

1899

Kochanowski Kolebre

Groni H. Lewkowiczowa

L. inn. ~~420~~ na państwa
of autor

20

MUZEUM HISTORYCZNE **Dublet**
MEDYCYNY POLSKIEJ.

11

Brudziński

Aus der pädiatrischen Klinik des Prof. Escherich in Graz.

**Ein weiterer Beitrag zur Frage der Resorcin-
Intoxication im Säuglingsalter.**

Von Dr. J. Brudziński aus Warschau.

Sonderabdruck aus der „Wiener klinischen Rundschau“ 1899.
Nr. 22.

Redigirt von den Privatdocenten Dr. F. Obermayer und Dr. Carl Kunn.



QVB B888 15 1899

Z-139767

Akc. zI. 2024. III. 104

L. inv. 420.

Aus der pädiatrischen Klinik des Prof. Escherich in Graz.

Ein weiterer Beitrag zur Frage der Resorcin-Intoxication im Säuglingsalter.

Von Dr. J. Brudziński aus Warschau.

Die Fälle von Resorcin-Intoxication sind in der Literatur äusserst spärlich, es warnen zwar verschiedene Autoren — Brieger¹⁾, Lichtheim²⁾, Baginsky³⁾ und Jaenicke⁴⁾ vor zu grossen Dosen, es besprechen ausführlich Husemann⁵⁾ und Lewin⁶⁾ die Giftigkeit des Resorcins, aber die Literatur weist nur vereinzelte näher beschriebene Fälle von Vergiftung auf, was bei der grossen Verwendung das Vertrauen zu der Ungefährlichkeit des Mittels stärken muss: es sind der Murrel'sche Fall⁷⁾ und der Selbstversuch Andeer's⁸⁾. Im Jahre 1889 erschien eine Arbeit von J. Löffler⁹⁾, in der sich alle früher beschriebenen Fälle von Resorcin-Intoxication zusammengestellt finden, ausserdem auch Beobachtungen, die von Escherich in der Poliklinik des von Hauner'schen Kinderspitales in München im Jahre 1886 gemacht und deren Ergebnisse dem Verfasser zur Verfügung

¹⁾ Zur Kenntniss der antifebrilen Wirkungen des Dihydroxybenz. Centralbl. f. Med. Wiss. 1880, Nr. 37.

²⁾ Correspondenz-Blatt für Schweizer Aerzte 1880, p. 455. Resorcin als Antipyreticum.

³⁾ Verdauungskrankheiten der Kinder.

⁴⁾ Breslauer ärztliche Zeitschrift 1880, Nr. 20.

⁵⁾ Pharmaceutische Zeitung 1882, Nr. 57.

⁶⁾ Die Nebenwirkungen der Arzneimittel. Klinisches Handbuch.

⁷⁾ A case of poisoning by Resorcin. Medical Times and Gazette 22. Okt. 1881.

⁸⁾ Einleitende Studien über das Resorcin zur Einführung desselben in der praktischen Medicin. Würzburg 1880.

⁹⁾ Das Resorcin, seine therapeutische Verwerthung und seine Giftigkeit. Würzburg 1889.

gestellt wurden. Bei den erwähnten Versuchen hat man sich die Aufgabe gestellt, die therapeutische Wirkung des Resorcins, und zwar hauptsächlich in Form von Spülungen (1procentige Lösung) des Darmtractes bei Säuglingen zu verfolgen, es wurden hierbei traurige Erfahrungen gemacht, die das Mittel doch gefährlicher erscheinen lassen, als es von Andeer¹⁰⁾ behauptet worden ist.

In der Löffler'schen Arbeit finden wir sechs Fälle von Resorcin-Intoxication, von denen nur der erste eine erwachsene Frau, die fünf anderen Säuglinge betreffen.

