

Sie sehen hier eine starke Hyperämie und Schwellung der Schleimhaut; aber, wie gesagt, es scheint doch, als ob die Aetzwirkung nicht das Prinzipielle an der Lysolvergiftung sei. Denn man findet auch bei einzelnen Personen, die an Lysolvergiftung gestorben sind, nichts weiter als eine Hyperämie und Schwellung des Magens, Darms und Oesophagus, die sicherlich nicht die Todesursache darstellen kann, die nur von verhältnismäßig untergeordneter Bedeutung ist. Es kommt also vielmehr die Bedeutung des Kresols als Nervengift und Herzgift in Frage.

Wenn wir uns nun darüber ein Bild machen wollen, wieviel von dem Lysol beim Menschen als tödliche Dosis bezeichnet werden muß, so können wir uns auf die in der Literatur niedergelegten Angaben eigentlich nicht recht verlassen. Ein Autor rechnet aus, ein Erwachsener könne 60 g Lysol noch vertragen, ohne daran zu sterben; ein anderer Autor meint, daß 25 g für Kinder die größte Dosis sei, die noch toleriert wird. Das sind ganz willkürliche Zahlen, denn es handelt sich dabei immer nur um die Menge des genommenen, nicht aber um die Menge des resorbierten Lysols. Aber gerade bei einer Substanz, welche oft nicht als Aetzigift tödlich wirkt, sondern erst in fernliegenden Organen seine Wirkung entfaltet, kommt es nicht auf das an, was in den Magen hineinkommt, sondern darauf, was von dem Magen in die Zirkulation, in die Organe hineingelangt. Und da kommen wir denn doch zu erheblich anderen Zahlen, wie die Krankengeschichten ergeben.

Im ersten Falle handelt es sich um eine Patientin, welche mit verhältnismäßig schweren Erscheinungen auf die I. Medizinische Klinik, auf meine Abteilung, kam. Sie war vollkommen benommen, hatte eine sehr beschleunigte Atmung und einen kaum fühlbaren Puls. Es wurde eine Magenausspülung vorgenommen, und schon nach 2—3 Stunden hatte sie sich scheinbar vollkommen von ihrer Vergiftung wieder erholt. Diese Patientin behauptete, etwa 50 ccm konzentrierte Lysollösung getrunken zu haben.

Man kann aus der Menge der ausgeschiedenen Kresole einen Rückschluß machen auf die aufgenommene Menge, da meine Versuche am Menschen ergaben, daß ziemlich konstant etwa 20—25 % des aufgenommenen Kresols wieder ausgeschieden werden.¹⁾ Legt man diese Tatsache zugrunde, so zeigt sich, daß in den von mir beobachteten Fällen von Lysolvergiftung im ersten Falle nur 7 g Lysol zur Resorption gelangten, während die Patientin angab, etwa 50 ccm konzentrierter Lösung getrunken zu haben. Im zweiten Falle wurde angegeben, daß ein Tassenkopf Lysol getrunken worden wäre, also etwa 100 ccm; doch es gelangten hier nur etwa 24—30 g Lysol zur Resorption. Im dritten Falle lauten die Angaben: zwei Schluck Lysol. Die Berechnung ergibt, daß etwa 28 g Lysol resorbiert wurden. Im vierten Falle behauptete der Patient, ebenfalls etwa 100 g Lysol getrunken zu haben. Aus der wiedergefundenen Menge geht hervor, daß nur etwa 28—29 g in die Zirkulation gelangten. Alle diese Fälle sind durchgekommen; allerdings sind auch alle mit Magenspülung behandelt worden. Man sieht also, daß, wenn etwa zwei bis drei Stunden nach der Aufnahme des Lysols eine Magenspülung gemacht wird, noch eine sehr erheblich große Menge des eingeführten Lysols wieder herausgebracht werden kann.

