

Die Injection von Tetanustoxin bezw. Antitoxin in den subarachnoidalen Raum.¹⁾

Von
Dr. F. Ransom.

Aus der Abtheilung für experimentelle Therapie des Hygienischen Instituts
der Universität Marburg.

(Der Redaction zugegangen am 30. October 1900.)

In zwei früheren Arbeiten²⁾ habe ich über die Vertheilung des Tetanustoxins bezw. des Antitoxins im Thierkörper nach subcutaner und nach intravenöser Injection berichtet. Jetzt möchte ich weitere Versuche mittheilen, welche in analoger Weise die Ergebnisse nach Injection in den subarachnoidalen Raum mittelst Gehirnstich resp. Lumbalpunktion darstellen sollten. Der Bericht kann auch als ein Beitrag zur Frage der Behandlung von Tetanus mittelst subarachnoidaler Injection von Antitoxin betrachtet werden.

Methodik. Bei der intracerebralen Injection habe ich in bekannter Weise³⁾ mit einem feinen Bohrer ein Loch ins Schädeldach etwas rechts oder links von der Mittellinie gemacht, dann die Nadel der Spritze ungefähr 0,5 cm. bei

1) Vorläufig mitgetheilt in den Sitzungsberichten der Gesellschaft zur Förderung der gesammten Naturwissenschaften in Marburg. Juni 1900.

2) Diese Zeitschrift Heft 45 und Heft 6 Bd. XXIX.

3) Roux et Borrel, Ann. Pasteur 1898, avril.

Meerschweinchen (bei grösseren Thieren entsprechend tiefer) eingestochen und 0,2 ccm. Flüssigkeit injicirt.

Die Lumbalpunktion wurde mit einer schräg abgeschliffenen Kanüle ausgeführt¹⁾ — bei entsprechend kleinen Kanülen machte die Operation auch bei Meerschweinchen und jungen Kaninchen keine Schwierigkeiten.

Die Injection mittelst Lumbalpunktion ist bekanntlich²⁾ als eine subarachnoidale anzusehen und dasselbe gilt, wie ich mich bei Meerschweinchen und Kaninchen überzeugt habe, für die sogenannte intracerebrale Einspritzung.

Färbt man z. B. die Injectionsflüssigkeit mit Lithionkarmin und spritzt rechts oder links durch den Schädel in das Cerebrum ein, so findet man nach wenigen Minuten den Farbstoff schon bis zur cauda equina hingedrungen.

Zunächst wollte ich ermitteln, ob das in den subarachnoidalen Raum eingebrachte Toxin oder Antitoxin daraus entweiche oder aber, ob es vielleicht in die Nervensubstanz eindringe und dort zurückbehalten werde. Zu diesem Zweck spritzte ich je nachdem mittelst Gehirnstich oder Lumbalpunktion ein und prüfte dann nach so und so viel Minuten oder Stunden das Blut und das auspräparirte Gehirn und Rückenmark auf Toxin resp. Antitoxin. Bei dem Auspräpariren wurde die Cerebrospinalflüssigkeit entfernt oder weglaufen gelassen. Für die Prüfungen wurde Cerebrum mit Cerebellum und Rückenmark mit Medulla oblongata einzeln verarbeitet. In den meisten Fällen bei kleinen Thieren wurde das Gehirn (groses und kleines) von vorne nach hinten in zwei Hälften getheilt und die rechte mit der linken Seite verglichen. Das abgewogene Organ wurde mit dem zweifachen Gewicht 0,85% iger Kochsalzlösung zu einer möglichst feinen Emulsion verrieben: von dieser Emulsion wurde den Mäusen, welche dem physiologischen Nachweis des Giftes dienten, 0,3 bis 0,5 ccm. subcutan eingespritzt. Bei der Prüfung auf Antitoxin wurde die

1) Quincke, Berlin. Klin. Wochenschrift 1895. Nr. 41.

2) Key und Retzius, Studien in der Anatomie des Nervensystems. Stockholm 1875—1876.

Organemulsion mit bestimmten Mengen einer bekannten Giftlösung gut gemischt und ohne Verzug den Mäusen injicirt. Bei der Prüfung des Blutes kam allein das Serum zur Anwendung.

Abkürzungen. Die Berechnung des Gift- bzw. Antitoxinwerthes erfolgt in + Ms. und — Ms. 1 Ms. bedeutet 1 g Lebendmausgewicht. 1 + Ms. ist die Giftmenge, welche 1 Ms. nach 3 bis 4 Tagen an Tetanus tödtet; danach tödten z. B. 10 + Ms. eine Maus von 10 g nach 3 bis 4 Tagen, oder eine Flüssigkeit, wovon 0,5 ccm. eine Maus von 15 g nach 3 bis 4 Tagen an Tetanus tödtet, enthält in 1 ccm. 30 + Ms. 1 — Ms. ist die Antitoxinmenge, welche 1 + Ms. eines Pestgiftes unter bestimmten Umständen unschädlich macht.

- keine Symptome.
- leichter localer Tetanus.
- = schwerer „
- ausgebreiteter Tetanus.
- † Tod an Tetanus.

Versuch I.

Intracerebrale Injection von Tetanustoxin bei Meerschweinchen.

Protokoll 1.

M. Nr. 813; 310 g	12. Mai 1900. Tet.-G. Nr. 5, 14. IV. 1000 0,2 ccm. 10 Mit Lithionkarmin gefärbt intracerebral links. = 120000 + Ms. = 400 + Ms. pro 1 g Sectionsbefund: Der Farbstoff reicht bis zur Cauda equina.	Nach 3 Std. † an cerebralem Tetanus.
-------------------	--	--

Protokoll 2.

M. Nr. 838; 250 g	14. Mai 1900. Tet.-G. Nr. 5, 4. IV. 1900 0,2 ccm. 10 Mit Lithionkarmin gefärbt intracerebral links. = 120000 + Ms. = 480 — Ms. pro 1 g Sectionsbefund: Der Farbstoff bis zur Cauda equina erkennbar.	Nach 5½ Std. † an cerebralem Tetanus.
-------------------	--	---

Protokoll 3.

M. Nr. 873; 245 g

30. Mai 1900.

Nach 4¹/₂ Std.

0.2 ccm. Tet.-G. Nr. 5, 14. V. 1900
10

† an cerebralem Tetanus.