Es wurden 2 Typen der Vergiftung beobachtet; bei den gut verlaufenden Fällen stehen mehr die Reizerscheinungen im Vordergrund, wobei der Glottiskrampf als ein hervorragendes Symptom eine besondere Aufmerksamkeit verdient; bei den letal verlaufenden Fällen treten von vorne herein schwere Lähmungserscheinungen mit Apathie, Somnolenz und hochgradig verfallenem Aussehen und icterischer Verfärbung der Haut, Chocoladefarbe des Blutes, Hämo-(Methämo-)globinurie ein. Das Bild der Intoxication im ersten Falle stimmt im Allgemeinen mit dem von anderen Autoren beschriebenen überein. Das Bild (wir entnehmen die Beschreibung dem schon citirten Lewin'schen Handbuch) ist folgendes: Bisweilen schon wenige Minuten nach dem Einnehmen zeigen sich Schwindel, Ohrensausen, Röthung des Gesichtes, vereinzelt auch ein rauschähnlicher Zustand. Als dann kann die Sprache lallend, schwer verständlich werden. Delirien und Wahnvorstellungen gesellen sich hinzu, Hände oder Finger gerathen in convulsivisches Zittern; der anfangs beschleunigte, auch etwas unregelmässige Puls sinkt nach dem Temperaturabfall um mehr als ein Drittel seiner früheren Frequenz, kann auch im Stadium der tiefsten Temperaturerniedrigung klein, fadenförmig und fast unfühlfar werden, während die Respiration beschleunigt und die Expiration stöhnend wird. Die Erregungserscheinungen lassen nach dem meist reichlich eintretendem Schweissausbruch nach. Mit dem letzteren sinkt gewöhnlich die Körperwärme, bisweilen unter die Norm. Frostgefühl, livide Färbung der Haut und Collaps können Begleiter dieses Wärmeabfalles sein. Häufiger verläuft der Wiederanstieg der Körpertemperatur, die ihr früheres Maximum hierbei überschreiten kann, unter Frost, der sich zu einem lebhaften Schüttelfrost von $1/4$ — $1/2$ stündiger Dauer

¹⁰⁾ Loc. cit.

steigert. Der Harn wird schwärzlich gefärbt. Den zweiten Typus von Resorcin-Intoxication haben wir eben in dem von uns beobachteten Fall vor den Augen.

In den letalen Fällen der Escherich'schen Beobachtungsreihe war die Resorcinvergiftung durchaus nicht die alleinige Todesursache; die Kinder waren schwer darmkrank, die Vergiftung ist bei den die normalen nicht überschreitenden Dosen eingetreten. Es hat sich ergeben, was in früheren Fällen nicht hervorgehoben wurde, dass das Resorcin ein directes Blutgift ist. Die *in vivo*, wie bei den Sectionen beobachtete Verfärbung des Blutes, der Haut und der inneren Organe können nur auf eine Zersetzung des Blutfarbstoffes zurückgeführt werden, was auch durch den spectroscopischen Nachweis von Methämoglobin erhärtet wird. Dieselbe Eigenschaft — direct auf das Blut zu wirken — finden wir auch bei anderen Mitteln, die chemisch mit dem Resorcin verwandt sind, indem sie die Benzolgruppe gemein haben; wir erwähnen hier Acetanilid (Antifebrin), Methylacetanilid (Exalgin), Paraacetphenetidin (Phenacetin) und zwei dem Resorcin (Phenol mit 2 Sauerstoff) noch näher chemisch verwandte Körper — Naphtol und Pyrogallol¹¹⁾.

In Folge dieser Beobachtungen hat Escherich¹²⁾ schon im Jahre 1889 die Mahnung ausgesprochen, die Resorcinspülungen in der Behandlung der Magendarmerkrankungen des Säuglingsalters gänzlich zu vermeiden und auch den internen Gebrauch des Resorcins zu beschränken.