Was nun den Chemismus der Lysolvergiftung anbelangt, so weiß man seit Baumann, daß die Phenole ausgeschieden werden zum Teil als Phenolschwefelsäure, zum Teil als Glykuronsäure. Und in der Tat finden wir bei unseren an Lysolvergiftung Eingelieferten eine starke Vermehrung beider Substanzen. Die Menge der Aetherschwefelsäure steigt in einzelnen Fällen bis über 2 g, das ist das 20fache des Normalen. Die Menge der Glykuronsäure, die sich im normalen Harn höchstens in minimalen Spuren findet, kann derartig ansteigen, daß der Harn eine Linksdrehung zeigt, auf Traubenzucker berechnet, über 6 %. Niemals wird freies Kresol ausgeschieden, sondern immer in gebundener Form. Eine Proportion zwischen Schwefelsäure und Glykuronsäure ist dabei nicht vorhanden. Als Quelle der Glykuronsäure kommen in erster Linie die Kohlenhydrate, für die Schwefelsäure die Eiweißkörper in Betracht. Die Bindung an Schwefelsäure und

Aus der I. Medizinischen Klinik der Universität in Berlin.
(Direktor: Geh. Rat Prof. Dr. v. Leyden.)

Ueber Lysolvergiftung.¹⁾

Von Prof. Dr. Ferdinand Blumenthal.

M. H.! Die Lysolvergiftungen haben ein allgemeines Interesse nicht nur, weil in den letzten Jahren jährlich über 100 Fälle von Lysolvergiftungen allein in Berlin vorgekommen sind, sondern noch vielmehr deshalb, weil sich an ihnen der Modus der Vergiftung und Entgiftung in bezug auf eine ganze Gruppe von Giften, welche alle der Karbolsäure C_6H_5OH nahe stehen, genauer studieren läßt. Das Lysol stellt eine Auflösung von Kresol in Seifen dar in der Weise, daß Teeröl mit Leinöl oder mit einem Fett gemischt und in Gegenwart von Aetzkali und Alkohol verseift wird. Das Lysol enthält etwa 50 % Kresole. Diese Kresole sind methylierte Phenole $C_6H_4CH_3OH$ und zeigen auch im wesentlichen dieselben Vergiftungserscheinungen wie die Karbolsäure. Die Karbolsäure wird von den Toxikologen gewöhnlich in erster Linie zu den Aetzigiften, in zweiter zu den Nervengiften gerechnet. Ganz besonders werden die Aetzwirkungen hervorgehoben, und als Aetzigift wird sie meist abgehandelt. Ebenso kann man bei der Kresol-, bzw. bei der Lysolvergiftung starke Aetzwirkungen wahrnehmen.

Ich selbst habe einen Fall zur Autopsie kommen sehen, als ein Wärter in der Charité sich mit großen Mengen Lysol vergiftet hatte und dann eine starke ulcerative Zerstörung im Oesophagus, Magen und Darm darbot.

Im allgemeinen aber sind die pathologisch-anatomischen Veränderungen verhältnismäßig gering. Ich habe hier Organe von Hunden, die ich mit Lysol vergiftet habe (Demonstration).

1) Vortrag, gehalten im Verein für innere Medizin am 7. Mai 1906.

1) Die ausführliche Publikation erfolgt in der Biochemischen Zeitschrift.

Glykuronsäure ist ein Entgiftungsprozeß, denn diese Substanzen sind relativ ungiftig, verglichen mit den reinen Kresolen. Wir sehen nun aus den Zahlen, daß der Vergiftungs- und Entgiftungsprozeß sich in den ersten 48 Stunden vollkommen abgespielt hat. Schneller noch spielen sich die klinischen Erscheinungen ab. In einigen Fällen ist bereits zwei bis drei Stunden nach der Magenausspülung das Bewußtsein wieder da. Wenn dasselbe nach zwölf Stunden noch nicht wiedergekehrt ist, so ist das ein übles Zeichen. Wer nicht in den ersten 24 Stunden stirbt, kommt fast stets durch.

