

XII. Therapeutische Mittheilungen.

Ueber chemisch reines Guajacol und seine Verwerthung bei Tuberculose.¹⁾

Von Prof. Dr. med. und ph. H. Griesbach.

Meine Arbeiten über die zelligen Elemente des Blutes und über die Blutgerinnung, über die ich an anderen Orten schon mehrfach berichtet habe²⁾, liessen mich auf die physikalisch-chemische Einwirkung solcher Substanzen Rücksicht nehmen, welche nach Einverleibung in die Blutbahn, oder nach Zusatz zu dem aus der Ader genommenen Blute, auf die Beschaffenheit der Zellen und den Vorgang der Gerinnung eine spezifische Wirkung entfalten.

Ich will nun aber hier auf eine derartige Wirkung nicht näher eingehen, sondern Ihnen nur eine jener Substanzen vorführen, welche ich durch Versuche, die ich damit am Blute anstellte, näher kennen lernte. Dabei möchte ich Ihre Aufmerksamkeit lediglich auf eine Eigenschaft dieser Substanz lenken, durch welche sie über das histologische Arbeitsgebiet hinausgreift und vielleicht die Rolle eines werthvollen Heilmittels spielen wird.

Es ist Ihnen allen bekannt, dass seit der Entdeckung des Kreosots durch den Chemiker Reichenbach, anfangs der dreissiger Jahre, bei der Behandlung der Tuberculose, insonderheit der Phthise, die Kreosotherapie bald mit, bald ohne Nutzen geübt wird.

Der Grund für die widerspruchsvollen Erfahrungen ist darin gefunden worden, dass das Kreosot der Pharmakopoe kein einheitlicher Körper ist, sondern ein Gemisch, welches neben sehr wechselnden Mengen von Guajacol beträchtliche Quantitäten von giftigen Bestandtheilen, namentlich Kresolen, enthält. Es ist eine Thatsache, dass nicht nur das Kreosot aus verschiedenen Bezugsquellen, sondern sogar das ein und derselben Fabrik in seiner Zusammensetzung wechselt.

Es wurde daher von verschiedener Seite, zuerst von Sahli³⁾, empfohlen, an Stelle des trügerischen Kreosots dessen wirksamen Bestandtheil, das Guajacol, zu verwenden. Aber auch das heutige sogenannte reine Guajacol der Pharmakopoe ist weit davon entfernt, rein zu sein.⁴⁾ Aus diesem Grunde und namentlich auch deswegen, weil Kreosot und unreines Guajacol wegen reizender und anderer unangenehmer Nebeneigenschaften, die mit dem Grad der Unreinheit steigen, von vielen Patienten nicht vertragen werden, hat die v. Heyden'sche Fabrik in Radebeul bei Dresden ein Präparat, das sogenannte Guajacolcarbonat, in den Handel gebracht, welches, so viel mir bekannt ist, durch Einwirkung von Chlorkohlenoxyd auf Guajacol gewonnen wird.

Dasselbe ist eine geruch- und geschmacklose, weisse, in Wasser unlösliche Substanz. Im Magen beziehungsweise Darm spaltet sie sich in Guajacol und Kohlensäure. Ersteres soll keine Reizwirkung auf die Schleimhäute ausüben und schnell resorbiert werden. Die ersten Versuche am Krankenbette wurden damit durch Hölscher⁵⁾ im Jahre 1890 mit gutem Erfolge angestellt.

Da als Ausgangspunkt für die Herstellung dieses Präparates schwerlich reines Guajacol vorliegt, so wird das Präparat immer noch Beimengungen enthalten können, welche die Wirkung der Guajacols zu beeinträchtigen vermögen.⁶⁾ Ganz dasselbe Bedenken habe ich bei dem Kreosotcarbonat, einer in verschiedenen Nuancen bräunlich gefärbten, öligen, in Wasser unlöslichen, in Alkohol absolut. leicht löslichen Flüssigkeit mit 94% Kreosotgehalt, welches ebenfalls von der genannten Fabrik dargestellt wird, und mit welchem Chaumier⁷⁾ an 27 Patienten zu seiner Zufriedenheit ausgefallene Versuche angestellt hat.