Mit Lithionkarmin gefärbt.
intracerebral links.

= 120000 + Ms.

= 490 + Ms. pro 1 g

Sectionsbefund: Der Farbstoff
bis zur Cauda equina erkennbar.

Die Section wurde jedesmal gleich nach dem Tode gemacht und dabei das Blut zur Prüfung aus dem Herzen entnommen. Die Ergebnisse der Prüfungen sind in der Tafel 1 dargestellt.

Tafel 1.

Thier Nr.	Blutserum		Gr. u. kl. Hirn		R.-Mark mit Med. obl.	
	Prüfung auf 1 ccm. enthält	Verlauf	Prüfung auf 1 ccm. Emul- sion enthält	Verlauf	Prüfung auf 1 ccm. Emul- sion enthält	Verlauf
813	35 + Ms.	† 36 St.	46 + Ms.		40 + Ms.	† 5 ¹ / ₂ Tage
838	52 + Ms.	† 2 Tage	rechts 30 + Ms. links 31 + Ms.		29 + Ms.	† 10 Tage
873	50 + Ms.	† 3 ¹ / ₂ Tage	45 + Ms.	=	45 + Ms.	† 9 ¹ / ₂ Tage

Augenscheinlich langte das Tetanusgift nach intracerebraler Injection schnell in der Blutbahn an. Die Meerschweinchen sind 3 resp. 4¹/₂ und 5 Stunden nach der Injection an typischem cerebralen Tetanus gestorben und das aus den Herzen entnommene Blut enthielt jedesmal eine so beträchtliche Menge Gift, dass die damit eingeprizten Mäuse alle an Tetanus gestorben sind.

Andererseits liess sich ziemlich viel Gift im Gehirn und im Rückenmark nachweisen, jedenfalls mehr als allein aus dem Blutgehalt dieser Organe zu erklären wäre. So z. B. bei M. Nr. 873 waren in 1 ccm. Blutserum ca. 50 + Ms. und in 1 ccm. Rückenmarkemulsion ca. 25 + Ms., die

Organsubstanz macht aber nur $\frac{1}{3}$ der Emulsion aus und das darin enthaltene Serum natürlich noch weniger. Demnach enthielt das Centralnervensystem, etwa 5 Stunden nach der intracerebralen Injection, mehr Gift, als auf dessen Blutgehalt zurückzuführen wäre. Dieses Plus an Gift kann nicht der Cerebrospinalflüssigkeit zugeschrieben werden, denn dieselbe geht während des Auspräparirens bei solchen kleinen Thieren verloren.

Weiter beachtenswerth ist das Verschwinden einer grösseren Portion Gift in der Zeit zwischen dem Einpritzen und dem Tode. Injicirt wurde bei M. Nr. 873 ca. 490 + Ms. pro 1 g Körpergewicht, wiedergefunden ca. 50 + Ms. in 1 cem. Serum und ca. 75 + Ms. in 1 g Nervensubstanz. Einen ähnlichen Verlust an Gift nach intravenöser bezw. subcutaner Injection sah zuerst Knorr.¹⁾ Dass viel Gift in der Cerebrospinalflüssigkeit zurückgeblieben war, wird durch den Versuch an Hund Nr. 20 unwahrscheinlich gemacht.

Aus den Ergebnissen der Prüfungen des Blutes geht deutlich hervor, dass das Tetanusgift aus dem subarachnoidalen Raum zum Theil in die Blutbahn übergeht.

Die Prüfungen des Centralnervensystems, in Zusammenhang mit den unten mitgetheilten Beobachtungen, deuten vielleicht auf eine sich allmählich vollziehende Verbindung zwischen der Nervensubstanz und dem Gift und wären demnach in Einklang mit meinen früheren Beobachtungen an Tauben.²⁾

In dieser Beziehung ist folgende Versuchsreihe von Interesse. Ich injicirte 4 Meerschweinchen subcutan, jedem etwa die zehnfache tödtliche Minimaldosis und untersuchte Blut und Centralnervensystem auf Gift, bei Nr. 1 20 Stunden, bei Nr. 2 24 Stunden, bei Nr. 3 34 Stunden nach der Injection. Das Gift war in jedem Falle im Blut, aber nicht im Centralnervensystem nachweisbar. Demnach war es nach subcutaner Injection nicht gelungen, das Gift im Gehirn oder im Rückenmark nachzuweisen, wohl aber nach intracerebraler Einspritzung.

1) A. Knorr, Habilitationsschrift. Marburg 1894, S. 24.

2) Behring und Ransom, Deutsch. med. Wochenschrift 1898 Nr. 12.

Versuch II.

Intracerebrale Injection von Tetanusgift bei Kaninchen.

Protokoll 4.

K. Nr. 1: 1010 g	5. Juli 1900. 0,2 ccm. Tet.-G. Nr. 5. 14. V. 1900 2,5 intracerebral = 480 000 + Ms. = 480 + Ms. pro 1 g. Nach 6 Stunden Blutentnahme, 9 vom toten Hund.	5 Min. nach der Injection schwere Krämpfe. † nach 9 Stun- den.
------------------	---	--

Protokoll 5.

K. Nr. 2: 1000 g	5. Juli 1900. 0,2 ccm. Tet.-G. Nr. 5. 14. V. 1900 15 intracerebral = 80 000 + Ms. = 80 + Ms. pro 1 g. Nach 6 Stunden Blutentnahme 9 1/2 24	6. Juli 1900. 2 Uhr Nachm. schwere Krämpfe, 7 Uhr Abends †.
------------------	--	--

Protokoll 6.

K. Nr. 3: 1150 g	13. Juli 1900. 0,2 Tet.-G. Nr. 5. 6, VII. 1900 intracerebral = 1 200 000 + Ms. = ca. 1000 + Ms. pro 1 g Nach 1/2 Stunde Blutentnahme 2 Stunden 5	, Bald nach der Injection schwere Krämpfe. † nach 7 1/2 Stunden.
------------------	---	---

Protokoll 7.

K. Nr. 148; 1550 g	30. Mai 1900. 0,2 ccm. Tet.-G. Nr. 5. 14. V. 1900. 10 intracerebral links = 120 000 + Ms. = ca. 76 + Ms. pro 1 g. Nach 6 Stunden mit Chloroform ge- tödtet, Gehirn und Rückenmark aus- präparirt und Blut aus dem Herzen entnommen.	Bis zum Tode keine Symptome.
-----------------------	--	---------------------------------

Die Ergebnisse der Prüfungen sind in Tafeln 2 und 3 wiedergegeben.