Wie geht nun die Vergiftung vor sich, und wie bildet der Organismus die entgiftenden Substanzen? Wenn wir einem Hunde Lysol durch die Magensonde in den Magen gießen, sodaß er zugrunde geht, so finden wir, wenn wir ihn kurz vor dem Tode entbluten oder das Blut nach dem Tode untersuchen, die geringsten Mengen Kresol im Blute. Dann folgen Muskulatur, Gehirn, Lunge, und am meisten Kresol enthält die Leber. Daraus geht hervor, daß das Kresol nicht im Blute vergiftend wirkt, und wir finden auch keine Zerstörung der roten Blutkörperchen. Das Blut der mit Kresol vergifteten Tiere und Menschen hat ein normales Aussehen, es ist das Kresol kein Blutgift, sondern ein echtes Zellengift. In den Zellen ist es nun in zwei Formen vorhanden: 1. als freies Kresol und 2. in einer gebundenen Form, die erst mit Schwefelsäure zerlegt werden muß. In allen Organen finden wir weniger von dem gebundenen Kresol als von dem ungebundenen. Das gebundene Kresol ist wohl Kresolschwefelsäure und Kresolglykuronsäure, es ist also bereits entgiftet. Nur in der Leber ist beim Tode des Tieres bereits gleich viel entgiftete und ursprüngliche Substanz vorhanden; es ist also die entgiftete Substanz beim Tode des Tieres in der Leber in größter Menge enthalten. Wir sehen nun besonders an Tierexperimenten, daß das Kresol ein exquisites Nervengift ist, und wir müßten demnach erwarten, daß die größte Menge Kresol in der Nervensubstanz, respektive im Gehirn vorhanden ist. Das ist aber nicht der Fall. In einem Versuch z. B. enthielten 100 g Gehirn 0,047 und 100 g Leber 0,080 g Kresol. Diese Tatsache spricht aber nicht dagegen, daß das Kresol ein Nervengift ist, denn die Größe der Giftaufnahme einer Zelle geht nicht proportional der Intensität der Vergiftung. Die Nervenzelle kann ja bereits auf kleinere Mengen mit Vergiftungserscheinungen antworten, während eine andere Zelle, z. B. die Leberzelle, größerer Mengen dazu bedarf. Es ist auch nicht nötig, daß jede Zelle durch die Aufnahme eines Giftstoffes mit einer Vergiftung antwortet. Es kann sogar im Gegenteil dadurch, daß im Organismus außer den für das Gift empfindlichen Zentren, z. B. außer dem Gehirn für das Nervengift, noch die Zellen anderer Organe das Gift aufnehmen, ein Schutz für die Nervenzentren geschaffen werden, indem das Gift auf seinem Wege zu den Nervenzentren von anderen Organen abgefangen und aufgenommen und dadurch der eigentlichen Vergiftung entzogen wird. So kann ja auch hier die Aufnahme des Kresols in die Lungen- und Leberzellen eine Art Schutz darbieten für die Nervenzellen, indem die Lungen- und Leberzellen das Gift auf dem Wege zum Gehirn und Rückenmark der Blutbahn entziehen. Ähnliches sehen wir beim Tetanusgifte. Bei diesem Gifte zeigt sich, daß Tiere, wie die Kaninchen, deren Leber- und Lungen- sowie Muskelzellen z. B. eine besondere Affinität zum Tetanusgifte zeigen, viel weniger empfindlich sind für Tetanus als solche Tiere, bei denen das Gift wie bei den Meerschweinchen vorzugsweise vom Zentralnervensystem angezogen wird und bei denen andere Organe für die Resorption des Giftes nicht in Betracht kommen. Damit soll nicht gesagt sein, daß die übrigen Zellen vollständig reaktionslos sich gegenüber dem Kresol verhalten. Es spielt bloß die Aufnahmefähigkeit der übrigen Zellen des Organismus für Kresol bei der Vergiftung eine untergeordnete Rolle gegenüber den Wirkungen, welche das Kresol ausübt, wenn es in die Nervenzellen gerät.

