

DER TETANUS.

VON

GEH. MED.-R. PROF. DR. E. VON LEYDEN

IN BERLIN

UND

DOC. DR. FERDINAND BLUMENTHAL

IN BERLIN.



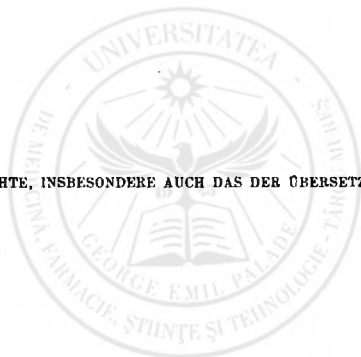
WIEN, 1900.

ALFRED HÖLDER

K. U. K. HOF- UND UNIVERSITÄTS-BUCHHÄNDLER

I, ROTHENTHURMSTRASSE 15

ALLE RECHTE, INSBESONDERE AUCH DAS DER ÜBERSETZUNG, VORBEHALTEN.



Inhalt.

	Seite
I. Definition und Aetiologie des Tetanus	1
1. Der Tetanusbacillus	2
2. Stoffwechselproducte des Tetanusbacillus	4
3. Verbreitung des Tetanusbacillus in der Natur	6
II. Pathologie des Tetanusgiftes	7
1. Herstellung des Tetanusgiftes zu Experimenten	7
2. Zerfallsproducte des Tetanusgiftes (Toxoide Ehrlich's)	8
3. Verhalten der einzelnen Thierarten gegen das Tetanusgift	9
4. Vorkommen des Tetanusgiftes im Thierkörper	9
5. Incubationsdauer oder Latenzstadium des Tetanusgiftes	12
6. Pathologie der Tetanuscontractur	15
7. Theorien der Wirkungen des Giftes auf die motorische Ganglienzelle	21
A) Anatomisch-histologische Veränderungen	21
B) Ehrlich'sche Theorie	23
8. Disposition und natürliche Immunität	29
III. Das Krankheitsbild des Tetanus beim Menschen	32
1. Tetanus traumaticus	32
2. Tetanus neonatorum	33
3. Tetanus puerperalis	38
4. Tetanus facialis (Rose)	39
5. Mischinfection beim Tetanus	40
IV. Die Behandlung des Tetanus	42
1. Entdeckung und Gewinnung des Antitoxins	43
2. Entstehung des Antitoxins	45
3. Fabrication des Antitoxins (Heilserumpräparate)	46
4. Wirkung des Antitoxins auf das Toxin im Reagensglase und im Thierkörper. Krankengeschichten	50
5. Die Behandlung der tetanischen Krampfanfälle	62
6. Die Ernährung des Tetanuskranken	63

I. Definition und Aetiologie des Tetanus.

Unter Tetanus versteht man einen mit Starrwerden der Musculatur einhergehenden tonischen Krampf. Es handelt sich dabei nicht bloss um eine erhöhte Reflexerregbarkeit, sondern um eine andauernde, gleichmässige Zwangsverkürzung der Muskeln, welche Rose¹ als Starre bezeichnet. Der Tetanus war schon den Alten bekannt, wie aus Berichten von Hippokrates und Archäus hervorgeht. So sagt Hippokrates, dass derjenige, welcher den vierten Tag der Krankheit überlebt, als gerettet angesehen werden könne. Im vorigen Jahrhundert wurde der Tetanus, wie aus der Beschreibung von Anton de Haen in seiner „Ratio medendi“ ersichtlich, mit Mandelabscessen, Kiefererkrankungen etc. verwechselt. Romberg behandelte ihn neben der Hysterie und Hydrophobie als Reflexneurose und rechnete ihn zu den Krämpfen, welche vom Rückenmarke ausgehen. Diese älteren Anschauungen, welche wir in Rose's vortrefflichem Werke über den Starrkrampf des Menschen verzeichnet finden, zeigen, dass man über das Wesen des Starrkrampfes sehr verschiedene Vorstellungen hatte. Im Wesentlichen galt der Trismus, die Kieferstarre als das Hauptcharacteristicum des Tetanus, und in der That dürfte ohne den Trismus kaum die Diagnose des Tetanus beim Menschen gestellt werden. Es giebt Fälle, in denen man zu Beginn der Krankheit nichts weiter beim Kranken bemerkt als eine Schwierigkeit, den Mund zu öffnen. Der Kranke klagt über Ziehen in der Kaumusculatur, er fühlt sich sonst völlig wohl und hat keine Ahnung von dem entsetzlichen Schicksal, das ihm bevorsteht. Der Arzt schreckt noch davor zurück, die Diagnose zu stellen, er hofft, dass ein Rheumatismus in der Kaumusculatur oder in den Kiefergelenken vorliegt, der ja ähnliche Symptome machen kann. Aber schon nach einigen Stunden zeigt sich ein angstvoll verzerrtes Lächeln der Gesichtszüge (*Risus sardonicus*), das Gesicht bietet die *Facies tetanica* dar. Jetzt werden die Muskelgruppen der Extremitäten befallen. Rigidität zeigt sich bei der passiven Bewegung. Jede Berührung

¹ Rose, Der Starrkrampf beim Menschen Stuttgart, Ferdinand Encke, 1897.
v. Leyden u. Blumenthal. Der Tetanus.

des Kranken, ein lautes Auftreten im Krankenzimmer, ein lautgesprochenes Wort rufen sofort krampfartige Contracturen hervor, bei denen der Kranke aufstöhnt und schmerzhaft lächelnd das Gesicht verzieht. Der Kopf ist ins Kissen gebohrt (Opisthotonus); die Wirbelsäule ist lordotisch verbogen (Emprosthotonus), die Bauchmuskulatur wird bretthart, und steif wie ein Stock liegt der Kranke da.

Entwickeln sich die Symptome sehr schnell, d. h. im Verlaufe eines Tages, so sprechen wir von einem Tetanus vehemens; kommen die Symptome erst langsam, im Verlauf mehrerer Tage zum Ausbruche, so sprechen wir von einem Tetanus lentus.

Früher theilte man den Tetanus ein in einen Tetanus rheumaticus, einen Tetanus traumaticus, einen Tetanus puerperalis und einen Tetanus neonatorum. Der Tetanus rheumaticus wurde als Erkältung aufgefasst, während man für die übrigen Formen allmählig einen parasitären Ursprung annahm.

Die Ansicht, dass der Tetanus eine Infectiouskrankheit sei, ist früher besonders von Roser, Griesinger, Spencer Wells, Bergmann, Strümpel u. A. vertreten worden. Aber die Thierversuche, welche von diesen Autoren angestellt waren, um den infectiösen Charakter der Krankheit zu erhärten, scheiterten zum Theil deshalb, weil die Forscher zu ihren Versuchen Hunde benutzten, welche für den Tetanus nur sehr wenig empfänglich sind. Erst 1884 gelang es Carle und Rattone¹, Tetanus bei Kaninchen hervorzurufen, indem sie dieselben mit der Flüssigkeit einer Pustel eines Tetanischen impften. Hierdurch schien der Beweis erbracht, dass der Tetanus übertragbar sei.

1. Der Tetanusbacillus.

Den Erreger des Tetanus zu finden war Nicolaier² vorbehalten, welcher im Jahre 1884 in der Gartenerde einen Bacillus fand, der an dem einen Ende eine Art Knopf trug. Dieser Knopf ist als Spore aufzufassen. Der Bacillus ist mit einer Stecknadel in seinem Aussehen zu vergleichen. Mit Gartenerde, welche diesen Bacillus enthielt, konnte Nicolaier bei Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen Tetanus hervorrufen, nur bei Hunden nicht. An der Injectionsstelle entwickelte sich häufig ein Eiterherd, und mit diesem Eiter, der die gleichen Bacillen enthielt, konnte er ebenfalls Tetanus bei den Versuchsthiereu erzeugen.

Alle Versuche, welche Nicolaier anstellte, um den knopftragenden Bacillus in Reincultur zu züchten, misslangen.

¹ Carle und Rattone, Studio sull' etiologia de Tetano. Turin 1884.

² Nicolaier, Ueber infectiösen Tetanus. Deutsche med. Wochenschrift 1884, S. 842.

Im folgenden Jahre schon wies Rosenbach¹ dieselben Bacillen in der Wunde von tetanischen Menschen nach, und Nocard² constatirte ihn 1887 in dem Eiter eines tetanuskranken Pferdes. Auch diese Autoren konnten keine Reincultur des fraglichen Bacillus erhalten. Erst Kitasato³ gelang es, denselben zu züchten, und zwar sowohl aus Gartenerde, wie aus den Wunden der Tetanischen. Nachdem Kitasato erkannt hatte, dass der Tetanusbacillus nur in sauerstofffreier Atmosphäre, d. h. anaerob wächst, wandte er folgendes Verfahren an, um ihn rein zu züchten. Er erwärmte die mit dem verdächtigen Materiale (Gartenerde, Eiter etc.) geimpften Nährböden eine Stunde auf 80°. Hierbei gehen alle anderen Keime ausser den Tetanussporen zu Grunde. Dann leitet er in das Nährmaterial Wasserstoffgas ein und lässt die Culturen im Brutschrank sich entwickeln. — Bei der Züchtung in Agar oder Gelatine-röhrchen kann man zweckmässig den Wattebausch mit alkalischer Pyrogalllösung tränken, welche der Luft den Sauerstoff entzieht und sich auf diese Weise anaerobe Culturen herstellen. In den Agarculturen wächst der Tetanusbacillus, indem er stachelige Zacken zu beiden Seiten des Impfstiches bildet. Gelatine verflüssigt er energisch. Auf allen Nährböden verbreitet er einen eigenthümlichen widerlichen Geruch. — Milch bringt er nicht zum Gerinnen.