Tafel 2.

Thier-Nr. und Giftdosis pro 1 g Körper- gewicht	Blutserum	
	Prüfung auf 1 cem. enthält	Verlauf
K. Nr. 2 80 + Ms.	Nach 6 Stunden 28 + Ms.	○
	9½ „ 28 + Ms.	○
	24 „ 30 + Ms.	○
K. Nr. 1 480 + Ms.	6 „ 30 + Ms.	=
	9 „ 32 + Ms.	—
K. Nr. 3 1000 + Ms.	½ Stunde 38 + Ms.	
	2 Stunden 37 + Ms.	
	5 „ 31 + Ms.	† 3½ Tage

Tafel 3.

Thier Nr. und Gift- dosis	Blutserum		Grosses u. kleines Hirn		R.-Mark mit Med. obl.	
	Prüfung auf 1 cem. enthält	Verlauf	Prüfung auf 1 cem. Emul- sion enthält	Verlauf	Prüfung auf 1 cem. Emul- sion enthält	Verlauf
K. 148 76 + Ms. pro 1 g	42 + Ms.	○	rechts 23 + Ms.		39 + Ms.	† 5½ Tage
	24 + Ms.	○	links 26 + Ms.	+ 8½ Tage		

Diese Resultate sind in voller Uebereinstimmung mit den Ergebnissen der Versuche an Meerschweinchen, indem nach intracerebraler Injection von grösseren Dosen bei Kaninchen das Gift schnell in der Blutbahn erscheint. War aber die Giftdosis eine kleinere etwa die Hälfte der tödtlichen Minimaldosis, wie bei K. Nr. 2 und K. Nr. 148, so konnte ich nach 6 Stunden kein Gift im Blute nachweisen, fand es aber bei K. Nr. 148 deutlich noch im Centralnervensystem. Nach einer grösseren Giftdosis — etwa

der sechsfachen tödtlichen Minimaldosis bei K. Nr. 3 — war der Giftgehalt des Blutes von $\frac{1}{2}$ Stunde bis 5 Stunden nach der Injection im Steigen begriffen. Bei K. Nr. 1 dagegen, welches circa die dreifache tödtliche Minimaldosis erhalten hatte, hatte der Giftwerth des Blutes schon in 6 Stunden das Maximum erreicht und war nach 9 Stunden wieder gesunken. In keinem Falle jedoch war das ganze injicirte Gift in die Blutbahn übergegangen, denn obschon, wie Behring¹⁾ gezeigt hat, die direkte Prüfung des Kaninchenblutes an Mäusen zu niedrige Werthe ergibt, so fehlt immerhin noch eine beträchtliche Menge Gift. Ein kleinerer Theil des fehlenden Toxins befand sich (K. Nr. 148) im Centralnervensystem und etwas war wohl, wie im nächsten Versuch an Hund Nr. 20, in der Cerebrospinalflüssigkeit zurückgeblieben, damit wäre aber das Deficit nicht gedeckt. Betrachten wir diese Thatsachen im Zusammenhang mit dem Befund bei K. Nr. 148, welches 6 Stunden nach der Injection Gift im Centralnervensystem, aber nicht im Blute hatte, so scheint die Vermuthung nicht ungerechtfertigt, dass das verschwundene Gift, wenigstens zum Theil, vom Centralnervensystem in Anspruch genommen worden war.

Versuch III.

Intracerebrale Injection von Tetanusgift bei einem Hunde.

Protokoll 8.

Hund Nr. 20. 4700 g	15. Juni 1900. Tet.-G. Nr. 5, 14. V. 1900. 100 intracerebral = 30 000 + Ms. = 7 + Ms. pro 1 g.	16 Juni Getödtet.
	Nach 6 Stunden Blutprobe aus der art. fem. und Lymphe. aus dem ductus thorac. entnommen. Cere- brospinalflüssigkeit mittelst Lum- balpunction gewonnen.	

¹⁾ Behring, Allgem. Therapie d. Infectionskrankheiten. S. 1083, Wien 1900.

Tafel 4

stellt die Ergebnisse der Prüfungen dar.

Blutserum		Halslymphe		Cerebrospinalflüssigkeit	
Geprüft auf 1 ccm. enthält	Verlauf	Geprüft auf 1 ccm enthält	Verlauf	Geprüft auf 1 ccm. enthält	Verlauf
31 + Ms.		30 + Ms.	—	31 + Ms.	+ 36 Stunden
				500 + Ms.	+ 6 1/2 Tage
				5000 + Ms.	—

Demnach war nach 6 Stunden ein Theil des intracerebral eingespritzten Giftes in das Blut und die Lymphe übergegangen, ein anderer Theil befand sich noch im subarachnoidalen Raum, die Hauptmenge aber war verschwunden. Wir können die Berechnung folgendermaassen anstellen :

Injicirt im Ganzen 30 000 + Ms.

Wiedergefunden: $\left\{ \begin{array}{l} \text{in 1 ccm. Blutserum ca. 15 + Ms.} \\ 1 \quad \text{Lymphe ca. 5 + Ms.} \\ 1 \quad \text{Cerebrospinalflüssigkeit ca. 400 + Ms.} \end{array} \right.$

Nehmen wir ferner an:

Blutserum = ca. $\frac{1}{18}$ des Körpergewichts,

Lymphe = $\frac{1}{12}$

Cerebrospinalflüssigkeit = 10 ccm.,

so haben wir

im Blute und in der Lymphe zusammen 7000 + Ms.

in 10 ccm. Cerebrospinalflüssigkeit 4000 + Ms.

11 000 + Ms.

nachweisen können — 19000 + Ms. sind verloren gegangen. Zwar wird dieser Verlust, wie Behring¹⁾ für Kaninchen gezeigt hat, nicht so gross sein, als er beim ersten Blick erscheint, aber ein beträchtlicher Verlust ist jedenfalls zu constatiren.

Wenn nun ein Theil des Giftes weder in das Blut noch in die Lymphe übergegangen und doch aus der Cerebrospinal-

flüssigkeit verschwunden war, so liegt die Vermuthung nahe, dass das fehlende Toxin im Centralnervensystem gebunden wurde.