Wir haben gesehen, daß alle Zellen eine geringe Menge entgiftender Substanzen bereits gebildet haben, wenn das Tier stirbt, am meisten anscheinend die Zellen der Leber. Nun hat A. Wassermann beim Tetanus, dem Paradigma für die

Ehrlichsche Seitenkettentheorie, gefunden, daß die Entgiftung oder die Bildung von Antitoxinen besonders in dem Organ zustande zu kommen scheint, in dem auch die Vergiftung sich vollzieht, nämlich im Gehirn und Rückenmark. In diesen Organen hat er die Antitoxine präformiert nachgewiesen. Es ist nun allerdings nicht nötig, daß immer nur das vergiftete Organ das Antitoxin bildet und daß das Antitoxin immer präformiert ist. Solche präformierten Antitoxine haben wir z. B. bei der Diphtherie vermißt. Dort entstehen sie wahrscheinlich erst während der Vergiftung. Für die Kresolvergiftung haben wir nun sicher als hauptsächlichstes Depôt für die entgiftende Substanz ein Organ, das für die Vergiftung von untergeordneter Bedeutung ist: die Leber. Auch von präformierten Antitoxinen kann bei der Kresolvergiftung keine Rede sein. Glykuronsäure ist bisher nicht präformiert in den Geweben gefunden worden. Sie entsteht erst im Moment, wo der Organismus ihrer zur Entgiftung bedarf. Nun unterscheidet sich allerdings die Bildung der Glykuronsäure von der Bildung der Antitoxine in einem Punkte, nämlich dadurch, daß wir nach Ablauf der Vergiftung keine freie Glykuronsäure im Blute des Tieres finden, während die Antitoxine bekanntlich im Ueberschuß im Blute frei zu zirkulieren pflegen. Es könnte also scheinen, als ob nur gerade soviel Glykuronsäure gebildet wird, als zur Entgiftung der Kresole nötig ist. Ist nun aber nicht doch eine Mehrbildung von entgiftender Substanz, in diesem Falle Glykuronsäure, bei der Kresolvergiftung vorhanden? Die Zahlen zeigen, daß soviel Glykuronsäure gebildet wird, daß nicht anzunehmen ist, daß sie nur zur Neutralisierung der Phenole dient, ich glaube daher, daß bei der Phenolvergiftung auch im Ueberschuß Glykuronsäure entsteht. (Demonstration der Tabellen.)

Im ersten Fall müßten 34 g Phenolglykuronsäure entstanden sein, aus der Linksdrehung berechnet, während der Harn nur 0,9 g Phenole enthielt. Im zweiten Fall 38,4 g Phenolglykuronsäure; der Harn enthielt nur 3,7 g Phenole. Im dritten Falle 56,0 g Phenolglykuronsäure; der Harn enthielt 3,4 g Phenole. Im vierten Falle 74 g Phenolglykuronsäure und 3,7 g Phenole. Es muß also ein großer Teil der ausgeschiedenen Glykuronsäure in anderer Bindung ausgeschieden sein als mit Phenolen.

Wenn aber die Glykuronsäure nicht frei im Organismus nach der Vergiftung zirkuliert, so ist das kein Gegenbeweis gegen meine Auffassung, sondern zeigt nur, daß die Glykuronsäure andere Substanzen findet, mit denen sie sich paaren kann. Weiter spricht für eine Vergleichbarkeit der Glykuronsäure und Schwefelsäure mit Antitoxinen die Art, wie sie die Phenole neutralisieren. Die klassischen Untersuchungen der Ehrlichschen Schule haben gezeigt, daß es sich bei Einwirkung von Antitoxinen auf Toxine um eine Paarung handelt, wobei beide Substanzen aneinandergekuppelt werden, aber nebeneinander bestehen bleiben, und hier sehen wir dasselbe. Wir können aus der Kresol-Glykuronsäure jeden Augenblick die Glykuronsäure und das Kresol freimachen und isoliert darstellen. Allerdings ist insofern ein gewisser Unterschied vorhanden, als die Paarung des Kresols an die Glykuronsäure nicht einfach zustande kommt durch Mischung der beiden Substanzen im Reagenzglase, sondern daß dazu eine Aktion der Zellen nötig ist.

