den am frischen Präparat constatirten Veränderungen — durchaus keine Veränderung. Die Kerne sind überall normal, gut erhalten; das Bindegewebe, die Gallengänge und deren Epithel, sowie die Gefässe durchaus nicht alterirt.

An den Nieren sind die Veränderungen, die wir constatirten, durchaus nicht überall gleichmässig diffus vorhanden, sondern hauptsächlich an umschriebenen Stellen; immerhin sind diese erkrankten Stellen zahlreich und verbreitet. Schon bei schwacher Vergrösserung sieht man in einzelnen Blutgefässen der Mark-

substanz der Niere, sowohl in Capillaren, als auch in kleinsten Arterien eine braune feinkörnige Substanz, die die grösste Aehnlichkeit mit einer das Gefäss stellenweise völlig, stellenweise wenig und an anderen Stellen nur einer Gefässwand anliegenden, feinkörnigen Injectionsmasse hat. Auch in den zwischen den gewundenen Harncanälchen liegenden Capillaren ist hie und da solche braune körnige Substanz vorhanden, aber nie in erheblicher Ausdehnung, sondern nur an kleinen umschriebenen Stellen. Niemals sah ich solche Masse in Gefässen der Glomeruli, wohl aber zuweilen in solchen an der Oberfläche resp. in der Nachbarschaft der Bowman'schen Kapsel.

An den Epithelien der Harncanälchen, abgesehen von den früher geschilderten Veränderungen, keine Anomalien; nirgends sind dieselben zerstört oder verschwunden, überall schön erhalten. Nur dort, wo das Lumen der Harncanälchen durch Faserstoffcylinder eingenommen wird, erscheinen die Harncanälchenepithelien etwas abgeflacht; aber ihr Kern, ihre regelmässige Anordnung ist vorhanden. An einzelnen umschriebenen Stellen stärker, an anderen weniger und an noch anderen Stellen gar nicht, sieht man das Lumen des Harncanälchens durch einen typischen hyalinen Faserstoffcylinder eingenommen, der sich durch seine etwas bräunliche Färbung, durch seinen matten Glanz, seine scharfe Begrenzung, die an vielen Stellen deutliche Eindrücke oder Abdrücke der Epithelien der Harncanälchen erkennen lässt, seine homogene Structur gut charakterisirt.

An im Längsschnitt getroffenen Cylindern sieht man hie und da mehrfach rundliche scharf umschriebene hellere Stellen von der Grösse eines rothen Blutkörperchens, die, wie genauere Untersuchung ergibt, wirklich solche darstellen. Am häufigsten liegen die Cylinder in den geraden Harncanälchen.

Ausser diesen offenbar frischen Fibrincylindern finden sich in einzelnen, aber wenigen Harncanälchen lockere, leicht gefaltete Schleingerinnseln ähnliche Gebilde, unzweifelhaft sogenannte Cylindroide. Sie schliessen sich, wie man an im Längsschnitt getroffenen Harncanälchen sieht, direkt an das Ende von Faserstoffcylindern an.

Ausserdem finden sich im Lumen einzelner Harncanälchen ganze Haufen rother Blutkörperchen, oder richtiger cylindrische Gebilde, die nur aus veränderten rothen Blutkörperchen gebildet sind; der Art, dass man sich zuweilen ernsthaft die Frage vorlegen musste, ob man auch wirklich Harncanälchen und nicht Blutgefässe vor sich habe. Aber in letzteren sind, abgesehen von jenen, in denen die beschriebene körnige, braune Injectionsmasse liegt, die vorhandenen Blutkörperchen normal; in den Harncanälchen dagegen sind sie in Form und Farbe verändert, ganz analog wie die Blutkörperchen im Urinsediment und das Epithel und die Wandungen des Harncanälchens in durchaus charakteristischer Weise vorhanden.