Ganz vor kurzem ist es nun der Fabrik für chemische Producte in Thann und Mühlhausen i. E.⁸⁾ gelungen, ein Guajacol herzustellen, welches absolut rein ist. Ueber das Verfahren der Darstellung weiss ich nichts anzugeben, da es Fabrikgeheimniss ist und zum Patent angemeldet werden soll.⁹⁾

¹⁾ Vortrag, gehalten auf der 39. Jahresversammlung des naturwissenschaftlichen Vereins für Schleswig-Holstein am 20. August 1893 in Lübeck.

²⁾ Griesbach, Archiv f. mikr. Anat. Bd. 37. — Archiv f. d. ges. Phys. Bd. 50. — Zeitschrift f. wissenschaftl. Mikr. Bd. VII. — Verhandl. d. anat. Ges. 1891. — Centralblatt f. med. Wissenschaft 1892 No. 27.

³⁾ Sahli, Correspondenzblatt für schweizerische Aerzte 1887 No. 20.

⁴⁾ Bei der Destillation gehen circa 60% von 202–204° über, die anderen 40% von 204–212°. Dies weist darauf hin, dass das Product noch viele Unreinigkeiten enthält.

⁵⁾ R. Seifert und F. Hölscher, Berliner klinische Wochenschrift 1891 No. 51.

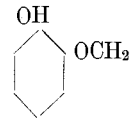
⁶⁾ Die krystallinische Beschaffenheit gewährt noch keine absolute Sicherheit für die Einheitlichkeit der Substanz; es können sich beispielsweise salzartige Verbindungen mit verschiedener Basis und derselben Säure krystallinisch ausscheiden.

⁷⁾ E. Chaumier, Diese Wochenschrift 1893 No. 24 u. 25.

⁸⁾ Fabriques de produits chimiques.

⁹⁾ Wie ich aus der Litteratur ersehe, berichten auch Béhal und Choay (Compt. rend. 1893, 116, 197; Journal der Pharmacie von Elsass-Lothringen 1893 No. 5; Chemiker-Zeitung 1893 No. 14, Repert. p. 39) über ein festes Guajacol und dessen Darstellung: „On dissout en refroidissant, dans 600 g d'alcool méthylique, 58 g de Sodium. La dissolution se fait rapidement; on ajoute alors 270 g de pyrocatechine dissoute dans l'alcool méthylique, le mélange se prend rapidement en masse. On chauffe en autoclave à 120–130° avec un excès d'iodure de méthyle. On laisse refroidir, on distille pour retirer l'alcool, puis on entraîne le résidu par la vapeur d'eau; le gayacol est décanté, puis dissous dans la soude et la solution sodique, agitée avec de l'éther, pour enlever le vétratol. On met le gayacol en liberté par l'acide chlorhydrique et on l'entraîne de

Die Substanz kann ich Ihnen hier vorzeigen. Chemisch ist sie der reine Monomethyläther des Brenzkatechins: $C_6H_4(OH)(OCH_3)$.



Die Eigenschaften sind in Kürze folgende: Wasserhelle, farblose, an Lichte sich blass rosa färbende, grosse rhombische Krystalle, von angenehmem Geruch und süßlichem, nicht so brennendem Geschmack, wie ihn Kreosot und gewöhnliches Guajacol bewirken. Das spezifische Gewicht beträgt 1,145 bei 17½° C, während das Guajacol der Pharmakopoe das spezifische Gewicht 1,117 hat.