Was nun die Frage betrifft, wie das Gift von der Zelle aufgenommen wird, so ist von großem Interesse dafür der Befund, daß Kresol in ganz bedeutender Menge in das Fettgewebe übertritt. Hierauf bin ich aufmerksam gemacht worden durch eine Arbeit von Ehrlich aus dem Jahre 1887, in den Therapeutischen Monatsheften, welche zeigte, daß solche Substanzen, die eine besondere Affinität haben für die Hirnsubstanz, besonders Farbbasen, auch meist im Fettgewebe löslich sind. Es ist demnach sehr wahrscheinlich, daß das Kresol in den Lipoiden der Zellen sich löst und durch dieselben in die Zellen eintritt. Die Kresole dringen nicht ein in die Eiweißkörper der Zellen, denn ich habe durch einen besonderen Versuch die Eiweißkörper des mit Kresol vergifteten Hundes dargestellt, habe aber kein Kresol aus ihnen darstellen können. Der Mechanismus ist also kurz folgender: durch die Lipoidsubstanz dringt das Gift in die Zelle ein, die Zelle bildet nunmehr aus ihrem Eiweiß- und Kohlehydratvorrat die Schwefel-

säure und Glykuronsäure, und zwar im Ueberschuß, und diese wirken dann auf die Kresole nach Art echter Antitoxine.

Für die Therapie ergibt sich, da kein Gegengift bisher in wirksamer Weise zugeführt werden konnte, die Indikation, sofort eine Magenausspülung zu machen. Ein großer Teil des Lysols wird so noch nach zwei bis drei Stunden entfernt. Es wurde so lange gespült, bis das Spülwasser kaum noch nach Lysol roch, zum Schluß der Ausspülung wurden zur Ernährung drei Viertelliter Milch in den Magen gegossen. Vielleicht gibt die Tatsache, daß das Kresol eine so große Affinität zum Fett hat, Veranlassung, in Zukunft mit Milch auszuspülen. Neben der Ausspülung, die das wichtigste ist, Injektion von Herzmitteln. Aether hat in einem Falle durch Aetherrausch unangenehme Aufregungszustände hervorgerufen. Kampfer, der im Organismus Schwefelsäure- und Glykuronsäurebildung veranlaßt, ist vielleicht aus diesem Grunde zu verwerfen. In der Literatur wird aber seine Anwendung bei Lysolvergiftung gelobt. Ganz besonders bewährt sich als Herzmittel die intramuskuläre Darreichung von Digalen: 1—2 ccm der Originallösung auf einmal (0,3—0,6 mg). Unter acht von mir beobachteten Fällen sind sieben durchgekommen; ein junges Mädchen, die am Morgen im Tiergarten gefunden wurde und vielleicht schon am Abend vorher dort das Lysol genommen hatte, starb trotz Magenausspülung am Abend des ersten Tages an Herzkollaps. Alle andern kamen durch; zwei mit geringer Schluckpneumonie. Sechs hatten Albumen in mäßiger Menge, hyaline und granulirte Zylinder; vielleicht etwas mehr Blutkörperchen als normal. Die Albuminurie mit Zylindrurie verschwand schon nach wenigen Tagen. Nie kam es zu einer echten Nephritis. Oesophagusstenose oder Ulcera im Magen, Darm ließen sich nie nachweisen. Eine Patientin klagte noch einige Wochen über geringe Magenschmerzen. Aehnlich sind die Ergebnisse auf der II. Medizinischen Klinik gewesen (Kirchberg); von 21 daselbst beobachteten Fällen starb einer gleich nach der Einlieferung, alle übrigen zeigten keine andern Komplikationen als meine und waren nach wenigen Tagen völlig gesund. Auf andern Stationen der I. Medizinischen Klinik wurden sechs Fälle beobachtet, darunter zwei Todesfälle wenige Stunden nach der Aufnahme. Schlechter sind die Ergebnisse im Charlottenburger Krankenhause, wo von 21 Vergifteten 6 starben (A. Géronne). Die Lysolvergiftung ist, verglichen mit früher üblichen Selbstvergiftungen (Säure oder Laugen), insofern gutartig, als der Selbstmörder, falls er nicht in den ersten 24 Stunden ad exitum kommt, die ziemliche Sicherheit hat, ohne dauernde Störungen zu bleiben. Die furchtbaren Folgen, an denen die meisten andern Selbstmörder, falls sie mit dem Leben davonkommen, dauernd zu tragen haben, fehlen hier ganz.