Diese Versuche an Meerschweinchen, Kaninchen und einem Hunde beweisen in erster Linie, dass das Tetanugift nach intracerebraler Injection zum Theil in die Blutbahn übergeht. In zweiter Linie unterstützen sie die schon ziemlich allgemein acceptirte Ansicht,¹⁾ dass das Tetanugift im Centralnervensystem gebunden wird. Ferner deuten die Ergebnisse bei den Meerschweinchen und Kaninchen darauf hin, dass dieses Fixiren des Giftes nicht schnell vollendet, sondern nur allmählich zu Stande gebracht wird.

Wir wenden uns jetzt zu der Betrachtung der Ergebnisse nach intracerebraler Injection von Antitoxin. Die Versuche sind nur an Meerschweinchen ausgeführt.

Versuch IV.

Intracerebrale Injection von Tetanusantitoxin.

Zunächst führe ich einige Versuche vor, welche als Kontrolle dienen, indem sie die giftneutralisirende Kraft des Meerschweinchen-Nervensystems unter anderen Bedingungen als nach intracerebraler Injection des Antitoxins darstellen. Diese sind die ersten drei Thiere in Tafel 5, nämlich:

M. Nr. 835. Gehirn und Rückenmark eines frischen unbehandelten Meerschweinchens.

M. Nr. 837. Gehirn und Rückenmark eines Meerschweinchens, welches 48 Stunden vorher eine kleinere Antitoxindosis subcutan erhalten hatte.

M. Nr. 762. Gehirn und Rückenmark eines Meerschweinchens, welches 23 Stunden vorher eine grössere Antitoxindosis subcutan erhalten hatte.

Es folgen dann in der Tafel fünf Thiere, welche vor der Untersuchung des Centralnervensystems auf Antitoxin eine Antitoxindosis intracerebral erhalten hatten.

¹⁾ Ehrlich, Die Werthbemessung des Diphtherieheilserums. Klin. Jahrbuch Bd. VI. 1897.

Tafel 5.

Thier Nr.	Antitoxin pro 1 g Körpergewicht	Wie gegeben	Getödtet nach	Blutserum		(Gehirn (gross und klein))		R.-Mark mit Med. obl.	
				Geprüft auf 1 cem. enthält	Verlauf	Geprüft auf 1 cem. Emulsion enthält	Verlauf	Geprüft auf 1 cem. Emulsion enthält	Verlauf
835	0	—	—	—	—	links 1 000 — Ms. 10 000 — Ms.	+ 31 1/2 Tage	1 000 — Ms. 10 000 — Ms.	+ 9 1/2 Tage + 21 1/2 Tage
837	38 000 — Ms.	subcutan	48 St.	1 000 Ms. 10 000 — Ms.	0	rechts 1 000 — Ms. 10 000 — Ms.	+ 31 1/2 Tage	1 000 Ms. 10 000 — Ms.	+ 6 1/2 Tage + 21 1/2 Tage
762	1 000 000 — Ms.	subcutan	23 St.	2,8 Mill. — Ms. 28 Mill. — Ms.	0 + 21 St.	links 100 000 — Ms. 600 000 — Ms. rechts 100 000 — Ms. 600 000 — Ms.	+ 2 1/2 Tage + 36 St. + 2 Tage + 36 St.	100 000 — Ms. 600 000 — Ms.	+ 36 St. + 16 St.
768	29 300 — Ms.	Intracerebral links	21 St.	1 000 Ms. 10 000 — Ms.	0	rechts 1 000 — Ms. 10 000 — Ms.	+ 31 1/2 Tage	1 000 Ms. 10 000 — Ms.	+ 8 1/2 Tage + 31 1/2 Tage
834	29 400 — Ms.	Intracerebral links	18 St.	1 000 Ms. 10 000 — Ms.	+ 36 St.	rechts 1 000 — Ms. 10 000 — Ms. links 1 000 — Ms. 10 000 — Ms.	+ 31 1/2 Tage + 31 1/2 Tage	1 000 — Ms. 10 000 — Ms.	+ 5 Tage + 21 1/2 Tage
849	27 000 Ms.	Intracerebral links	47 21 St.	800 Ms. 8 000 — Ms.	+ 5 1/2 Tage + 21 1/2 Tage	rechts 1 000 — Ms. 10 000 — Ms. links 1 000 — Ms. 10 000 — Ms.	+ 31 1/2 Tage	800 Ms. 8 000 — Ms.	+ 3 Tage + 36 St.
845	285 000 — Ms.	Intracerebral links	17 St.	1 000 — Ms. 10 000 — Ms. 50 000 — Ms.	0 0 0	rechts 1 000 — Ms. 10 000 — Ms. links 1 000 — Ms. 10 000 — Ms.	0 — 0	1 000 — Ms. 10 000 — Ms.	0
829	333 333 — Ms.	Intracerebral links	23 St.	5 000 — Ms. 50 000 — Ms.	0 0	rechts 1 000 — Ms. 10 000 — Ms. links 1 000 — Ms. 10 000 — Ms.	0 — 0	1 000 — Ms. 10 000 — Ms.	0 + 7 1/2 Tage

Aus dem Protokoll für M. Nr. 835 ersehen wir, dass 1 ccm. der Emulsion (= 0,33 g Nervensubstanz) des Gehirns von dem unbehandelten Meerschweinchen beinahe 1000 + Ms. meines Giftes neutralisirte und ferner, dass die entgiftende Kraft des Rückenmarks beträchtlich kleiner war als die des Gehirns.¹⁾ Diese Thatsache, dass das Gift aussserhalb des Thierkörpers weniger stark vom Rückenmark als vom Gehirn neutralisirt wird, gewinnt an Wichtigkeit, wenn wir sie neben den Versuchen I und II betrachten, welche ergeben hatten, dass das Rückenmark nach intracerebraler Injection mehr Gift enthält als dasselbe Gewicht Gehirn. Wenn der letzte Befund nicht auf Zufall beruht — eine Annahme, welche¹⁾ bei der Gleichmässigkeit der Versuchsergebnisse kaum zulässig ist —, so darf man ihm gelegentlich einer Besprechung der Wirkungsweise des Tetanustoxins nicht ausser Acht lassen. Es wird im Allgemeinen angenommen, dass sich der Hauptangriffspunkt des Giftes im Rückenmark befinde, man sollte aber die Erscheinungen nicht vergessen, welche auf eine weitere Ausdehnung der Giftempfindlichkeit hindeuten. Kaninchen zeigen nämlich nach grösseren Dosen eigenthümliche allgemeine Lähmungserscheinungen, welche sogar den Tod bewirken können. — Warme Frösche, speciel *R. temporaria*, fallen oft, nach subcutaner oder intravenöser Injection von hohen Dosen des Giftes, in einen curarisirten Zustand, welcher tagelang anhält. — Hühner bekommen vor dem Einsetzen des Starrkrampfes merkwürdige Symptome, welche auf eine mehr ausgedehnte Wirkung des Giftes schliessen lassen. Wenn also die Erregung der Reflexe und der Starrkrampf die deutlichsten Merkmale des Tetanus sind, so schliesst dies nicht aus, dass das Gift auch andere weniger in die Augen fallende Wirkungen haben kann.