Endlich liegt im Lumen sehr vieler Harncanälchen eine sehr zarte, durchsichtige Masse, die in ihrem mikroskopischen Verhalten sich genau wie das oben beschriebene Urinsediment verhält und ohne allen Zweifel damit identisch ist. Die nämlichen glänzenden, gegen Reagentien widerstandsfähigen, rundlichen oder abgerundeten, länglichen Gebilde, die vielfach an Myelinformen erinnern, aber viel kleiner sind als die letzteren und die wir als eine Guajacolverbindung taxiren dürfen.

Dass diese Veränderungen der Harncanälchen in Verbindung gebracht werden müssen mit den Veränderungen der Nierengefässe, ist uns unzweifelhaft, doch noch nicht ganz klar, bis zu welchem Grade.

Naheliegend ist ja die Annahme, jene theerähnliche Masse, die wir in Nierengefässen beobachteten, sei durch das Guajacol verändertes Blut, das einen Theil der Nierengefässe obstruirt. Die ganze Nierenerkrankung wäre alsdann als eine embolische hämorrhagische Nephritis aufzufassen. Wir haben aber bis jetzt jene theerartigen Embolien in anderen Organen nicht gefunden, namentlich nicht in der Leber und auch nicht im Milzgewebe, von dem wir wohl Schnitte angefertigt haben, auf deren Deutung wir aber im weiteren noch nicht eingehen wollen.

Die Anwesenheit jener Guajacolverbindung im Lumen der Harncanälchen ist durchaus nicht überall constatirbar. Ob die Ausscheidung der Guajacolverbindung nur an gewissen Stellen statt hatte, oder aber, und das ist uns weit wahrscheinlicher, ob sie bald nach der Intoxication im Bereich der ganzen Niere in allen Harncanälchen statthatte und späterhin an den sonst nicht veränderten Stellen durch die sich wieder etablirende Urinsecretion weggeschwemmt wurden, an den Stellen dagegen, wo Verstopfungen der zuführenden Gefässe — jene geschilderten theerähnlichen Embolien — statthatten, infolge der mangelnden oder geringeren vis a tergo die Urinsecretion stockte, die Ausschwemmung daher unterblieb und so hier die ausgeschiedene Guajacolverbindung in den Lumina der Harncanälchen liegen blieb — sind Fragen, die

nur durch eine längere Versuchsreihe an Thieren sicher beantwortet werden können. Das allerdings hat uns die mikroskopische Untersuchung gezeigt, dass da, wo Embolien in der Tiefe vorhanden sind, gegen die Oberfläche hin und in der Nachbarschaft viele Fibrincylinder in den Harncanälchen sich finden. Nicht immer aber sind Cylinder und Guajacolverbindung in den Harncanälchen combinirt.

Obwohl ich mir vollkommen bewusst bin, dass ich durch die mikroskopische Untersuchung nur eines Theils der Organe unseres Falles noch nicht zu einem endgültigen Abschluss der Guajacolvergiftungsfrage gekommen bin, und ich die Ueberzeugung habe, dass weitere Fragen erst durch eine experimentelle Untersuchung entschieden werden können, so habe ich doch nicht angestanden, diesen einzelnen Fall von Vergiftung und die sich anschliessenden Beobachtungen der Öffentlichkeit zu übergeben, deshalb, weil man im Enthusiasmus über die Wirkungen und Unschädlichkeit des Kreosots und insbesondere des Guajacols auch zu weit gehen kann, und das um so mehr, wenn man diese Therapie der Lungenschwindsucht des Erwachsenen mit nicht genügender Vorsicht auf die Therapie der tuberculösen Erkrankungen des Kindesalters, der sogenannten Scrophulose übertragen würde. Erfahrungen, wie die eben mitgetheilte, lehren, dass das Guajacol ein intensives Gift ist, dass dasselbe schwere Störungen im Organismus hervorruft und somit Grund genug vorliegt, mit diesem Mittel vorsichtig zu sein.

Dies bestätigt eine mir eben (18. Februar) zu Gesichte kommende Notiz von v. Mosetig-Moorhof in dieser Wochenschrift p. 168.