Kitasato fand nun, dass die gewöhnlichen Laboratoriumsthier, welche mit solchen Bacillen geimpft wurden, Tetanus bekamen. Kitasato hielt den Bacillus für streng anaerob. Diese Anschauung wurde auch später von fast allen Forschern getheilt, doch Belfanti⁴ und namentlich Carbone und Perrero⁵ behaupteten, dass sich auch aerob wachsende Tetanusbacillen, und zwar in den Bronchien des Tetanischen vorfinden. So konnten sie aus Bronchialschleim solche Bacillen züchten. Auch Rhigi⁶ und Kruse⁷ fanden in Fällen von traumatischem Tetanus stecknadelknopfartige Bacillen, welche aerob wuchsen. Kruse hatte einen solchen Bacillus aus der Wunde eines Tetanischen gezüchtet. Aber da er mit diesem Bacillus keinen Tetanus bei Thieren hervorrufen konnte, so meint er, dass es sich in diesem Falle nicht um den echten Nicolaier'schen Bacillus gehandelt habe, sondern um einen diesem ähnlichen, den er als Bacillus pseudotetanicus bezeichnete. In neuester Zeit haben v. Oettingen

¹ Rosenbach, Archiv für Chirurgie, Bd. 34.

² Nocard, ref. bei Courmont und Doyon, Le Tétanos. Paris, Baillièrre et fils, 1899.

³ Kitasato, Zeitschrift für Hygiene 1889, S. 225.

⁴ Belfanti, Arch. per le scienze mediche, 1892.

⁵ Carbone und Perrero, Centralblatt für Bakteriologie, Bd. 18.

⁶ Rhigi, Riforma 1894, S. 205.

⁷ Kruse und Flüggé, Die Mikroorganismen, Bd. 2, S. 261, 1896.

und Zumpe¹ behauptet, dass der Tetanusbacillus auch aerob virulent bleibt, d. h. dass man auch mit aerob gezüchteten Culturen Tetanus erzeugen kann. Zumpe hatte solche Bacillen aus Organen Tetanischer gewonnen und in gewöhnlicher Bouillon gezüchtet. Dabei entwickelten sich die Tetanusbacillen neben anderen Mikroben. Die Ergebnisse Zumpe's scheinen in vollkommenem Widerspruch zu stehen mit denen von Kitasato und Anderen. Denn abgesehen davon, dass Zumpe's Tetanusbacillen aerob virulent blieben, behauptete er, Tetanusbacillen in den Organen gefunden zu haben, was Nicolaier, Kitasato und Andere ausdrücklich bestritten.

Was das Virulentbleiben des Tetanusbacillus bei aerobem Wachsthum anbelangt, so hat es sich bei Zumpe's Versuchen um Mischculturen gehandelt, und es ist wohl denkbar, dass der Tetanusbacillus in Symbiose mit anderen Bakterien, namentlich solchen, welche den Sauerstoff des Nährmaterials absorbieren, virulent zu bleiben vermag. In Bezug auf die zweite Behauptung Zumpe's fanden alle anderen sorgfältigen Untersucher, mit Ausnahme von Schnitzler und Büdinger², welche in den der Infectionsstelle zunächst gelegenen Lymphdrüsen Tetanusbacillen gefunden haben wollen, dass der Tetanusbacillus nicht aus der Wunde in das Blut oder gar in die Organe auswandert. Ja es ist häufig beobachtet worden, dass zur Zeit, wenn der Tetanus ausbricht, auch in den Wunden, von denen die Infection ausgegangen ist, keine Bacillen mehr nachgewiesen werden können, so schnell scheint der Tetanusbacillus abzusterben. Andererseits sind die Angaben von Montesano und Montessori (Centralblatt für Bakteriologie Bd. 22, S. 663), welche Tetanusbacillen in der Cerebrospinalflüssigkeit bei Dementia paralytica fanden, zu erwähnen.

2. Stoffwechselproducte des Tetanusbacillus.

Nachdem der Tetanusbacillus entdeckt war, entstand die Frage, in welcher Weise er die Krankheit hervorruft?

Wenn es richtig war, dass er bei der Infection an der Infectionsstelle isolirt bleibt, so konnte die Krankheit nur dadurch entstehen, dass der Bacillus ein Gift hervorbringt, das in die Circulation geräth und dadurch die Krankheit erzeugt. Bei dem Studium über die Stoffwechselproducte des Tetanusbacillus fanden Brieger³, Kitasato und Theodor Weyl⁴ u. A., dass der Tetanusbacillus in der Peptonbouillon die Pro-

¹ v. Oettingen und Zumpe, Archiv für klinische Medicin 1899.

² Schnitzler, Centralblatt für Bakteriologie, Bd. 13, S. 677; Büdinger, Wiener klin. Wochenschrift 1893.

³ Brieger, Deutsche med. Wochenschrift 1887, S. 303.

⁴ Kitasato und Th. Weyl, Zeitschrift für Hygiene 1890, Bd. 8.

ducte der gewöhnlichen Fäulniss hervorbringt, nämlich Indol, Skatol, Phenol, Schwefelwasserstoff, Methylmercaptan etc. Ausserdem enthielt die Bouillon ein Gift, mit dem sich dieselben Erscheinungen hervorbringen liessen, wie mit den Bacillen selbst.

Zu dieser Giftbildung bedarf der Bacillus im Gegensatze zu zahlreichen Aeroben, welche auf zuckerhaltigem Nährboden kein Gift bilden, des Zuckers, sei es Trauben- oder Milchzucker. Der Zucker kann auch durch Glycoside ersetzt werden. So hat M. Wassermann¹ in dem Vanillin ein Glycosid gefunden, welches auf gewöhnlichem Nährboden den Tetanusbacillus zur Entwicklung bringt. Wassermann gibt hierzu die Vorschrift. 0.04 % krystallinisches Vanillin den gewöhnlichen Nährböden zuzusetzen, in diesem Nährboden wachse der Bacillus sehr schön.

Brieger war der Erste, welcher Producte des Tetanusbacillus chemisch rein darstellte, mit denen tetanusartige Krämpfe hervorgerufen werden konnten. Brieger gewann aus den Culturen des Tetanusbacillus vier Toxine: 1. eine ölige Substanz, das sehr giftige Tetanin, welches klonisch-tonische Krämpfe mit tödtlichem Ausgange erzeugt; 2. das Tetanotoxin; 3. das Spasмотoxin — diese beiden wirken dem Tetanin ähnlich; 4. eine Base, welche ausser den tetanischen Anfällen noch Speichel- und Thränensecretion bewirkt.

Diese Untersuchungen bedeuteten zwar einen erheblichen Fortschritt in dieser Frage. Trotzdem konnte gezeigt werden, dass keine dieser Substanzen das eigentliche Toxin waren, da sie erst in verhältnissmässig grossen Mengen die Krankheit hervorriefen und ferner die Erscheinungen sofort auftraten, während die durch Filtration bacillenfrei gemachte Tetanuscultur erst nach längerem Latenzstadium die Krankheit erzeugte. Später fanden Roux und Yersin², Tizzoni und Cattani³, Fraenkel und Brieger⁴, dass aus dem bacillenfremen Bouillonfiltrat durch Fällung mit Alkohol oder Ammoniumsulfat ein Eiweissreactionen gebender Niederschlag erhalten werden konnte, welcher in minimalen Spuren Versuchsthiere injicirt, Tetanus hervorrief. Diesen Niederschlag konnten Brieger und Cohn⁵ soweit reinigen, dass er, ohne seine Wirksamkeit einzubüssen, nur noch ganz schwache Eiweissreactionen gab. Bei erneuter Untersuchung stellte dann Brieger zusammen mit Boer⁶ fest, dass Tetanus-

¹ M. Wassermann, Zur Kenntniss der Vanillespeisevergiftungen. Zeitschrift für diätetische und physikalische Therapie 1899, Bd. 3, H. 3.

² Roux und Yersin, Annales de l'institut Pasteur 1888 und 1889.

³ Tizzoni und Cattani, Centralblatt für Bakteriologie 1890, Bd. 8, S. 69.

⁴ Brieger und Fraenkel, Berliner klin. Wochenschrift 1890, S. 717.

⁵ Brieger und Cohn, Zeitschrift für Hygiene, Bd. 15.

⁶ Brieger und Boer, Zeitschrift für Hygiene, Bd. 21, S. 259, und Deutsche med. Wochenschrift, 3. December 1896.

und Diphtheriegift mit Zinksulfat und Zinkchlorid namentlich, aber auch mit anderen Metallsalzen Verbindungen geben, welche nach keiner Richtung mehr Eiweissreactionen zeigten, aber durch ihre Wirkung im Thierkörper vollkommen als Tetanus-, beziehungsweise Diphtheriegift charakterisirt waren.

Eine Zeitlang war es nicht klar, in welcher Weise der Tetanusbacillus sein Gift bildet, ob aus den Eiweisskörpern des Nährmaterials durch Abbau derselben, oder aber ob es sich um eine Synthese aus dem Nährmaterial handelte, oder drittens um ein specielles Secretionsproduct des Bacillus selbst. Dass das Gift nicht aus dem Eiweiss des Nährsubstrats abgespalten wird, hat Buchner dargethan, der auf Asparagin als Nährboden Tetanusgift erhielt, also in einem Nährboden, der gar kein Eiweiss enthielt. Vermuthlich handelt es sich bei der Giftbildung um ein specifisches Secretionsproduct des Tetanusbacillus, da man aus den Leibern verschiedener Bakterien z. B. aus Tuberkelbacillen durch Auspressen hat das specifische Gift darstellen können (M. Hahn).