Der Schmelzpunkt liegt bei circa 35°, der Erstarrungspunkt bei 28,5° C. Taucht man in das geschmolzene Guajacol ein Thermometer und stellt das Gefäss in Eis, so bleibt das Guajacol zunächst flüssig. Beim Hinzufügen eines kleinen Splitters festen Guajacols krystallisiert das Ganze aus bekannten Gründen, und das Thermometer steigt auf 28,5° C. Der Siedepunkt ist 202,4° bei 738 mm Druck. Das Präparat ist stark lichtbrechend, seine Löslichkeit in Wasser ist 1 : 50. In Alkohol ist es sehr ergiebig löslich. Guajacol löst übrigens Wasser mit etwa 3% auf. Ein geringer Wasserzusatz zu dem geschmolzenen Guajacol hinzugefügt beeinträchtigt dessen Erstarrung so ausserordentlich, dass es nicht mehr fest wird. Ebenso verhält sich das Präparat nach Zusatz von wenigen Tropfen Alkohol absolut. Hierdurch lässt es sich als Guajacol liquefactum gut handhaben. Von dem liquefacten Präparat gehen 22 Tropfen auf 1 g. Das reine Präparat unterscheidet sich von solchem, welches Kresole etc., und wenn auch nur in Spuren, enthält, dadurch, dass es mit concentrirter Schwefelsäure ungefärbt bleibt, während unreines Guajacol damit verschieden nuancirt, bald gelblich grüne, bald rothe Farbentöne annimmt. Gegen Eisenchlorid und verdünnte Nitritlösung verhält es sich wie gewöhnliches Guajacol.¹⁾ — Ich habe mit dem chemisch reinen Guajacol bereits einige Tierversuche gemacht und kann Ihnen darüber folgendes mittheilen:²⁾ Ein anderthalbjähriger Hund erhielt während 14 Tagen bis 10 g pro die innerlich, ein noch jüngeres Thier während derselben Zeit 6 g täglich. Die Verabreichung geschah in Gelatinekapselform zu 0,5 und in Pillen. 12,5 g Guajacol wurden mit Succ. liq. (8 g), Rad. Alth. (5 g) und Mucilago Gummi arab. (q. s.) zu 50 Pillen verarbeitet; eine Pille enthielt somit 0,25 g Guajacol. Die Kapseln und Pillen wurden mit feingehacktem Fleisch umhüllt. Die Thiere verschluckten die Bissen, ohne zu kauen. Als nach einigen Tagen zufällig eine der Kapseln zerbrach wurde, und das Guajacol seine adstringirende Wirkung auf die Zungenschleimhaut entfaltete, nahmen die Thiere die Kapseln und Pillen nicht mehr ohne weiteres. Sie wurden ihnen dann bis in den Schlund geschoben. Die Thiere verschluckten sie dann unbeanstandet. Bei widerspenstigen Hunden ist, namentlich für grössere Dosen, eine Emulsion des Guajacols in Milch zu empfehlen, welche mittels der Schlundsonde in den Magen gebracht wird. Auch subcutan in concentrirter wässriger Lösung und als liquefactes Präparat wurde das Guajacol verabreicht. In allen Fällen konnte durchaus keine Beeinträchtigung des Wohlbefindens der Hunde bemerkt werden. Daraus ergibt sich, dass das chemisch reine Guajacol in der genannten Quantität für den Organismus kein Gift ist, und dass eine Reizwirkung auf die Schleimhaut des Verdauungscanals entweder nicht vorhanden ist, oder doch keine fühlbaren Folgen nach sich zieht. Etwa eine Stunde nach der Einverleibung tritt das Guajacol im Harn auf und kann darin nachgewiesen werden. Auch der Athem des Thieres riecht nach Guajacol, ein Beweis, dass es auch durch die Lungen ausgeschieden wird.

Sommerbrodt³⁾ behauptete, dass Kreosot den Nährboden für Tuberkelbacillen ungeeignet mache, und er betrachtete es deswegen als ein spezifisches Heilmittel gegen Tuberculose, wobei er sich auf seine an zahlreichen Patienten gewonnenen Erfahrungen stützte. — Guttman⁴⁾ wies nach, dass das Wachsen der Tuberkelbacillen auf künstlichem Nährboden bei 1/4000 Kreosotgehalt gehindert wird und bei stärkerer Concentration ausbleibt.

nouveau par la vapeur d'eau, enfin l'on distille dans un tube le Bel-Henninger.“ Die Eigenschaften dieses Präparates stimmen mit denjenigen des oben beschriebenen überein.