Der interne Gebrauch des Resorcins ist noch sehr verbreitet, dass er aber manchmal unerwartete Wirkung zum Vorschein bringen kann, das beweist ein Fall von Resorcinvergiftung, den ich während meines Aufenthaltes auf der pädiatrischen Klinik des Prof. Escherich in Graz zu beobachten Gelegenheit gehabt hatte.

Es handelte sich um ein 1 Monat altes Kind. Johanna G. Seit ihrem sechsten Lebenstage wurde die Patientin künstlich ernährt; zuerst mit Kamillenthee, dann mit Milch zur Hälfte mit Wasser verdünnt. Seit 25. Jänner d. J. Erbrechen, dünne, spritzende grüne Stühle, merkliche Abnahme. Mit diesen Erscheinungen wurde das Kind, am 28. Jänner d. J. in die Klinik aufgenommen.

¹¹⁾ F. Penzoldt, Klinische Arzneibehandlung 1897.

¹²⁾ Centralblatt für Bacteriologie und Parasitenkunde I. Jahrgang 1888, Nr. 21.

Status præsens am 29. Jänner d. J. Patientin ist 52 cm lang, 2950 gr schwer, ziemlich kräftig gebaut. Stark abgemagert. Fontanelle 2 cm gross, flach. Schädelknochen derb. Im Gesichte folliculäre Stippchen. Am Kopfe Seborrhoe; blasser Teint, keine Drüsenschwellungen. Patellarsehnenreflexe eben vorhanden. Pupillen gleich und mittelweit. Zunge ist etwas geschwellt, weisslich belegt. Die Schleimhaut der Mundhöhle ist ziemlich blass und rein. Der Puls ist gross, rythmisch frequent. Die Töne rein. Es besteht kein Lungenbefund. Das Abdomen ist stark gewölbt, lässt Darmenturen erkennen, die zeitweise deutlicher hervortreten und sichtbare Peristaltik aufweisen. Der untere Leber- rand verbirgt sich unter dem Rippenbogen. Die Milz ist klein. Patientin ist ziemlich frisch. Esslust vorhanden, seit gestern fünf seröse Dünndarmstühle. Dieselben sind homogen, salbig, aromatisch riechend und färben sich in den Windeln dunkelgrasgrün. Fast nach jeder Mahlzeit Erbrechen. Theediät.

30. Jänner d. J. Das Befinden hat sich nicht gebessert. Die Fontanelle ist noch mehr eingesunken. Die Esslust ist sehr gering, häufiges Erbrechen, immer aufgetriebenes Abdomen; ziemlich hohes Fieber. Es wurden 2 Stühle entleert. Im Darmrohr sind dieselben gelbgrün, flüssig, doch nicht spritzend. Makroskopisch ohne Eiter und Blut. Mikroskopisch finden sich Eiterzellen, bei Weigert-Fuchsinfärbung finden sich rothe und blaue Stäbchen von schlanker Form, letztere an Zahl überwiegend, keinerlei Coccenformen. Verordnung von Resorcini 2·0 Ol. ricini 100·0 2stündlich 1 Kaffeelöffel.

31. Jänner d. J. Gestern wurde die schlecht vertragene Milchkost neuerdings ausgesetzt und wieder Theediät. Patientin hat Resorcini-Ricinus bekommen. Es erfolgten 5 Ausleerungen, Aussehen wie gestern. Das Allgemeinbefinden ist wesentlich verschlimmert. Gesichtsfarbe ist eine gelbgrünliche. Die linke Pupille ist etwas weiter als die rechte. Um die Lippen starke Cyanose. Patientin gähnt fortwährend. Die Herztöne sind sehr dumpf. Mundhöhle vollkommen rein. Temperatur abgesunken. Resorcini ausgesetzt (Patientin nahm im Ganzen etwa 0·8 in 12 Stunden), Atrop. sulfur. verordnet.