3. Verbreitung des Tetanusbacillus in der Natur.

Die Gelegenheit sich mit Tetanusbacillen zu inficiren, ist eine sehr grosse. Er findet sich in der Gartenerde fast aller Länder vor, doch ist er hier tiefer als 30 cm von der Oberfläche nicht mehr nachweisbar. Er ist auch im Strassenstaube gefunden worden und in Holzsplittern von Thüren, Dielen und Möbeln (Chautemesse und Widal¹, Heyse²). Ferner findet er sich gelegentlich vor im Meeresschlamme. Wie Le Dantec³ besonders nachwies, sind die Pfeile der Wilden auf den Neuen Hebriden mit Tetanusbacillen inficirt. Sehr wichtig ist die Thatsache, dass Sanchez, Toledo, Kilian ihn im Kothe von Pferden fanden, und dass er auch gelegentlich im Kothe von Menschen vorkommt. Catterina⁴ will ihn sogar im Blutegel gefunden haben. Trotz dieser weiten Verbreitung der Tetanusbacillen sind Fälle von Infection mit Tetanusbacillen verhältnissmässig selten. Auch hier scheinen hygienische Verhältnisse eine Rolle zu spielen. So ist Tetanus in Berlin sehr selten, in Prag ziemlich häufig. Im letzten spanisch-amerikanischen Kriege hat der Tetanus ziemlich viele Opfer in der spanischen Armee gefordert.

Aus hygienischen und prophylaktischen Gründen ist nun wichtig, weshalb es so selten bei der starken Verbreitung des Tetanusbacillus zu einer Infection mit diesem kommt. Vaillard, Vincent und

¹ Cit. nach Courmont und Doyon, *Le Tétanos*. Paris, Baillière et fils, 1899.

² Heyse, *Deutsche med. Wochenschrift* 1893, Nr. 14.

³ Le Dantec, *Annales de l'institut Pasteur* 1890.

⁴ Catterina, *Centralblatt für Bakteriologie*, Bd. 22, S. 559.

Rouget¹ haben sich besonders mit dieser Frage beschäftigt. Sie fanden, dass die Tetanussporen nur dann sich im Organismus vermehren könnten, wenn zugleich Gift mit ihnen eingeführt wird. So fanden sie bis 2500 Sporen, die sie unter die Haut eines Meerschweinchens gebracht hatten, unwirksam, wenn dieselben von Gift befreit waren. Die Nichtwirksamkeit der Sporen ist so zu erklären, dass die Phagoocyten (Leukocyten) die Sporen vernichten. Kommt zugleich Gift mit den Sporen in den Organismus, so erzeugt das Gift eine negative Chemotaxis gegenüber den Leukocyten, die Leukocyten verschwinden aus dem Blute und die Sporen können auskeimen. Ein solches Auskeimen der Sporen lässt sich auch durch gleichzeitiges Einspritzen von Milchsäure, Kohle und anderen Chemikalien erreichen, die ebenfalls die Leukocyten behindern, an die Sporen zu gehen.

II. Pathologie des Tetanusgiftes.

1. Herstellung des Tetanusgiftes zu Experimenten.

Das von Brieger zuerst aus Culturen rein dargestellte Tetanusgift ist in ungewöhnlich kleinen Mengen wirksam. Wir bedienen uns nun zu unseren Versuchen nicht eines solchen chemisch reinen Giftes, sondern eines Bouillonfiltrates, welches von Tetanusculturen gewonnen ist, die im Vacuum zur Trocknung eingedampft sind. Die Eindampfung muss im Vacuum bei niedriger Temperatur geschehen, weil das Tetanusgift höherer Temperatur gegenüber sehr empfindlich ist. Bei 65° und darüber wird es nach Kitasato schon in wenigen Minuten total zerstört. Auf 55° 1½ Stunden erhitzt, ist es gleichfalls unwirksam (Kitasato). Das trockene Tetanusgift hält sich Jahre lang wirksam, wenn es trocken bei Zimmertemperatur, gegen Licht geschützt, aufbewahrt wird.

Macht man sich eine Lösung dieses Giftes in physiologischer Kochsalzlösung, so verliert dieselbe bereits nach 3—4 Tagen an Wirksamkeit; in einer 10%igen Kochsalzlösung gelöst, hält sich das Gift 8—14 Tage gleich stark. Wer also mit Tetanusgift experimentiren will, der muss, falls er constante Resultate erhalten will, von einem festen Tetanusgifte, dessen Giftstärke er erprobt hat, ausgehen und muss sich von Zeit zu Zeit neue Lösungen von abgewogenen Mengen Gift machen. Um die Giftstärke eines Tetanusgiftes festzustellen, verfährt man in folgender Weise:

Man löst 0.1 gr Tetanusgift in 100 cm³ 10%iger Kochsalzlösung. Man nimmt von dieser Lösung 1 cm³ und verdünnt ihn auf 1 l Wasser.

¹ Vaillard, Vincent, Rouget, Annales de l'Institut Pasteur 1891 und 1892, p. 385 und 1893, Nr. 11.

Jetzt erhalten verschiedene Mäuse je 0.1—1 cm^3 hiervon. Diejenige geringste Menge, welche nöthig war, um eine Maus erkranken zu lassen, ist die krankmachende Dosis. Diejenige geringste Menge, bei der eine Maus stirbt, ist die einfach tödtliche Dosis. Wenn also 0.3 cm^3 der letzten Lösung nothwendig waren, um Krankheitserscheinungen bei einer Maus hervorzurufen, dagegen 0.2 cm^3 keine Erscheinungen hervorriefen, so ist 0.3 cm^3 die einfach krankmachende Dosis, vorausgesetzt, dass die Maus den Tetanus überwindet und gesund wird. Stirbt die Maus aber an Tetanus, so ist 0.3 cm^3 die einfach tödtliche Dosis. Es würde also in dem Falle 0.000.000,3 die einfach tödtliche Dosis für eine Maus sein.

2. Zerfallsproducte des Tetanusgiftes (Toxoide Ehrlich's).

Die Lösungen, welche das Tetanusgift enthalten, sind gegen Sonnenlicht zu schützen, und es sind alle chemische Einflüsse auf das Gift zu vermeiden. Säure macht das Tetanusgift schon in der geringsten Concentration unwirksam, Alkali schwächt es erst in stärkerer Concentration ab, so dass man bis zu einer 1%igen Sodalösung bequem gehen darf. Metallsalze sind verhältnissmässig indifferent. Am besten hält sich flüssiges Gift unter einem Zusatze von Toluol. Vor der Benutzung wird die Giftlösung zweckmässig centrifugirt, damit sie sicher von den Sporen, welche das feste Gift enthält, befreit wird. Beim Centrifugiren werden die Sporen zu Boden geschleudert, und die darüber stehende Flüssigkeit ist sporenfrei. Behring¹ hat gefunden, dass, wenn man Jodtrichlorid auf Tetanusgift einwirken lässt, dasselbe nicht nur stark abgeschwächt wird, sondern auch seine Fähigkeit, sich mit dem Antitoxin zu einer neutralen Verbindung zusammenzuthun, in hohem Masse einbüsst. Ehrlich² wies nach, dass Tetanusgift beim Aufbewahren in Lösungen oder beim Zusatze von Chemikalien, wie Jodtrichlorid, in seine Componenten zerfällt, die sich dadurch von dem ursprünglichen Tetanusgifte unterscheiden, dass sie eine andere Affinität zu dem Antitoxin besitzen. So bildet sich ein Protoxoid mit einer stärkeren Affinität zum Antitoxin, ein Syntoxoid mit der gleichen Affinität und ein Epitoxoid³ mit einer schwächeren Affinität zum Antitoxin als das Tetanusgift. Wir werden nachher sehen, dass diese Entdeckungen Ehrlich's von der allergrössten Wichtigkeit sind für die Erklärung der Schwierigkeiten, welche dem Antitoxin bei seiner Giftneutralisirung im Thierkörper entgegenstehen.

¹ Behring, Deutsche med. Wochenschrift 1898, Nr. 12.

² Ehrlich, Klinisches Jahrbuch 1897 und Deutsche med. Wochenschrift 1898, Nr. 38.

³ Die Epitoxoide sind nach Ehrlich identisch mit den Toxonen, welche Zerfallsproducte der Bakterien selbst sind.

3. Verhalten der einzelnen Thierarten gegen das Tetanusgift.

Die Wirkung, welche das Tetanusgift auf die einzelnen Thierarten ausübt, ist eine sehr verschiedene. Die empfänglichsten Arten sind wohl das Pferd, die Ziege, der Mensch, der Affe und das Meerschweinchen, dann kommen Mäuse, Esel, Maulthiere und Kühe. Wenig empfindlich sind Kaninchen, Hunde, Ratten, Katzen, Tauben und Krähen, und als vollkommen unempfindlich galten lange Zeit die Hühner, bis Courmont und Doyon¹ und F. Klemperer festgestellt hatten, dass unglaublich grossen Dosen von Tetanusgift — 10 cm³ unverdünnter Tetanusbouillon — auch das Huhn erliegt. Bis zum heutigen Tage sind als unempfindlich bekannt die Tritonarten, Schildkröten, Scorpione, Eidechsen². Die Frösche erkranken nur bei Bruttemperatur an Tetanus, bei Zimmertemperatur dagegen nicht (Courmont und Doyon). Auch vom Papagei und den Meervögeln wird angenommen, dass sie unempfindlich für Tetanusgift sind.