Um nun zur Tafel 5 zurückzukehren. Ein Vergleich zwischen M. Nr. 835 und M. Nr. 837 lehrt uns, dass nach subcutaner Injection von Antitoxin in mittleren Dosen die giftneutralisirende Kraft des Centralnervensystems nicht erhöht wird.

¹⁾ Wie auch Wassermann gezeigt hat. Berlin. klin. Wochenschrift. 1898. Nr. 1.

Bei M. Nr. 762 ist wohl die anscheinend im Centralnervensystem enthaltene kleinere Menge Antitoxin auf das mit eingeschlossene Blut zurückzuführen.

Die Tafel beweist zur Genüge, dass das Antitoxin nach intracerebraler Injection zum grössten Theil schnell in die Blutbahn übergeht.¹⁾

Eine Erhöhung der normalen entgiftenden Kraft des Centralnervensystems nach intracerebraler Injection von ziemlich grossen Antitoxinmengen (M. Nr. 788, Nr. 834 und Nr. 849) konnte nicht nachgewiesen werden, und wenn nach sehr grossen Antitoxindosen (M. Nr. 845 und Nr. 829) eine scheinbare Zunahme stattfand, so war dies auch der Fall nach subcutaner Verabreichung (M. Nr. 762) ähnlicher Dosen.

Wir haben also einen auffallenden und interessanten Gegensatz zwischen Toxin und Antitoxin gefunden. — Das Toxin nach intracerebraler Injection geht nur zum Theil in die Blutbahn über, eine beträchtliche Menge bleibt im Centralnervensystem hängen und kann eine Zeit lang da nachgewiesen werden, aber ein grosser Theil des eingespritzten Giftes entzieht sich jedem Nachweis.

Das Antitoxin dagegen tritt fast vollständig aus dem subarachnoidalen Raum in die Blutbahn über, und zwar so, dass etwa 24 Stunden nach der Injection annähernd das ganze eingespritzte Antitoxin sich im Blutserum befindet.

Das Verhalten des Giftes unterstützt kräftig die Vermuthung, dass das Tetanustoxin im lebenden Thier vom Centralnervensystem gebunden wird. Andererseits ist der schnelle Uebergang des Antitoxins aus dem subarachnoidalen Raum in das Blut eine Thatsache, welche bei der Betrachtung der Frage von der Behandlung des Tetanus mittelst Injection des Antitoxins in die Cerebrospinalflüssigkeit nicht ausser Acht gelassen werden kann.

Obschon, wie ich oben gesagt habe, die Injection durch Gehirnstich und diejenige mittelst Lumbalpunktion insofern

¹⁾ Auch Blumenthal fand Antitoxin im Blute nach intracerebraler Injection. Der Tetanus, v. Leyden und Blumenthal. Wien 1900.

als gleichbedeutend zu betrachten sind, als die eingespritzte Flüssigkeit in beiden Fällen in den subarachnoidalen Raum kommt, scheint es mir doch zweckmässig, über die Verabreichung von Gift bezw. Antitoxin mittelst Lumbalpunktion einzeln zu berichten.

Versuch V.

Injection von Tetanuskraft mittelst Lumbalpunktion bei einem Hunde.

Hund Nr. 24 erhielt 850 + Ms. pro 1 g Körpergewicht mittelst Lumbalpunktion injicirt. Das Blut wurde 24 Stunden und 48 Stunden nach der Injection auf Giftgehalt geprüft. Die Ergebnisse der Prüfungen sind in Tafel 6 dargestellt.

Tafel 6.
Blutserum Hund Nr. 24.

Zeit der Entnahme	Prüfung auf 1 ccm. enthält	Verlauf
24 Stunden	500 + Ms.	† 2½ Tage.
	2000 + Ms.	† 3½ Tage
48 Stunden	100 + Ms.	† 2½ Tage
	500 + Ms.	† 5½ Tage.

Versuch VI.

Injection von Tetanusantitoxin mittelst Lumbalpunktion bei einem Hunde.

Hund Nr. 20 erhielt 100000 — Ms. pro 1 g Körpergewicht mittelst Lumbalpunktion injicirt.

Tafel 7.
Blutserum Hund Nr. 20

Zeit der Entnahme	Prüfung auf 1 ccm. enthält	Verlauf
7 Stunden	500000 — Ms.	○
	800000 — Ms.	† 2½ Tage
	1000000 — Ms.	† 36 Stunden
24 Stunden	500000 — Ms.	○
	800000 — Ms.	○
	1000000 — Ms.	† 7½ Tage

Das Blut wurde 7 Stunden und 24 Stunden nach der Injection auf Antitoxingehalt geprüft. Die Ergebnisse der Prüfungen sind in Tafel 7 dargestellt.

Es ergibt sich ohne Weiteres aus den zwei Tafeln, dass nach Injection mittelst Lumbalpunktion sowohl das Tetanustoxin wie das Antitoxin in bedeutender Menge und mit beträchtlicher Schnelligkeit, in der Blutbahn erscheint. Was die Menge betrifft, so war thatsächlich nach 24 Stunden fast das ganze injicirte Antitoxin in die Blutbahn übergegangen. Wir dürfen also voraussetzen, dass etwaiges im Blute kreisendes Gift durch Injection von Antitoxin mittelst Gehirnstich oder Lumbalpunktion in ähnlicher Weise neutralisirt sein würde, als nach subcutaner oder intravenöser Verabreichung.