1. Februar d. J. Gestern erhielt Patientin Atrop. sulfur. 0·0001. Sie hat seither 3 Stühle entleert, grünschwarz, schmierig, ohne Milchreste, fast aus reinem Darmsecret bestehend. Heute früh besteht ein mächtiger Icterus (schmutzgelbe Hautfarbe, Scleren viel weniger intensiv gefärbt). Das Kind ist stark verfallen, die Pupillen sind sehr weit, Reaction vorhanden. Die Haut ist sehr erregbar, es entstehen schöne Trousseau'sche

Flecke. In der Mundhöhle findet sich wenig Soorbelag. Patientin hat häufig erbrochen, und zwar grünliche und missfärbige schleimige Massen. Die Athmung ist vesiculär. An der Herzspitze sind die Töne rein. Der zweite Ton der Art. pulm. accentuirt. Beim Abdecken leidet Patientin an Singultus; das Abdomen ist aufgetrieben. Die Leber scheint nicht vergrößert zu sein. Gestern wurde ein Senfbad gegeben.

2. Februar d. J. Gestern wurde Patientin katheterisirt: Der Harn ist braunroth gefärbt, sauer, trübe; er enthält viel Eiweiss, wenige Cylinder, reichlich glänzende Schollen, die Zellreste darstellen, sowie auch rothe Blutkörperchen. Heller's Probe auf Hämoglobin ist stark positiv. Spectroskopisch findet man im nativen Harn, sowie in dem mit Ammoniak versetzten die Absorptionsstreife des Methämoglobins in saurer, beziehungsweise ammoniakalischer Lösung. Verimpfung des Harns erweist ihn als steril. Blut gleichfalls bräunlich verfärbt, enthält keine auf Agar und Bouillon wachsenden Bacterien. Das Stuhlbild hat sich nicht verändert; rothe und zahlreiche blaue, meist gekörnte Stäbchen, mikroskopisch wenig, makroskopisch kein Eiter, kein Blut im Stuhl, wenig Schleim. Heute früh wurde unmittelbar nach einem gelben, homogenen, salbigen Stuhl ein flüssiger, dyspeptischer, grasgrüner entleert. Icterus persistirt. Patientin hat etwas Nahrung genommen, aber sehr viel erbrochen. Das Erbrochene ist theils grün, theils bräunlich verfärbt. Kühle Extremitäten, aufgetriebenes Abdomen. An den Lungen beinahe normaler Befund. Zunge und Gaumen leicht belegt. Herztöne leise. Der Harn hinterlässt bräunlichgelbe Flecke in den Windeln. Stuhl grün, schleimig.

3. Februar d. J. Der Zustand der Patientin ist äusserst elend. Icterus persistirt und mischt sich mit einer cyanotischen Verfärbung. Es bestehen andeutungsweise cerebrale Symptome. Anisokorie, zeitweise leichter Klonus im rechten Facialis. Seit gestern Mittag nur ein Stuhl, gelbgrün, schleimig, typisch nach Käse riechend. Der Unterleib ist mächtig aufgetrieben, deutlich schmerzhaft auf Betasten, wobei Erbrechen erfolgt.

4. Februar d. J. Im Harn, der wieder eine gelbliche Farbe angenommen hat, findet sich ein massenhaftes, mikroskopisch aus riesigen Cylindern bestehendes Sediment. Harn neutral, wird sehr rasch alkalisch. Gallenfarbstoffproben und Resorcinproben sind völlig negativ. Massenhafte Bacterien. Wenig Nahrungszufuhr möglich. Erbrechen hat sistirt. Icterus persistirt, doch beginnt die Farbe mehr in's Aschgraue überzugehen. Ein Stuhl von

geradezu normalem Aussehen. Fieber. Anisokorie. Abends exitus letalis.