4. Vorkommen des Tetanusgiftes im Thierkörper.

Von der Infectionsstelle aus tritt das Tetanusgift in die Circulation über und findet sich nun im Blute vor; aber das Vorkommen des Tetanusgiftes im Blute ist bei den verschiedenen Thierarten ein völlig verschiedenes. Während Pestana³, Knorr⁴ und Blumenthal⁵ die ganze Menge des eingespritzten Giftes im Blute beim Meerschweinchen wiedergefunden haben, verschwindet beim Kaninchen das Tetanusgift bald aus dem Kreislaufe; nach Marie⁶ ist es nach 18 Stunden bereits nicht mehr darin nachweisbar, und Blumenthal fand, dass Tetanusgift selbst bei Anwendung von sehr grossen Dosen niemals beim Ausbruch der tetanischen Erscheinungen mehr im Blute gefunden wird. Blumenthal und Lewandowsky konnten diese Thatsache ferner durch folgenden Versuch erhärten. Sie spritzten einem Kaninchen Tetanusgift ein (10fach tödtliche Dosis). Nach 30 Stunden ganz geringe Skoliose der Wirbelsäule. Nun wurden je eine Carotide dieses Thieres mit je einer Vena jugularis eines zweiten Thieres verbunden und so eine völlige Mischung des Blutes beider Thiere herbei-

¹ Courmont und Doyon, Soc. de biologie, 21. octobre 1893. — F. Klemperer, Schmiedeberg's Archiv 1893.

² Metchnikoff, Annales de l'Institut Pasteur 1897.

³ Camara-Pestana, Bulletin médicale 1891.

⁴ Knorr, Ueber die Grenzen der Heilungsmöglichkeit des Tetanus durch Tetanusheilserum. Marburg, C. L. Pfeil, 1895, Habilitationsschrift.

⁵ Blumenthal, Deutsche med. Wochenschrift 1898, Nr. 12.

⁶ Marie, l. c.

geführt. Der Tetanus des ersten Thieres schritt unaufhaltsam weiter, das zweite Thier blieb gesund. Es war also nicht einmal eine krankmachende Dosis mehr in der Circulation beim Beginn der allerersten Symptome vorhanden. Bei Mäusen waren 2 cm^3 Blut ohne Wirkung. Beim Meerschweinchen findet man das Gift in den Organen je nach ihrem Gehalt an Blut. Beim Kaninchen ist es von Immerwahr¹ im Gehirn, in der Leber, Niere und in der Milz gefunden worden. Bruschetti² fand es im Blute, in der Leber, der Milz und den Nieren des tetanischen Menschen. Im Rückenmarke ist das Tetanusgift gefunden worden von Shakespeare³ (Maulesel und Pferde), Verrhoogen und Baert⁴, Bruschetti und C. Brunner⁵, Blumenthal (Mensch) und Asakawa⁶ (Huhn). C. Brunner konnte mit dem Nervus facialis eines Menschen, der Kopftetanus hatte, bei Thieren Tetanus hervorrufen. Dagegen versuchten Nocard, Kitasato, Sormani, Fermi⁷ u. A. vergebens, mit der Nervensubstanz tetanischer Menschen und Thiere Tetanus zu übertragen, und Ransom⁸ hat neuerdings bei Thieren in allen Organen Tetanusgift wiedergefunden, nur nicht im Gehirn und Rückenmark. Beim Menschen also fanden es Bruschetti, Brunner und Blumenthal im Rückenmarke, aber nicht constant. Beim tetanischen Menschen wird das Tetanusgift häufig im Blute vermisst; in der Cerebrospinalflüssigkeit tetanischer Menschen fand es Stintzing⁹ in einem Falle, in einem zweiten dagegen nicht. Blumenthal¹⁰ vermisste es ebenfalls dort in einem Falle von puerperalem Tetanus und bei Ziegen.

Es kann nach obengenannten Untersuchungen keinem Zweifel unterliegen, dass das Tetanusgift auch im Rückenmarke vorkommt, wenn es nur in genügender Menge im Organismus vorhanden ist. So fand es Blumenthal, wenn er die 200fache tödtliche Giftdosis einspritzte, im Rückenmarke des Meerschweinchens wieder, bei geringen Dosen dagegen nicht. Vom Verdauungscanal aus ist das Tetanusgift bisher nicht wirksam gefunden worden. Das per os einverleibte Tetanusgift geht nach Ransom¹¹, Charrin u. A. unverändert durch den Darmcanal hindurch

¹ Immerwahr, Deutsche med. Wochenschrift 1891, Nr. 30.

² Bruschetti, Riforma medica 1892.

³ Shakespeare, Baumgarten's Jahresbericht, 3. Bd.

⁴ Verrhoogen und Baert, Baumgarten's Jahresbericht, 6. Bd., S. 198.

⁵ C. Brunner, Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. 9, 10 und 12.

⁶ Fermi und Celli, Riforma medica 1892.

⁷ Asakawa, Centralblatt für Bakteriologie 1898.

⁸ Ransom, citirt bei Behring, Deutsche med. Wochenschrift 1898, Nr. 5.

⁹ Stintzing, Mittheilung aus dem Grenzgebiete der Medicin und Chirurgie 1898.

¹⁰ Blumenthal und Jacob, Berliner klin. Wochenschrift 1898, Nr. 49.

¹¹ Ransom, Deutsche med. Wochenschrift 1898, Nr. 8.

und kann nicht vom Darmtractus aus Tetanus erzeugen. Sehr strittig ist die Frage, ob das Tetanusgift auch im Urin vorkommt. Bruschet-tini¹ hat mit dem Urin eines Menschen, der sogar mit Serum behandelt war, Tetanus erzeugen können. Kartulis², Camara-Pestana, C. Brunner, Blumenthal, Jacob, Knorr, Marie, Courmont und Doyon u. A. haben beim natürlichen Tetanus niemals Gift im Urin auftreten sehen, namentlich nicht beim Tetanus des Menschen. Charrin behauptet, dass er bei der künstlichen Erzeugung von Tetanus bei Kaninchen manchmal Gift im Urin nachweisen konnte. Kartulis behauptete, dass beim experimentellen Tetanus nur dann Gift im Urin auftritt, wenn man sehr grosse Dosen Tetanusgift (20 cm³ Bouillonfiltrat) anwendet. Dagegen leugnet neuerdings Goldberg³ das Auftreten von Tetanusgift im Harn von Kaninchen auch nach sehr grossen Dosen (40 cm³). Wenn wir also auch das gelegentliche Vorkommen von Tetanusgift im Urin beim experimentellen Tetanus nicht ableugnen wollen, so ist es doch sowohl für die Theorie des Tetanus, als auch für die Diagnose von der höchsten Bedeutung, dass man beim Thiere in der Regel und beim Menschen so gut wie niemals Gift im Urin nachweisen kann. Man lasse sich ja nicht täuschen durch klonisch-tonische Krämpfe, welche man gelegentlich mit Urin von Menschen, namentlich aber von Pflanzenfressern hervorrufen kann. Diese sind durch den Salzgehalt des Urins bedingt.

Beim Thiere sind die Mengen des Giftes, die im Thierkörper vorkommen, natürlich abhängig von der injicirten Giftmenge. Beim Menschen ist dieselbe im Blute nur gering. Sehr viele negative Resultate, welche bei Versuchen, mit Blut tetanischer Menschen Tetanus hervorzurufen, erhalten wurden, sind, wie Stern⁴ zutreffend bemerkt, dadurch verursacht worden, dass zu geringe Mengen Blutserum verwandt wurden. Nur äusserst selten ist mit weniger als 2 cm³ Serum Tetanus bei Mäusen erzeugt worden (Nissen). Wir haben Fälle gesehen, in denen 2 cm³ Blutserum, Mäusen subcutan einverleibt, unwirksam waren und erst 2·5 cm³ nach 6tägigem Latenzstadium Tetanus machten. Natürlich wird man bei so grossen Dosen nur dann auf die Erscheinungen bei Mäusen etwas geben können, wenn die Erscheinungen typische sind. — In der Milch tetanischer Ziegen konnte gleichfalls Tetanusgift nachgewiesen werden. In der Galle von Versuchsthieren fand es Vincenzi.

¹ Bruschet-tini, Deutsche med. Wochenschrift 1892, Nr. 16.

² Kartulis, Inauguraldissertation, Berlin 1893.

³ Goldberg, Centralblatt für Bakteriologie, Bd. 26, S. 547.

⁴ Stern, Deutsche med. Wochenschrift 1892.