Da nun die oben mitgetheilten Versuche gezeigt hatten, dass das Tetanustoxin bezw. das Antitoxin aus dem subarachnoidalen Raum austritt, so schien es mir interessant, zu ermitteln, ob eine Bewegung in der umgekehrten Richtung stattfinden kann. Zu diesem Zweck untersuchte ich die Cerebrospinalflüssigkeit nach intravenöser und nach subcutaner Injection von Tetanustoxin bezw. Antitoxin.

Versuch VII.

Intravenöse Injection von Tetanustoxin. Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit.

Protokoll 8.

Hund Nr. 23 5800 g	18. VI. 1900, 9 Uhr Morgens 0.6 ccm. Tet.-G. Nr. 5. intravenös = 3600000 + Ms. ca. 500 + Ms. pro 1 g Nach 6 Stunden Lumbalpunktion .. 24 .. und Blutentnahme.	19./VI. Morgens ○ Abends 20./VI. † gefunden
-----------------------	--	---

Die Ergebnisse der Prüfungen des Blutes und der Cerebrospinalflüssigkeit sind in Tafel 8 zusammengestellt.

Tafel 8.

Cerebrospinalflüssigkeit			Blutserum			
Zeit der Entnahme	Prüfung auf 1 ccm. enthält	Verlauf	Zeit der Entnahme	Prüfung auf 1 ccm. enthält	Verlauf	
6 St.	30 + Ms.	Spur?	24 St.	90 + Ms.	+ 36 St.	
	30 + Ms.	○		200 + Ms.	+ 2½ Tage	
24 St.	39 + Ms.	○		400 + Ms.		+ 4 Tage
	35 + Ms.	Spur?				

In die Cerebrospinalflüssigkeit war bei der Entnahme eine Spur Blut hineingerathen. Die zwei Mäuse, welche bei der Prüfung der Cerebrospinalflüssigkeit einen kaum wahrnehmbaren Anflug von Tetanus zeigten, können wohl denselben von dem beigemischtem Blut bekommen haben.

Es ergibt sich unzweideutig aus der Tafel, dass das Tetanugift nur in verschwindend kleinen Mengen, wenn überhaupt, aus dem Blute in die Cerebrospinalflüssigkeit übertritt.¹⁾ (Wie ich früher gezeigt habe, besitzt die Cerebrospinalflüssigkeit keine oder nur eine minimale Fähigkeit, das Tetanugift zu neutralisiren.)

Nach diesem Befund wird es sich wohl kaum lohnen, in der Cerebrospinalflüssigkeit von tetanuskranken Menschen nach Tetanugift zu suchen. Wir können nicht annehmen, dass das Gift den Weg durch die Cerebrospinalflüssigkeit (d. h. die im subarachnoidalen Raum befindliche Flüssigkeit) nimmt, um an die Zellen des Centralnervensystems zu gelangen. Von der grossen, etwa 6000 + Ms. in 1 ccm. betragenden Giftmenge, welche in das Blut eingespritzt wurde, war nach 24 Stunden nur noch der 15. Theil im Blute nachweisbar: obschon indessen so viel Gift aus der Blutbahn verschwunden war, konnte ich in der Cerebrospinalflüssigkeit kaum eine Spur davon finden.

¹⁾ Stintzing R., Grenzgebiete d. Med. u. Chir. Bd. III, Heft 3/4, 1898, hat einmal Gift in der Cerebrospinalflüssigkeit gefunden.

Blumenthal und Jacob, Berlin, klin. Wochenschrift 1898 Nr. 49 haben das Gift bei Ziegen nicht gefunden.

Versuch VIII.

**Intravenöse bzw. subcutane Injection von Tetanusantitoxin.
Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit.**

Hund Nr. 19 erhielt 90000 — Ms. pro 1 g Körpergewicht intravenös.

Geprüft auf Antitoxingehalt wurden Blut, Halslymphe und Cerebrospinalflüssigkeit. Die Ergebnisse stehen in Tafel 9.

Tafel 9.

Zeit nach der Injection.	Cerebrospinalflüssigkeit		Blutserum		Halslymphe	
	Prüfung auf 1 ccm. enthält	Verlauf	Prüfung auf 1 ccm. enthält	Verlauf	Prüfung auf 1 ccm. enthält	Verlauf
7 St.	75 000—Ms.	+ 46 St.	400 000—Ms.	○	200 000—Ms.	○
	200 000—Ms.	+ 33 St.	600 000—Ms.	○	400 000—Ms.	○
78 St.	1 000—Ms.	+ 2½ Tage	10 000—Ms.	○		
	10 000—Ms.	+ 24 St.	100 000—Ms.	○		
9-21 St.	1 000—Ms.	+ 2½ Tage	1 000—Ms.			
	10 000—Ms.	+ 24 St.	10 000—Ms.	+ 2½ Tge		

Hund Nr. 25 erhielt subcutan 800000 Ms. pro 1 g Körpergewicht. 23 Stunden später wurden Blut und Cerebrospinalflüssigkeit auf Antitoxingehalt untersucht. Die Ergebnisse der Prüfungen stehen in Tafel 10.

Tafel 10.

Zeit nach der Injection	Cerebrospinalflüssigkeit		Blutserum	
	Prüfung auf 1 ccm. enthält	Verlauf	Prüfung auf 1 ccm. enthält	Verlauf
23 St.	1000—Ms.	○	4000000—Ms.	○
	10000—Ms.	—	8000000—Ms.	† 3½ Tage

Eine kleine Beimischung vom Blute fand während der Entnahme der Cerebrospinalflüssigkeit mittelst Lumbalpunktion

bei beiden Hunden statt und macht sich wohl in den Prüfungen bemerkbar.

Wir entnehmen aus den beiden Tafeln, dass das Tetanusantitoxin nach intravenöser sowie nach subcutaner Injection nur spurenweise in der Cerebrospinalflüssigkeit nachweisbar war, obschon das gleichzeitig entnommene Blut stark antitoxisch wirkte.

Eine Erweiterung dieser Ergebnisse stellt der folgende Befund dar: Von einem isopathisch immunisirten Pferd entnahm ich eine Blutprobe und gleichzeitig etwas Cerebrospinalflüssigkeit und stellte vergleichende Prüfungen an. Die Cerebrospinalflüssigkeit war wasserklar und frei von jeder Verunreinigung mit Blut. Die Resultate der Prüfungen sind in Tafel 11 wiedergegeben.