Section am 5. Februar d. J. ergibt Gastroenteritis, Atrophia, Anämia. In den Gefässen des Hirns noch Andeutung einer Chocoladefarbe des Blutes; keine icterische Färbung der Organe. Dünndarm ausgesprochen katarrhalisch, dicker Schleimbelag, Schleimhaut gelockert, jedoch keine besonderen Veränderungen. Dickdarm blass. Am Hirn Dura adhärent, Pia durchfeuchtet, sehr blutarm. Ventrikel gehörig weit, Gehirnsubstanz weich, fast blutleer. In anderen Organen nichts Abnormes, nur in der rechten Lunge einige luftleere Stellen.

Das der Fingerbeere der Patientin während des Lebens entnommene Blut weist mikroskopisch schon ungefärbt auffallende Veränderungen — Blutdissolution — auf. Auf den mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Präparaten sieht man die zahlreichen rothen Blutkörperchen ihres Hämoglobingehaltes ganz oder theilweise beraubt, in ihrer Form verändert („Hämoglobinschatten“ und „Poikilocyten“), ausserdem sieht man viele mit Kernen versehene rothe Blutkörperchen („Normoblasten“), manche mit Kerntheilungsfiguren (dichter Knäuel) und abnorm reichliche Leukocyten (meistens mononucleäre).

Von der Niere und Milz wurden Schnittpräparate gemacht. Die mikroskopische Untersuchung ergibt eine rostfarbene Pigmentirung der Milz, die durch eine Vermehrung der in einzelnen Milzzellen vorhandenen Hämosiderinkörnchen bedingt ist, man sieht ausserdem zerfallene rothe Blutkörperchen.

Die Nieren, die makroskopisch keine Veränderungen aufwiesen, zeigen mikroskopisch ein charakteristisches, dem klinischen ganz entsprechendes Bild. In den Glomerulis sieht man vom Epithel entblösste Gefässschlingen, in anderen sind die Epithelzellkerne nicht deutlich zu sehen, das Kapsel-epithel ebenfalls verändert, von der Wand abstehend. Dieselben Veränderungen sieht man in den Harncanälchen. Das Epithel trübe, ohne deutlich erkennbare Kerne, geschwollen. Kurz gesagt, das Bild, das dem mikroskopischen Bilde des Harnsedimentes während des Lebens vollkommen entspricht und acute toxische Nierendegeneration vorstellt.

Dass wir es in unserem Fall mit einer Resorcin-Intoxication zu thun haben, unterliegt keinem Zweifel; wir haben den Beweis in den Erscheinungen, die noch intra vitam beobachtet wurden, dazu kommt noch das Resultat der Untersuchung der Organe post mortem. Das Kind erlag natürlich

einem anderen krankhaften Prozesse, der Gastroenteritis mit ihren Folgen. Die Intoxicationserscheinungen hatten sich wesentlich zurückgebildet, doch lässt sich nicht leugnen, dass die inzwischen eingetretene Intoxication den Verlauf der Erkrankung nicht günstig beeinflusste. Worin liegt die Ursache? In der Dosirung des Mittels oder in dem Mittel selbst? Das Resorcin bekam die Patientin in ölicher Lösung, eine Verordnung, die speciell bei französischen Autoren beliebt ist und der Erwägung entstammt, Resorcin nicht zu lange im Darmcanal zurückzuhalten, sondern nach der Entfaltung der beabsichtigten Wirkung möglichst schnell zu entfernen. In dem Sinne verordnen manche französische Autoren z. B. Boyouche¹³⁾, angeblich mit ausgezeichnetem Erfolg Resorcin 1·0 mit Ol. ricini 150·0 auf einmal (!) zu nehmen. Sonst gibt man es theelöffelweise 2stündlich. In unserem Fall bekam die Patientin Resorcin 2·0 in 100·0 Ol. ricini, was sogar in ölicher Lösung eine etwas grosse Dosis zu sein scheint, wir müssen aber bemerken, dass die Patientin davon nur etwa 0·8 nahm. Uebrigens wurde auch in dem sechsten Fall Löffler's (Kind von 6 Wochen) Resorcini 1·0 in wässriger Lösung verordnet und Intoxicationserscheinungen beobachtet. In wässriger Lösung verschreibt Baginsky¹⁴⁾ für ein Kind bis zu einem Jahre 0·5 auf 100·0, bei älteren bis zu 1·0 : 100·0 und wir lesen bei ihm über Resorcin: „Von den therapeutischen Mitteln, welche als Antifermentative zur Wirkung kommen, hat sich mir das Resorcin vielfach recht gut bewährt.“ Dieselben Dosen gibt Seifert¹⁵⁾, der nichts Günstiges vom Resorcin gesehen zu haben behauptet. Er gibt für Resorcin (in wässriger Lösung) folgende Zahlen an: Tagesdosis: bis zu einem Jahre = 0·2; 1—5 Jahre = 0·4; 5—10 Jahre = 0·5; 10—15 Jahre = 1·0. Soltmann¹⁶⁾ verschreibt noch kleinere Dosen Resorcini 0·1—0·2 auf Inf. Chamom. 60·0. Neumann¹⁷⁾ dagegen gibt Resorcini 1·0 : 100·0 (erste Monate) bis zu 2·0 : 100·0 (Ende des ersten Jahres).