5. Incubationsdauer oder Latenzstadium des Tetanusgiftes.

Bei den Arbeiten mit Tetanusgift ist es auffallend, dass die tetanischen Erscheinungen nicht sofort auftreten, sondern erst je nach der Grösse der Dosis, der Art des Versuchsthieres und der Applicationsstelle des Giftes nach mehreren Stunden oder Tagen. Es liegt also zwischen der Injection des Giftes und dem Auftreten der Contracturen und Ueberempfindlichkeit eine Zeitdauer völligen Gesundseins der Thiere, die wir als Incubationsdauer oder Latenzstadium bezeichnen. Courmont und Doyon¹ haben die Bedeutung des Latenzstadiums zuerst gewürdigt und darüber genauere Untersuchungen angestellt. So haben sie festgestellt, dass beim Meerschweinchen selbst bei den grössten Dosen Gift die Erscheinungen erst nach 12 Stunden auftraten, bei Mäusen nach 6 bis 8 Stunden. Bei einer mittleren Dosis Gift beträgt das Latenzstadium bei Mäusen 2—3 Tage, bei Meerschweinchen 2 Tage, bei Kaninchen 48—96 Stunden, bei Hunden 36—48 Stunden, beim Esel 4 Tage, bei Hühnern 4—9 Tage (reagiren überhaupt nur nach sehr grossen Dosen), beim Pferd 5 Tage. Beim Menschen variiert das Latenzstadium zwischen 1 Tag und 60 Tagen. In einem Falle von Selbstinfection betrug es 4 Tage. Diese Zahlen gelten für die subcutane Einverleibung des Giftes, bei der intravenösen oder intraperitonealen sind dieselben ungefähr die gleichen. Bei der cerebralen Einführung des Giftes betrug nach Roux und Borell das Latenzstadium bei Kaninchen nur 8—12 Stunden, bei Meerschweinchen ist es etwas länger als bei subcutaner Einverleibung des Giftes. Bei der subduralen Einführung des Tetanusgiftes war bei Ziegen das Latenzstadium statt 3—4 Tage nur 12—16 Stunden (Blumenthal und Jacob)². Eine Erklärung für die Ursache des Latenzstadiums zu geben, ist schwierig. Courmont und Doyon nahmen an, dass das Tetanusgift, wie es die Bacillen in den Culturen bilden, nicht das echte Tetanusgift sei, sondern dass es nur als ein Ferment producirt werde, welches erst im thierischen Organismus das eigentliche Toxin erzeuge (Fermenttheorie). Sie meinen, dass nur diejenigen Thierarten für den Tetanus empfänglich seien, in denen sich dieser fermentative Process vollziehe. Als Beweis hierfür könne gelten, dass ebenfalls wie bei anderen Fermentwirkungen es einer bestimmten Temperatur bedürfe, um den Tetanus hervorzurufen, wie die Körpertemperatur der Warmblüter.

¹ Courmont und Doyon, Comptes rend. de la soc. de biologie, 11 mars 1893 et 14 mai 1898. Revue de médecine 1894 etc.

² Noch nicht publicirt.

So werden Kaltblüter, wie Frösche, bei Zimmertemperatur nicht tetanisch, dagegen bei Bruttemperatur (26°—37°). So sahen sie im Winter vergeblich mit Tetanusgift behandelte Frösche plötzlich im Sommer tetanisch werden. Ferner gelang es ihnen, aus den Muskeln von Hunden, die sie mit grossen Dosen Tetanusgift nach dem üblichen Latenzstadium tetanisch gemacht hatten, eine Substanz zu extrahiren, die augenblicklich bei Fröschen tetanusartige Krämpfe hervorrief, und die sie deshalb für das durch Fermentwirkung hervorgebrachte Tetanusgift hielten¹.

Courmont und Doyon fanden ferner, dass, wenn sie einem Hunde von 15 kg intravenös hintereinander innerhalb von 3 Stunden 380 cm³ eines Bouillonfiltrates oder die hundertmal tetanischmachende Dosis beibrachten, sie sofort nichts sahen; erst nach 20 Stunden begannen die Contracturen und die Dyspnoe; kurz und gut, ob sie mehr oder weniger Bouillonfiltrat einspritzten, auf die Incubationsdauer hatte es keinen Einfluss. Transfundirten sie aber Blut eines solchen tetanischen Hundes einem anderen Hunde, so zeigte sich sofort Ueberempfindlichkeit, intermittirende Starrheit der Glieder bei der geringsten Reizung, schleppender Gang und Muskelkrämpfe. Courmont und Doyon glauben daher, dass diese ohne Latenzstadium wirkenden Gifte das eigentliche Tetanusgift seien, das durch die Wirkung des von den Bakterien erzeugten Ferments sich im Organismus gebildet hat. Bei der Wiederholung ihrer Versuche stellte sich heraus, dass dieselben nicht constant gelangen. Conrad Brunner², Uschinsky³, Marie⁴, G. Brunner⁵ und Asakawa⁶ prüften die Ergebnisse von Courmont und Doyon nach, allerdings mit negativem Resultate. Dagegen stellten Buschke und Oergel⁷ ein Toxalbumin dar durch Fällung mit Ammoniumsulfat, und zwar aus der Leber, dem Rückenmarke und dem Gehirne einer Tetanischen. Dieses Toxalbumin erzeugte strychninartigen Tetanus bei Mäusen, so dass dieselben binnen 15 Minuten zu Grunde gingen; dagegen zeigte sich bei Kaninchen dasselbe unwirksam. G. Brunner machte gegen diese Versuche den Einwand, dass es sich um Salzwirkungen handeln könnte, da anorganische Salze ähnliche Wirkungen hervorrufen können. Brunner übersieht aber, dass die Autoren ausdrücklich angeben, dass ihre Extracte nach 6 Tagen so sehr an Wirksamkeit verloren hatten, dass dieselben nunmehr erst nach 20 Stunden Mäuse an Tetanus zu Grunde gehen

¹ Courmont und Doyon. *Revue de médecine*, 10 janvier 1894.

² C. Brunner, *Berliner klin. Wochenschrift* 1894, S. 100.

³ Uschinsky, *Centralblatt für Bakteriologie* 1893.

⁴ Marie, *Annales de l'Institut Pasteur*, 25 juillet 1897.

⁵ G. Brunner, *Archiv des sciences biologiques*, t. VI, Nr. 2.

⁶ Asakawa, *Centralblatt für Bakteriologie* 1898, Bd. 24.

⁷ Buschke und Oergel, *Deutsche med. Wochenschrift* 1893.

liessen; es ist also Salzwirkung ausgeschlossen, da Salze unverändert ihre Giftigkeit behalten, während es gerade für die Bakteriengifte charakteristisch ist, dass sie so schnell ihre Giftigkeit verlieren. Auch Nissen¹ berichtet, dass die mit Blutserum einer Tetanischen injicirten Mäuse bei einer Dosis von 0.5 cm^3 schon nach 3 Stunden an Tetanus zu Grunde gingen. Ferner konnte F. Blumenthal² aus der Leber eines Tetanischen einen Auszug machen, welcher sofort bei Mäusen in einer Dosis von 0.35 cm^3 strychninartigen Tetanus hervorrief und dieselben in 17 Minuten tödtete. Tauber³, welcher nach der Blumenthal'schen Methode arbeitete, konnte ebenfalls aus der Leber, dem Gehirne und dem Rückenmarke Auszüge erhalten, die strychninartig wirkten. In ähnlicher Weise beobachtete Kraus⁴, dass Mäuse, welche mit $\frac{1}{2}$ cm^3 Blutserum einer Tetanischen behandelt waren, binnen einer Stunde an Lähmung erkrankten und nach 12 Stunden zu Grunde gingen. Das Blutserum stammte von einer an puerperalem Tetanus leidenden Patientin, bei der die Tetanusbacillen im Uterus nachgewiesen wurden; die Kranke zeigte aber an Stelle der reflectorischen Erregbarkeit Lähmungen. Diese Befunde beweisen, dass in den Organen der Tetanischen noch anders wirkende Gifte vorhanden sind, als das Tetanusgift, wie es in der Bouillon von den Bacillen secernirt wird: 1. ein strychninartiges, ohne Latenzstadium wirkendes Gift, 2. ein Lähmungen verursachendes Gift. Es entsteht nun die Frage, ob diese Gifte etwas mit dem eigentlichen Tetanusgift zu thun haben; sind es Modificationen desselben, oder ist das strychninartige, ohne Latenzstadium wirkende Gift das im Organismus durch das Ferment Courmont und Doyon's hervorgebrachte eigentliche Tetanusgift? Blumenthal glaubt, dass es sich nicht um eine Fermentwirkung handelt, sondern dass das strychninartig wirkende Tetanusgift eine Verbindung zwischen Zellsubstanz und Gift ist. Tauber ist derselben Ansicht. Courmont und Doyon⁵ meinen neuerdings, dass sie bei der Inconstanz, mit der das ohne Latenzstadium wirkende Gift gefunden sei, ihre Ansicht, dass dieses das eigentliche Tetanusgift sei, nicht mehr aufrecht erhalten können, und verzichten vorläufig auf jede Erklärung für das gelegentliche Auftreten desselben. Ein Zusammenhang zwischen den Lähmungen und dem Tetanusgift, welchen Kraus behauptete, kann bisher nicht erklärt werden. Es handelt sich dabei wohl um eine Mischintoxication, wobei Gifte producirt werden, die Lähmungen verursachen.

¹ Nissen, Deutsche med. Wochenschrift 1891, Nr. 21.

² F. Blumenthal, Zeitschrift für klin. Medicin 1897, Bd. 32, Heft 3 und 4.

³ Tauber, Wiener klin. Wochenschrift 1898.

⁴ Kraus, Zeitschrift für klin. Medicin 1899, 37. Bd.

⁵ Courmont und Doyou, Le Tétanos. Paris, J. B. Baillièrre et fils, 1899.