Tafel 11. Pferd Nr. 4.

Cerebrospinalflüssigkeit		Blutserum	
Prüfung auf 1 ccm. enthält	Verlauf	Prüfung auf 1 ccm. enthält	Verlauf
8000000—Ms.	○	200000000—Ms.	○
1600000—Ms.	+ 36 St.	240000000—Ms.	+ 4 1/2 Tage

Demnach enthielt das Pferdeserum ca. 5 Antitoxineinheiten in 1 ccm., die Cerebrospinalflüssigkeit dagegen nur ca. $\frac{1}{50}$ A. E. = den $\frac{1}{250}$ Theil.

Es ist also bewiesen, dass bei der Anwesenheit von viel Antitoxin im Blute auch die Cerebrospinalflüssigkeit antitoxische Eigenschaft besitzt, wenn auch in viel kleinerem Maasse als das Blut.

Es wird ferner in Tafel 9 sehr deutlich zum Ausdruck gebracht, wie wenig Gemeinschaftliches die Lymphe mit der Cerebrospinalflüssigkeit hat, denn der Antitoxingehalt der letzteren steht weit unter dem der ersteren.

Die Beobachtungen über die Vertheilung des Tetanusgiftes nach Injection in den subarachnoidalen Raum gaben nun Veranlassung zu der Frage: Wie entsteht denn der cerebrale Tetanus? Bekanntlich haben Roux und Borrel¹⁾ einen besonderen sogenannten cerebralen Tetanus beschrieben, welcher nach intracerebraler Injection bei Kaninchen und Meerschweinchen auftritt und durch heftige epileptische Krämpfe, motorische Störungen u. s. w. charakterisirt wird. Da nun das intracerebral eingespritzte Gift in den subarachnoidalen Raum kommt, so fragt es sich: Was für eine Art Tetanus sehen wir, wenn wir das Gift statt durch den Schädel per Lumbalpunktion in diesen Raum bringen?

Versuch IX.

Injection von Tetanusgift mittelst Lumbalpunktion.

Protokoll 9.

Hund Nr. 24. 6900 g	25. Juni 1900, 9 ¹ / ₂ Uhr Morgens. 1 ccm. Tet.-G. Nr. 5, 14. V. 1900. Mittelst Lumbalpunktion eingespritzt ca. 850 + Ms. pro 1 g. Sectionsbbericht: Einstichstelle im Rückenmark deutlich vernehmbar.	26. Juni 1900. Morgens ○ Abends ○ 27. Juni Morgens die Hinterbeine etwas steif. Mittags alle 4 Beine steif, Kopf zurück gezogen. Die leiseste Berührung ruft schwere Streck- krämpfe hervor.
------------------------	---	---

Protokoll 10.

Meerschweinchen Nr. 954. 450 g	25. Juni 1900, 9 Uhr Morgens. 0.2 Tet.-G. Nr. 5, 14. V. 1900. Mittelst Lumbalpunktion eingespritzt ca. 2666 + Ms. pro 1 g. Section: Einstichstelle im Rückenmark deutlich wahrnehmbar.	Bis 5 Uhr Abends keine Krämpfe noch Starre, später ent- wickelte sich eine allgemeine Starre. Um 8 Uhr Abends war das Thier ganz steif und um 10 Uhr todt.
-----------------------------------	---	--

1) Roux et Borrel, Annales Pasteur 1898, Nr. 4.

Protokoll 11.

Kaninchen Nr. 157. 1070 g	25. Juni 1900, 10 Uhr Morgens. 0.2 Tet.-G. Nr. 5, 14. V. 1900. Mittelst Lumbalpunktion eingespritzt = ca. 1100 + Ms. pro 1 g. Section: Einstichstelle im Rücken- mark deutlich wahrnehmbar.	Bis Abends 6 Uhr keine Krämpfe; am nächsten Morgen mit allgemeinem Tetanus gefunden. Abends todt.
------------------------------	--	--

Es ergibt sich hieraus die auffallende Thatsache, dass die Injection von Tetanusgift in den subarachnoidalen Raum mittelst Lumbalpunktion nicht cerebralen, sondern gewöhnlichen Tetanus mit Starrkrampf und ohne epileptische Erscheinungen hervorruft.

Eine Erklärung für diese Beobachtung suchend, änderte ich die Versuchsanordnung insofern, dass ich gleich vor oder gleich nach der Injection des Giftes 0,2 ccm. einer 0,85^o igeu Kochsalzlösung intracerebral einspritzte.

Protokoll 12.

Kaninchen Nr. 4. 1200 g	13. Juli 1900, 9 $\frac{1}{2}$ Uhr Morgens. 0.4 ccm. Tet.-G. Nr. 5, 6. VII. 1900. Mittelst Lumbalpunktion eingespritzt = ca. 2000 + Ms. pro 1 g Gleich darauf 0.2 ccm. Kochsalz- lösung intracerebral. Section: Die Einstichstelle im Ge- hirn und im Rückenmark deutlich wahrnehmbar.	Gegen 2 Uhr aus- gesprochene heftige epileptische Krämpfe, welche sich zunächst in den Nackenmuskeln zeigten. Die Krämpfe wurden allmählich heftiger, so dass das Thier oft umgeworfen wurde. Gegen 6 Uhr Abends im Krampfe todt.
----------------------------	--	--

In diesem Versuch wurde also die Gehirnssubstanz durch den Einstich und die Injection von Kochsalzlösung verletzt und nun sah ich nach Giftinjection mittelst Lumbalpunktion charakteristischen cerebralen Tetanus auftreten.

Zuletzt wollte ich ermitteln, welches die Folgen einer Verletzung des Gehirns bei intravenöser Injection des Giftes sein würden.

Protokoll 13.

Kaninchen Nr. 5. 680 g	19. Juli 1900, 9 Uhr Morgens. 1 cem. Tet.-G. Nr. 5, 6. VII. 1900. intravenös. ca. 8900 + Ms. pro 1 g. 5 Minuten später 0,2 cem. 0,85%iger Kochsalzlösung intracerebral.	Bis Abends 7 Uhr keine Krämpfe. 20. Juli Allgemeiner Tetanus. Abends tot.
---------------------------	---	---

Protokoll 14.