¹⁾ Geschmolzenes Guajacol giebt mit einem Tropfen verdünnter Eisenchloridlösung eine gelbrothe Färbung. Ebenso verhalten sich die wässrige Lösung und die Lösung in Schwefeläther. Eine Lösung in absolutem Alkohol aber wird mit einem Tropfen Eisenchlorid blau. Setzt man unter Umschütteln tropfenweise mehr Eisenchlorid zu, so färbt sich die Lösung gelb und gelbroth, wobei ein Niederschlag entsteht. Ebenso verhält sich das Guajacol der Pharmakopoe, nur finde ich die Farbentöne weniger rein. Man kann daher Guajacol als ein Reagens auf Alkohol absolut. betrachten, denn nur dieser giebt damit bei Gegenwart von einem Tropfen Eisenchlorid die blaue Färbung. Was die Reactionsproducte sind, lässt sich vorläufig mit Sicherheit nicht angeben. Herr Dr. Freiss, der das reine Guajacol in der Mühlhauser Fabrik dargestellt hat, hält das Auftreten von gechlorten Chinonen nicht für unmöglich; im übrigen muss man an Ferrihydrat denken. — Um die Reaction mit Nitritlösung anzustellen, säuert man die verdünnte Guajacolösung mit Salzsäure an und fügt eine verdünnte Nitritlösung ($NaNO_2$) hinzu, es entsteht eine gelbrothe Färbung und ein Geruch, der an Nitrophenole erinnert.

²⁾ Ein Zusatz von Guajacol zu einer Eiweisslösung verhindert deren Fäulniss. Mit dem bisher bekannten flüssigen Guajacol hat Marfori (Ann. di Chim. 1890 p. 305) allerhand Tierversuche angestellt und dabei giftige Eigenschaften des Präparates constatirt.

³⁾ Sommerbrodt, Therap. Monatshefte 1887, 1889.

⁴⁾ P. Guttman, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XIII.

Cornet¹⁾ dagegen fand, dass reichliche Zufuhr von Kreosot in den Magen die Ausbreitung künstlich erzeugter Tuberculose bei Meerschweinchen nicht zu hindern vermag.

Neuerdings haben Albu und Weyl²⁾ im Krankenhaus Moabit Versuche mit Kreosot angestellt. Sie untersuchten, ob das Sputum tuberculöser Patienten, die reichliche Mengen Kreosot zu sich genommen hatten, noch virulente Bacillen enthalte. Sie impften Kaninchen und Meerschweinchen mit solchen Sputis. Es ergab sich in mehreren Fällen allgemeine Miliartuberculose.

Hieraus schliessen sie, dass die Bacillen bei der Uebertragung entweder virulent waren, oder in dem nicht durchseuchten Organismus ihre Virulenz zurückerhielten.

Wenn man die Thatsache ins Auge fasst, dass das Kreosot eine äusserst wechselnde Zusammensetzung besitzt, und auch die aus ihm, oder dem bisher gebräuchlichen Guajacol hergestellten Verbindungen kein völliges Vertrauen beanspruchen dürfen, so darf man, glaube ich, allen derartigen Versuchen keine zwingende Beweiskraft beimessen. Einwurfsfrei werden solche Versuche erst dann sein, wenn der Experimentator sich einer einheitlichen Substanz bedient, und eine solche ist das chemisch reine Guajacol.

Um dessen Wirkung auf pathogene Mikroorganismen, insonderheit auf den Tuberkelbacillus festzustellen, werden, glaube ich, folgende Versuche, einige Aufklärung ergeben: Es ist zu untersuchen:

1. Ob Reinculturen virulenter Tuberkelbacillen, welche mit Guajacollösungen von verschiedener Stärke behandelt werden, ihre Virulenz beibehalten.

2. Ob das Sputum von Tuberculösen, dessen Virulenz durch Verimpfung ausser Zweifel gestellt wurde³⁾, nach geeigneter Behandlung mit Guajacol unschädlich gemacht werden kann.

3. Ob künstlich in dem Versuchsthier erzeugte Tuberculose in ihren verschiedenen Stadien durch innerliche oder subcutane Verabreichung von Guajacol gebessert, beziehungsweise beseitigt werden kann.

4. Ob, bei umgekehrtem Verfahren, Versuchsthiere, welche mit verschiedenen starken Dosen von Guajacol und durch verschieden lange Zeiträume, innerlich oder subcutan behandelt wurden, im Gegensatz zu nicht guajacolisirten Thieren gegen Tuberkelgift immun werden.