6. Pathologie der Tetanuscontractur.

Bei der Betrachtung der Pathologie der Tetanuscontractur haben wir zunächst noch einen Blick zu werfen auf den Verlauf des Tetanus. Der Verlauf des Tetanus stimmt bei Mensch und Thier nicht ganz überein. Es war erwähnt worden, dass beim Menschen das Initialsymptom des Tetanus gewöhnlich der Trismus, der Tetanus der Kaumusculatur ist. Beim Thier, das wir, sei es mit Gift, sei es mit Bacillen inficiren, beginnt ganz regelmässig die Contractur in den Muskelgruppen, in deren Nähe die Injection stattgefunden hatte. Nur das Pferd scheint gewöhnlich auch zuerst mit Trismus zu erkranken. Es sind jedoch auch beim Menschen eine Reihe von Beobachtungen gemacht worden, nach welchen auch hier der Tetanus in der Gegend der Infectionsstelle seinen Anfang genommen hatte. Im Kriege und namentlich nach Amputationen sind Fälle gesehen worden, in denen ganz sicher Zuckungen in den Extremitäten, an denen die Verletzung stattfand, dem Trismus vorangingen. Allerdings waren die localen Erscheinungen so wenig ausgeprägt, dass sie leicht übersehen werden konnten (Klemm); aber Billroth erwähnt Fälle, in denen der Tetanus nur auf eine Extremität, ja auf eine Hand beschränkt blieb. Immerhin scheint ein scharfer Unterschied zwischen Thier und Mensch in keiner Weise zu bestehen, und für die Pathologie der Tetanuscontractur ist gerade die Erklärung der localen Contractur von erheblicher Wichtigkeit.

Beim Thiere¹ verläuft nun der Tetanus so, dass sich zunächst noch einige Zeit (Stunden bis Tage) vor dem Ausbruch der Krämpfe eine gewisse Ueberempfindlichkeit gegen alle sensiblen Reize zu erkennen gibt. Bei leichten Berührungen oder bei Erschütterungen schnellt das Thier erschreckt empor, jedoch so, dass die Bewegung für den Beobachter noch vollkommen den Charakter der Willkürlichkeit behält. Als erstes Symptom zeigt sich dann eine leichte Steifigkeit, wenn die Injection, wie gewöhnlich, in die hintere Extremität gemacht worden war, in dieser. Man bemerkt dann, dass das Bein leicht nachgeschleift wird. Endlich wird das Bein ganz steif, gestreckt nachgezogen. Es besteht vollständige locale Contractur. Die Zehen sind ruderförmig gespreizt. Auf sensible Reize erfolgt eine Verstärkung der Contractur, und klonische Zuckungen können noch fast gar nicht ausgelöst werden. In dieser Zeit besteht auch gewöhnlich schon eine Verbiegung der Wirbelsäule (erstes Stadium). Die Contractur schreitet nun fort gewöhnlich auf die andere hintere Extremität (zweites Stadium) und entwickelt sich dort in derselben Weise wie in der ersten. Dabei wird die allgemeine Erregbarkeit immer grösser. Die

¹ Siehe Gumprecht, Archiv für Physiologie, Bd. 59, 1894.

Krämpfe werden immer allgemeiner; schliesslich kommt es zum Opisthotonus, zur Contractur der vorderen Extremitäten und zu Trismus. Jeder Hauch löst die Stosskrämpfe aus, in denen das Thier sich langsam ausstreckt und vollständig steif wird (drittes Stadium). Auch die Athmung fängt an, besonders auf der Höhe der Krämpfe, gestört zu werden, und so geht dann das Thier zu Grunde¹. Der Todesursachen sind wohl mehrere. Sicher ist, dass Thiere oft allein durch den Athemkrampf getödtet werden. Hinzu kommt aber wohl noch die Vergiftung des ganzen Organismus, besonders auch des Herzens, weniger vielleicht durch das Tetanusgift, als durch diejenigen Stoffe, welche die tetanischen Muskeln in den Kreislauf abgeben, deren Einfluss sich auch in der Temperaturerhöhung der Tetanischen zeigt (Leyden)².

Der tetanischen Contractur der Körpermusculatur entspricht nun natürlich eine Erregung des neuromusculären Apparates. Diese Erregung wird bewirkt durch das Tetanusgift, und es ist daher die nächste Frage, an welcher Stelle des neuromusculären Apparates dasselbe angreift. Mit Rücksicht besonders auf die locale Contractur hat man an einen peripheren Angriffspunkt gedacht. Durchschneidung der peripheren Nerven beseitigt jedoch den Tetanus vollständig (Brunner³, Courmont und Doyon⁴), so dass an eine selbstständige periphere Wirkung nicht gedacht werden kann. Durch den Nachweis, dass Curarisirung die tetanische Contractur aufhebt (Brunner), durch den ferneren Nachweis, dass Durchschneidung der motorischen Nerven allein die gleiche Wirkung hat (Tizzoni und Cattani, Vaillard und Vincent), ist eine Wirkung des Giftes auf den motorischen Apparat ausgeschlossen. Das Gift wirkt weder auf die periphere motorische Nervenfasern, noch auf die motorische Nervenendigung, noch auf die Muskelfaser selbst. Der tetanischen Contractur muss also eine Erregung der motorischen Vorderhornzellen (beziehungsweise der Zellen der motorischen Kerne in der Medulla oblongata) zu Grunde liegen. Die Frage kann nur sein, ob diese Erregung in der Vorderhornzelle selbst entsteht, automatisch oder besser nach einer neueren Bezeichnung autochthon ist, oder dorthin erst von anderen nervösen Apparaten übertragen wird. Als solche kommen allein in

¹ Man ist übereingekommen, der Kürze halber bei Experimenten die Erscheinungen nicht immer wieder von Neuem zu schildern, sondern folgende Zeichen dafür anzuführen: Erstes Stadium —; zweites Stadium —; drittes Stadium —; Tod + oder $\pm \pm \pm$, je nach dem Stadium, in welchem der Tod eintrat.

² Leyden, Virchow's Archiv, Bd. 26. Bei tetanischen Thiereu constatirten Tizzoni und Cattani, C. Brunner, Harnack und Hochheim und Blumenthal eine starke Temperaturenniedrigung. Worauf das beruht, ist noch nicht genügend aufgeklärt.

³ C. Brunner, Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. 9, 10 und 12.

⁴ Courmont und Doyon, Archiv de physiologie 1893, S. 64.

Betracht das Grosshirn und die sensiblen Nerven. Im ersten Falle würde die Tetanuscontractur das Analogon einer willkürlichen Bewegung sein — es wäre nicht nothwendig, dass sie als willkürlich auch zum Bewusstsein käme, was ja sicherlich nicht der Fall ist — im zweiten Falle wäre sie ein Reflex.

Brunner konnte nachweisen, dass das Grosshirn keine Beziehungen zur Tetanuscontractur hat, da entgrosshirnte Thiere ebenfalls Tetanus bekamen. Das Centrum der Giftwirkung muss immer das Rückenmark oder die Medulla sein, da eine Zerstörung des Markes die Contractur in den der Zerstörung entsprechenden Muskelgruppen unmöglich macht (Vaillard und Vincent, Courmont und Doyon, Gumprecht u. A.).

Es bleiben also übrig als Sitz der Giftwirkung im Marke das sensible und das motorische Neuron. Dass das sensible Neuron überhaupt eine Rolle spielt, kann einem Zweifel nicht unterliegen. Folgende Versuche liegen hier vor. Autokratow¹ hat nach entwickelter Contractur des Hinterbeines locale Cocaininjectionen gemacht und ein Nachlassen der Contractur für kurze Zeit beobachtet. Goldscheider² hat das bestätigt. Autokratow hat ferner bei tetanischen Thieren die hinteren Wurzeln durchschnitten und darnach ein Zurückgehen der Contractur beobachtet. Courmont und Doyon, sowie Goldscheider haben diesen Versuch wiederholt und bestätigt; die Contractur geht nach Durchschneidung der hinteren Wurzeln zurück, verschwindet aber nicht vollkommen. Dagegen fanden Courmont und Doyon ein Ausbleiben der localen Contractur bei einem Hunde, dem sie vor Inoculation des Tetanusgiftes die hinteren Wurzeln durchschnitten hatten. Brunner hat den Trigemini einer Seite intracraniell durchschnitten und in sein Gebiet Tetanusgift eingespritzt. Trotz der Durchschneidung trat eine primäre locale Contractur im Facialisgebiete, und zwar im M. orbicularis palpebralis auf, aber diese war sehr gering. Courmont und Doyon haben Hunden die sensiblen Wurzeln beider Extremitäten durchschnitten und noch die Rückenmarksdurchschneidung oberhalb hinzugefügt. Sie fanden, dass unter diesen Umständen der Tetanus die hinteren Extremitäten verschont.

Von diesem letzten Experimente gehen wir bei einer kritischen Betrachtung der Frage am besten aus. Denn in dem Versuche Courmont und Doyon's ist das Hinterthier in der That gegen alle in der Peripherie entstehenden sensiblen Erregungen vollständig geschützt. Die vom Hinterthiere selbst aus geleiteten sensiblen Erregungen finden ein Halt in den Stümpfen der durchschnittenen sensiblen Wurzeln, die vom Vorderthiere aus zugeleiteten in dem oberen Rückenmarksquerschnitte. Nur

¹ Autokratow, Archives de médecine expér. IV, 1892.

² Goldscheider, Zeitschrift für klin. Medicin, Bd. 26.

die motorischen Vorderhornzellen stehen noch in der normalen Verbindung mit ihrem Neuron und ihren Muskeln, und aus dem Versuche von Courmont und Doyon folgt, dass das motorische Neuron allein nicht im Stande ist, die tetanische Contractur auszulösen oder zu erhalten.