Wir sehen also, dass es in Betreff der genaueren Dosirung des Resorcins keine allgemeine Uebereinstimmung gibt.

¹³⁾ Traitement de la diarrhée par la resorcine etc. Gazette médic. de Paris 1884, Nr. 47.

¹⁴⁾ Baginsky. Lehrbuch der Kinderkrankheiten. 1896.

¹⁵⁾ Lehrbuch der Kinderkrankheiten (Gerhardt, bearbeitet von Seifert) und Recepttaschenbuch für Kinderkrankheiten.

¹⁶⁾ Magen- und Darmkrankheiten des Säuglings. 1886.

¹⁷⁾ Ueber die Behandlung der Kinderkrankheiten. 1899.

Dasselbe lässt sich von der toxischen Dosis sagen. (Wir entnehmen die Zahlen dem Lewin'schen Handbuch; die Zahlen betreffen zwar die Erwachsenen, nichtsdestoweniger können sie mutatis mutandis zur Illustration dienen).

Nach 0·5 pro dosi $\frac{1}{2}$ —1stündlich bis zur Gesamtmenge von 4·0 fehlten Nebenwirkungen. Sie stellten sich ein, als 1·0 stündlich bis zu 5·0 verabfolgt wurden. Indessen sind auch nach kleineren Dosen bei einigen Individuen schon Symptome einer Intoxication zum Vorschein gekommen, während sie in manchen Versuchsreihen vollkommen fehlten. In den Pharmakopöen lesen wir: Resorcin innerlich als antisepticum bis 3·0 (!) pro dosi mehrmals täglich bis 10·0 pro die. Der von uns beschriebene Fall im Zusammenhang mit den früher beschriebenen scheint dafür zu sprechen, dass man bei der ziemlich verbreiteten Anwendung des Resorcins als Desinficiens bei Magen- und Darmerkrankungen, besonders der Säuglinge, die toxischen Eigenschaften des Mittels mehr in's Auge fassen muss, als es bisher geschehen oder wenigstens bekannt geworden ist, und zwar nicht nur in Betreff der Verordnung in Form von Eingiessungen in den Magen oder Darm, sondern auch in Betreff der sensu stricto internen Verordnung, sowohl in ölicher, als in wässriger Lösung.

Herrn Prof. Escherich möchte ich schliesslich für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für seine Liebenswürdigkeit und freundliche Führung meinen verbindlichsten Dank an dieser Stelle aussprechen.

MUZEUM HISTORYCZNE
MEDYCyny POLSKIEJ.

~~~~~  
Druck und Verlag von Plaut & Cie., Wien, IX., Maria Theresienstrasse 5.  
~~~~~