Meerschwein- chen Nr. 992 465 g	9. Juli 1900, 9 Uhr Morgens. 1 cem. Tet.-G. Nr. 5, 6. VII. 1900, intravenös = ca. 12000 + Ms. pro 1 g. 5 Minuten später 0,2 cem. 0,85%iger Kochsalzlösung intracerebral.	8 ¹ / ₂ Uhr Abends † an allgemeinem Tetanus, ohne Krämpfe gehabt zu haben.
---------------------------------------	--	--

Es scheint hiernach nicht möglich zu sein, cerebralen Tetanus durch intravenöse Giftinjection hervorzurufen, auch dann nicht, wenn man kolossale Giftmengen gibt und das Gehirn mittelst Nadelstich verletzt.

Nach diesen Ergebnissen dürfen wir wohl den Schluss ziehen: Zur Entstehung des Symptomencomplexes, welchen Roux und Borrel cerebralen Tetanus nannten, sind eine Verletzung des Gehirns und die direkte Application des Giftes erforderlich.

In Bezug auf das Vorhergehende wird es auch von Interesse sein, einen anderen Punkt in Erwägung zu ziehen. Wenn man nämlich grössere Giftdosen intracerebral injicirt, so wird die Incubationszeit des cerebralen Tetanus beträchtlich gekürzt. So habe ich bei Meerschweinchen nach intracerebraler Injection von 0,2 cem. einer 1%igen wässerigen Tetanusgiftlösung die Symptome innerhalb 40 Minuten auftreten, den Tod schon in 4—5 Stunden erfolgen sehen. Bei Meerschweinchen Nr. 813 (Protokoll 1) fingen die Krämpfe eine knappe Stunde nach der Injection an. Bei Kaninchen Nr. 1 und Nr. 3 (Protokolle 4 und 6) war die Incubationszeit nach Minuten zu berechnen: bei Kaninchen Nr. 2 (Protokoll 5) dagegen, nach Einspritzung einer dünneren Lösung, dauerte

es ungefähr 30 Stunden, ehe die Krankheit einsetzte. Andererseits lässt sich eine solche Abkürzung der Incubationszeit nach intravenöser oder subcutaner Injection nicht erreichen, sogar nicht nach Injection mittelst Lumbalpunktion, wenn nicht das Gehirn verletzt wird. Ich habe kolossale Giftdosen angewendet, z. B. bei Meerschweinchen Nr. 992 (Protokoll 14) etwa das 36 000fache Multiplum der tödlichen Minimaldosis, ohne eine Incubationszeit von weniger als 6—8 Stunden erzielen zu können. Kurz gesagt, je unmittelbarer und concentrirter man das Gift an die Nervzellen bringt, desto kürzer wird die Incubationszeit.

In letzter Zeit hat man die Behandlung von Tetanus durch subdurale (Lumbalpunktion) Einführung des Antitoxins befürwortet.¹⁾ Die Resultate, soweit sie mir bekannt sind, können nicht als überwiegend günstig bezeichnet werden und ich glaube, dass bei weiterer Besprechung dieser Frage zwei Thatsachen nicht ausser Acht gelassen werden sollten, nämlich:

1. In der Cerebrospinalflüssigkeit ist kein oder fast kein Gift zu finden:

2. das subdural eingeführte Antitoxin geht schnell und fast vollständig aus dem subarachnoidalen Raum in die Blutbahn über.

Meine Versuche sind zwar nur an Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden gemacht und demnach nicht ohne Weiteres zu Schlüssen für die Behandlung von Menschen brauchbar, sie können aber als Wegweiser für weitere Untersuchungen dienen.

Die Ergebnisse der ganzen Arbeit lassen sich folgendermaassen kurz zusammenfassen:

Subarachnoidal eingespritztes Tetanustoxin bzw. Antitoxin fängt bald nach der Injection an in die Blutbahn überzugehen, und zwar folgt fast das ganze injicirte Antitoxin diesem Wege.

¹⁾ Blumenthal und Jacob, Berl. klin. Wochenschr., 1898, Nr. 49. Sicard, Comp. rend. d. l. Société de Biologie, 1898, S. 1058.

Eine Erhöhung der normalen giftneutralisirenden bezw. giftbindenden Kraft der Substanz des Centralnervensystems lässt sich nach subarachnoidaler Injection von Antitoxin *in vitro* nicht nachweisen; nach Giftinjection dagegen zeigt sich die Nervsubstanz giftiger, als mit Rücksicht auf das mitgeschlossene Blut zu erwarten wäre.

Die Versuche unterstützen in kräftiger Weise die Annahme, dass das Tetanustoxin im Centralnervensystem gebunden wird, sie deuten ferner darauf hin, dass sich diese Bindung etwas allmählich vollzieht.

Nach subarachnoidaler Injection gelingt es nicht, das ganze Gift wieder aufzufinden: ein Theil ist in der Cerebrospinalflüssigkeit, ein anderer Theil ist in das Blut und in die Lymphe übergegangen und ein Theil lässt sich im Centralnervensystem nachweisen, aber eine beträchtliche Menge ist verloren gegangen. Die Ergebnisse der Versuche stellen die Vermuthung nahe, dass dieses merkwürdige Verschwinden, welches auch nach intravenöser Injection beobachtet worden ist, wenigstens zum Theil auf ein Festmachen des Giftes von Seiten des Centralnervensystems zurückzuführen ist.

Nach intravenöser bezw. subcutaner Injection tritt kein oder beinahe kein Gift in der Cerebrospinalflüssigkeit auf (Hund), auch dann nicht, wenn die Giftmenge ein grösseres Multiplum der tödtlichen Minimaldosis war.

Wenn das Blut einen sehr hohen Antitoxinwerth hat, so wirkt auch die Cerebrospinalflüssigkeit antitoxisch, aber in viel kleinerem Maasse als das Blut.

Vom physiologischen Standpunkt aus ist es interessant, dass das Tetanusgift wie das Tetanusantitoxin nur in sehr kleinem Maasse aus der Blutbahn in die Cerebrospinalflüssigkeit übertritt, obschon beide schnell und in bedeutender Menge aus dem Blute in die Lymphe übergehen. In umgekehrter Richtung, aus dem subarachnoidalen Raum in das Blut bezw. in die Lymphe, ist der Strom ein lebhafter für beide Stoffe.