Auch Goldscheider stellte fest, dass, wenn man einem tetanischen Thiere die hinteren Wurzeln durchschneidet, der Tetanus in der der Durchschneidung entsprechenden Stelle zurückgeht; bewegt das Thier aber activ seine vor der Durchschneidung tetanisch gewesene Extremität, so wird sie wieder starr. Es kann also das motorische Neuron noch nach Durchschneidung des correspondirenden sensiblen Neurons die tetanische Contractur hervorrufen. Doch daraus folgt nicht, dass der Tetanus durch eine rein automatische Erregung der motorischen Ganglienzelle zu Stande kommt, da bei dem Goldscheider'schen Versuche das betreffende Neuron von der ganzen noch übrigen Körpersensibilität beeinflusst werden kann. Die Rolle, welche die sensible Sphäre ganz allgemein bei dem Zustandekommen der tetanischen Contractur spielt, darf nicht unterschätzt werden. Diese Rolle dürfte verständlich werden, wenn wir einen Versuch citiren, welcher bei der Strychninvergiftung von H. E. Hering¹ angestellt worden ist. Ein Frosch, dessen Rückenmark, beziehungsweise dessen motorisches Neuron wie das des Courmont-Doyon'schen Hundes isolirt ist, bekommt selbstständig keine Strychninkrämpfe. Sobald jedoch die centralen Stümpfe der hinteren Wurzeln gereizt werden, zeigt sich die erhöhte Erregbarkeit des motorischen Apparates. Das Strychnin wirkt ganz sicher auf die motorischen Vorderhornzellen, und es beweist also die Wirkungslosigkeit des Tetanusgiftes und des Strychnins bei Ausschaltung der sensiblen Sphäre nur, dass die motorischen Ganglienzellen nicht automatisch wirken, sondern dass ein sensibler Reiz nöthig ist, damit die motorische Ganglienzelle in Erregung geräth.

Dass normalerweise schon das motorische Neuron in Abhängigkeit, und zwar in sehr weitgehender Abhängigkeit von dem sensiblen Neuron steht, dass insbesondere die Integrität der sensiblen Nervenendigungen für die motorische Leistung von erheblicher Bedeutung ist, diese Thatsachen scheinen von denen, welche eine Wirkung des Tetanusgiftes nur auf die sensible Sphäre annahmen, nicht genügend gewürdigt zu sein. Wir erinnern hier an das ganze Gebiet der Sensomobilität (S. Exner, Bickel u. A.). Die Abhängigkeit des motorischen von dem sensiblen Neuron kann so weit gehen, dass Durchschneidung der regionären sensiblen Nerven eine wirkliche Bewegungslosigkeit bedingt (Magendie, Bell).

Nur von dem entwickelten Gesichtspunkte aus können wir einen Grund für die Annahme finden, dass eine Erregung der sensiblen Sphäre

¹ H. E. Hering, Pflüger's Archiv, Bd. 54, S. 614.

durch das Tetanusgift für die Hervorbringung der Tetanuscontractur in Betracht kommt. Aus den Versuchen, in welchen nur die Sensibilität einer Extremität gestört oder vernichtet wurde (Autokratow, Courmont und Doyon, Goldscheider), ergibt sich fast ausnahmslos, dass die Contractur des betreffenden Gebietes nicht vollständig schwindet. Das Zurückgehen der Contractur beweist unserer Ansicht nach nur eine besondere Beziehung des motorischen Apparates zu den regionären sensiblen Verbindungen. Die Bedeutung der sensiblen Sphäre tritt bei Zuständen gesteigerter Erregbarkeit des motorischen Apparates besonders hervor. Das Tetanusgift bringt den motorischen Apparat in einen Zustand der Uebererregbarkeit, in welcher derselbe auf alle sensiblen Einflüsse in mächtigen Entladungen seiner Energie reagirt. Und unter diesen Einflüssen sind nicht nur die groben äusseren Reize zu verstehen, sondern besonders auch die constanten, den menschlichen Sinnen entgehenden, dauernd in der Peripherie entstehenden und dem Centralorgane zugeleiteten Erregungen. Dass auch diese constanten Erregungen nicht nur in einem tonischen Erregungszustande ihren Ausdruck finden, sondern dass sich auf die tonische Contractur mehr weniger rhythmische Zustände einer gesteigerten Erregung gleichsam aufsetzen, ist eine allgemeine Erscheinung, deren Erklärung an geeignetem Objecte auch experimentell schon versucht ist¹.

Wir finden also den Hauptangriffspunkt des Tetanusgiftes in der motorischen Vorderhornzelle, was wohl mit den Anschauungen der meisten Autoren übereinstimmt. Die Wirkung ist eine Steigerung der Erregbarkeit. Als besonders beweisend für diese Theorie ist die am Menschen oft genug gemachte und von Goldscheider auch beim Thiere bestätigte Erscheinung anzusehen, dass dieser veränderte Zustand der motorischen Zelle nicht nur den sensiblen Einflüssen, sondern auch den von der Grosshirnrinde aus zugeleiteten willkürlichen Erregungen gegenüber in die Erscheinung tritt.

Wir glauben, Niemand würde jemals an dieser Erklärung Zweifel gehabt haben, wenn nicht besonders beim experimentellen Tetanus etwas wäre, was damit unvereinbar zu sein schien, nämlich die schon erwähnte primäre locale Contractur. Dass das Tetanusgift durch die Blutbahn verbreitet wird, ist vollkommen sichergestellt. Wie stimmt die Beobachtung, dass das Gift zuerst local zu wirken scheint, mit jener Thatsache, wenn es auf die Vorderhornzellen des Rückenmarkes einwirken soll? Es schien fast keine andere Möglichkeit übrig zu bleiben, als eine locale Einwirkung auf die sensiblen Nervenendigungen anzunehmen, da doch eine Wirkung auf die motorischen Endapparate durch die weiter oben

¹ M. Lewandowsky, Zur Lehre von den Athemcentren und ihrer Thätigkeit. Du Bois-Reymond's Archiv f. Physiologie 1896, S. 500.

berichteten Versuche ausgeschlossen schien. Aber trotzdem erscheinen die über die localen Contracturen bekannten Thatsachen nicht geeignet, die Lehre von der Beeinflussung der motorischen Zellen durch das Tetanusgift von Grund aus zu erschüttern. Zuzugeben ist allerdings, dass die locale Contractur durch die Wirkung eines auf dem Blutwege verbreiteten Giftes auf das Centralorgan allein nicht zu erklären ist. Man hat diese Schwierigkeit der Erklärung demnach auf zwei Wegen zu umgehen versucht. Da die Verbreitung des Tetanusgiftes durch das Blut feststeht, so hat man (Courmont und Doyon) noch eine zweite Verbreitungsweise des Giftes angenommen. Ein Theil des Giftes sollte nämlich an den Nerven entlang den localen Rückenmarkscentren zugeleitet werden, und diese locale Affection der Centren sollte die local gesteigerte Erregbarkeit erklären. Diese Theorie kann nicht als gesichert angesehen werden. Dass subcutan injicirte Substanzen in nur irgendwie in Betracht kommender Menge auf dem Nervenwege fortgeleitet würden, ist in keiner Weise bewiesen. Es ist ja bekannt, dass die Scheiden des Centralnervensystems sich in die bindegewebigen Nervenscheiden fortsetzen, so dass bei directer Injection eine Ausbreitung der Injectionsmasse, z. B. aus dem Subduralraum in die peripheren Nerven und auch wohl umgekehrt statthaben kann. Dass aber bei subcutaner Injection dieser Modus in Betracht kommt, ist sehr unwahrscheinlich. Stintzing¹ hat den positiven Nachweis dafür durch die Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit auf Tetanusgift zu erbringen gesucht. Aber einem positiven Falle beim Menschen stehen drei negative (Stintzing, v. Leyden und Blumenthal², Schultze³) gegenüber, abgesehen davon, dass das Gift doch auch auf dem Blutwege in die Cerebrospinalflüssigkeit gekommen sein kann. Auch kann der erhebliche Zeitunterschied, welcher zwischen dem Auftreten der localen Contractur und dem Ausbruche der allgemeinen tetanischen Erscheinungen liegt, nicht durch die Verbreitung des Giftes den Nerven entlang in die Cerebrospinalflüssigkeit erklärt werden. In der Cerebrospinalflüssigkeit würde sich das Gift doch sehr schnell allgemein verbreiten, und sicherlich dürfte kein wesentlicher Unterschied in der Betheiligung beider Seiten zu finden sein. Wenn Marie findet, dass zur Erzeugung des Tetanus durch subcutane Injection kleinere Mengen Gift erforderlich sind als bei intravenöser Injection, so folgt daraus noch nicht mit Sicherheit, dass dies seinen Grund darin habe, dass das Gift die Nervenbahnen entlang sich verbreite, sondern nur dass ein locales Moment für die Entstehung der localen Contractur in Betracht komme.

¹ Stintzing, Mittheilungen aus den Grenzgebieten der Medicin und Chirurgie 1898, S. 461.

² v. Leyden, Berliner klin. Wochenschrift 1899, S. 633.

³ Schultze, Grenzgebiete der Medicin und Chirurgie 1899, Bd. 5.

Dieses locale Moment, das die Wirkung des Giftes auf das Centralnervensystem unterstützt und die locale Contraction erzeugt, suchen wir vielmehr mit Goldscheider in einer Beeinflussung des peripheren Nervenapparates, es gibt, so weit wir sehen, gar keine andere Möglichkeit, und wir vermuthen, dass auch hier eine Steigerung der Erregbarkeit, sei es der sensiblen oder der motorischen Nerven mit ihren Endapparaten in Betracht kommt. Ausreichende Experimente zur Entscheidung dieser Fragen liegen noch nicht vor. Aber, wie dem auch sei, daran kann nichts mehr geändert werden, dass die Hauptwirkung des Tetanusgiftes eine Steigerung der Erregbarkeit der motorischen Centren des Rückenmarkes und der Medulla oblongata darstellt.