Nicht überflüssig ist die Frage, in welcher Form Guajacol, eventuell beim Menschen, am passendsten zu verabreichen ist.

Sollten sich bei fortgesetztem Gebrauch Reizungen der Verdauungswege herausstellen, die natürlich auch dann nicht ausbleiben würden, wenn das Guajacol, wie beispielsweise aus dem v. Heyden'schen Carbonat erst im Nährschlauche abgespalten wird, so müsste man auf Mittel sinnen, durch welche solche Reizungen verhindert würden. Vielleicht liessen sich auch Verbindungen herstellen, die erst in der Blutbahn eine unschädliche Zersetzung erleiden.

— **Behandlung der Hämoptoe.** Nach Dr. Eklund (Stockholm) ist nichts verkehrter bei Hämoptoe als das so verbreitete Verfahren, den Kranken kaltes Wasser trinken oder Eisstückchen schlucken zu lassen. Die kalten Getränke steigern die Lungenblutung; durch Reizung des Vagus wird Husten hervorgerufen und durch Contraction der Magengefässe wird der Blutzufluss zu den Lungen gesteigert. Eklund lässt daher warme und schleimige Getränke trinken. Man kann einen Eisbeutel auf die Lungenspitze, welche man als Sitz der Blutung betrachtet, legen. Als Medicament empfiehlt Eklund Pillen von folgender Zusammensetzung: Chinin. sulf. 4,0, Ergotini 2,0, ad. pilul. No. XL, drei- bis viermal täglich zwei Pillen. (Centralbl. f. d. ges. Therap. No. VIII.)

— **Gegen starke Dyspnoe bei acuter Phthise** wird von Bernheim (Sem. méd. 1893, No. 47) empfohlen: Coffein. citric. 2,0; Aeth. sulfur. 20,0. D. S.: Morgens und abends 2 ccm subcutan zu injiciren.

— Schwengers hat folgende Therapie bei der **chronischen Urethritis** erprobt gefunden (Monatsh. f. prakt. Dermat. XIV. 3). Die Pars anterior bringt er im Endoskop energisch mit einem im 25%igen Resorcin-Glycerinlösung getauchten Wattetupfer in Berührung. In den nächsten Tagen ist zwar die Reaction äusserst heftig, was sich durch Steigerung des Ausflusses und Auftreten von grossen, zusammenhängenden, fetzenartigen Filamenten im Harne anzeigt, aber nach vier bis fünf Tagen ist diese Reaction vorüber. Jetzt beginnt er im Endoskop successive von hinten nach vorn eine ein- bis zweimal wöchentliche Aetzung mit 20% Acidum trichloraceticum. Der Ausfluss und die Filamente verschwinden nach Einwirkung dieser Aetzmittel schnell. Die Therapie der Urethritis posterior beginnt er mit einer Einspritzung einer 25%igen Resorcin-Glycerinlösung mittels des Ultzmann'schen Injectors. Die Einwirkung ist ziemlich kräftig und äussert sich in den nächsten Tagen durch lebhaften Tenesmus, starken Drang zum Uriniren und geringen Ausfluss von Blut. In den nächsten acht Tagen wird dreimal täglich Salol gereicht. Der Effect soll oft ein sehr überraschender sein, natürlich müssen Stricturen dann noch für sich behandelt werden. Diese werden mit einem vom ihm construirten Bougie behandelt, durch dessen Spiralenzwischenräume man die Schleimhaut mittels eines an der Spitze eines geriffelten Mandrins befestigten Wattebäuschchens, welches in 20%ige Lösung von Acidum trichloraceticum getaucht ist, tüchtig anätzen kann. Auch hier soll der Erfolg ein sehr guter sein. Joseph (Berlin).

¹⁾ Cornet, Zeitschrift für Hygiene Bd. V.

²⁾ Albu, Berl. klin. Wochenschrift 1892 No. 51. — Albu und Weyl, Zeitschrift für Hygiene 1893, Bd. XIII.

³⁾ Nach Kitasato (Zeitschrift für Hygiene Bd. XI) finden sich im Sputum oft abgestorbene Bacillen.