7. Wirkungen des Giftes auf die motorische Ganglienzelle.

A. Anatomisch-histologische Veränderungen.

Wir haben gesehen, dass als das Centrum der Giftwirkung die motorische Ganglienzelle aufzufassen ist. Es fragt sich nun, in welcher Weise das Gift auf dieselbe einwirkt. Die älteste Anschauung ist die, dass das Gift schwere anatomische Läsionen im Rückenmarke hervorruft. So haben Rokitsansky und Demme Zerstörungen des Rückenmarkes geschildert, welche schon v. Leyden¹ als Irrthümer zurückgewiesen hat. Elischer fand Vacuolen in den Ganglienzellen des Gehirnes und des Rückenmarkes. Wir übergehen die Arbeiten von Vaillard, Achard, welche besonders Veränderungen in den peripherischen Nerven festgestellt haben, da wir, wie oben gezeigt, die peripherischen Nerven nicht als den Ausgangspunkt der tetanischen Contractur betrachten können. Nehrlich² fand eine zur Vacuolenbildung führende Degeneration bei einem Falle von Kopftetanus in den meisten Ganglienzellen des motorischen Trigemuskernes, ferner in einigen des Facialis und einer einzigen des Hypoglossuskernes. Beck³ und Nissl⁴ haben mit der von Nissl entdeckten Methode gearbeitet und Veränderungen des Rückenmarkes von tetanischen Meerschweinchen und Kaninchen nachgewiesen. Ebenso hat Marinescu nach derselben Methode besonders diffuse Hämorrhagien in den Vorderhörnern beobachtet, ferner ein Unsichtbarwerden der chromatophilen Bestandtheile der Zelle u. s. w. Péchoutre⁵, Rispal (Congrès de Mont-

¹ Leyden, Virchow's Archiv, Bd. 26.

² Nehrlich, Archiv für Psychiatrie, Bd. 23, S. 672.

³ Beck, Neurologisches Centralblatt 1894, S. 100.

⁴ Nissl, Centralblatt für Nervenheilkunde 1895.

⁵ Péchoutre, Comptes rendus de la société de biologie 1898.

pellier 1898), Hunter (Brit. medical Journal, August 1897) und Tauber¹ haben ebenfalls mehr oder minder geringe Veränderungen in den Ganglienzellen tetanischer Thiere und Menschen nach der Nissl'schen Methode nachweisen können. Marinescu² hatte aus seinen Untersuchungen geschlossen, dass die Zelle in ein homogenes Gebilde umgewandelt wurde, und dass diese von ihm beschriebenen Veränderungen constant und specifisch für den Tetanus seien. Durch die Verbindung des Tetanusgiftes mit dem Cytoplasma des Neurons werde die Veränderung hervorgerufen, und wenn dieselbe vollständig sei, entstehe der Tetanus. Courmont, Doyon und Paviot³ leugnen die Resultate Marinescu's, sie fanden weder beim Meerschweinchen, noch beim Kaninchen, noch bei Hunden, welche sie mit Tetanusgift vergiftet hatten, nach der Nissl'schen Methode Veränderungen, die sie als specifisch für den Tetanus ansehen konnten, und wenn sie Veränderungen fanden, so konnten sie nachweisen, dass dieselben Kunstproducte waren. Courmont, Doyon und Paviot halten es daher für ausgeschlossen, dass der Tetanus auf anatomischen Veränderungen der Nervenzellen beruhe.

Goldscheider und Flatau⁴ fanden zwar während des Latenzstadiums Veränderungen in den Ganglienzellen, dieselben bildeten sich aber beim Ausbruche des Tetanus und während des Verlaufes desselben wieder zurück. Sie schliessen aus ihren Untersuchungen, dass keine erkennbare Beziehung zwischen dem Auftreten der tetanischen Krämpfe und einer bestimmten morphologischen Zellveränderung vorhanden sei. Eine weitere Erschütterung erhielt die anatomische Theorie, als Goldscheider und Flatau mittheilten, dass auch die von ihnen festgestellten Veränderungen beim Kaninchen nicht specifisch für den Tetanus waren, da sie bei Strychninvergiftung ganz ähnliche Bilder wie beim Tetanus erhalten hatten. Nun könnte man ja bei der Aehnlichkeit der Symptome der Strychnin- und Tetanusvergiftung eine Aehnlichkeit in den anatomischen Läsionen hingehen lassen, aber Kossel und Westphal⁵ fanden eben solche Veränderungen nach Einspritzen von Aalgift. Auch die beim Tetanus des Menschen gefundenen anatomischen Läsionen der Ganglienzellen bestätigen theils die Erfahrungen von Goldscheider und Flatau beim Kaninchen, theils, und zwar in den mit Fieber einhergehenden Fällen haben sich die für Fieber charakteristischen Veränderungen

¹ Tauber, Wiener klin. Wochenschrift 1898.

² Marinescu, Comptes rendus de la société de biologie 1896 et 1897.

³ Courmont, Doyon und Paviot, Archiv de physiologie 1898, janvier; Société de biologie, 31 juillet 1897.

⁴ Goldscheider und Flatau, Fortschritte der Medicin 1897, Nr. 16 und Deutsche med. Wochenschrift, 17. März 1898.

⁵ H. Kossel und Westphal, Berliner klin. Wochenschrift 1898.

nachweisen lassen. Nach diesen Resultaten müssen wir sagen, dass es nicht angängig ist den Tetanus als eine Folge anatomischer Veränderungen der Nervenzellen zu erklären.

B. Ehrlich'sche Theorie.

Nach unserer Ansicht kann die Wirkung des Tetanusgiftes auf die Nervenzelle am besten durch die Ehrlich'sche Theorie erklärt werden. Ehrlich¹ nimmt an, dass das Protoplasma der Nervenzelle Gruppen enthält, welche das Gift aus der Circulation anzuziehen und zu fixiren vermögen; da man in der Chemie solche dem Eiweissmoleculē anhängende Gruppen als Seitenketten bezeichnet, so hat Ehrlich diesen Namen auch für die Zelle eingeführt und bezeichnet als Seitenkette der Nervenzelle die Gruppe, welche das Gift bindet. Diese giftbindende Gruppe in der Zelle (haptophore Gruppe) verankere das Gift in einer Weise wie das Schlüsselloch den zu ihm passenden Schlüssel, wenn das Gift an diese Gruppe herantritt. Ist das Gift an die haptophore Gruppe verankert, so kann, wenn das Gift noch gewisse biologische Beziehungen zur Zelle hat (toxophore), ein Reizzustand in der Zelle entstehen, mit oder ohne besondere anatomische Läsion; dieser Reizzustand bedingt die tetanische Contractur. Die in den Reizzustand versetzte Nervenzelle sucht sich nun der Ursachen dieses Reizes zu entledigen, d. h. der Verbindung der giftbindenden (haptophoren) Substanz und dem Gifte. Die Zelle stösst die haptophore Gruppe mit sammt dem Toxin ab. Dadurch ist ein Defect in der Zelle entstanden. Die Zelle versucht nun die verloren gegangene Gruppe wieder zu ersetzen. Nach einem von Weigert entdeckten Gesetze bilden nun die Zellen im Organismus mehr von der verlorengegangenen Substanz, als ursprünglich da war, und auch die Nervenzelle bildet mehr Seitenketten (haptophore Gruppen), als ursprünglich da waren. Wie der gebrochene Knochen einen Callus producirt, ebenso producirt die Nervenzelle eine Art Callus, d. h. einen Ueberschuss der haptophoren Gruppe oder Seitenkette, und ebenso wie beim Callus die überschüssige Knochensubstanz resorbirt wird, so werden die überschüssig gebildeten Seitenketten resorbirt. Diese gerathen nun in das Blut und können dort ihren Charakter als haptophore Gruppen oder giftbindende Substanzen bethätigen, falls sie auf das Toxin stossen. Indem nun die giftbindende Substanz in der Circulation das Toxin an sich zieht, hat es dasselbe vollständig paralysirt, so dass das Toxin keine Affinität mehr für die Nervenzelle frei hat und in Folge dessen keine Vergiftung derselben herbeiführen kann. Die giftbindende Substanz (haptophore

¹ Ehrlich, Die Werthbemessung des Diphtherieheilsersums und dessen theoretische Grundlage. Klin. Jahrbuch, Bd. 6, 1897.

phore Gruppe), welche sich in der Circulation befindet, ist somit zu demjenigen geworden, was wir bisher als Antitoxin bezeichnet haben. Die giftbindende Substanz in der Zelle (haptophore Gruppe) und das Antitoxin in der Circulation sind also nach Ehrlich identisch.

Wassermann und Takaki¹ stellten fest, dass im Rückenmarke und Gehirne von Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen, Pferden, Tauben und Menschen antitoxinartig wirkende Stoffe sich vorgebildet finden. Sie verrieben nämlich im Porzellanmörser Gehirn- und Rückenmarksubstanz dieser Thiere zu einem Brei mit physiologischer Kochsalzlösung und konnten nun, wenn sie Tetanusgift zu diesem Brei hinzufügten, nachweisen, dass die Versuchsthiere (Mäuse) bei der Injection einer Mischung von 1 gr Gehirnbrei mit der zehnfach tödtlichen Dosis Gift oder 1 gr Rückenmark mit 3 tödtlichen Dosen Gift ohne jede Krankheitserscheinungen blieben. Auch wenn sie den Gehirnbrei 24 Stunden vorher in das Peritoneum spritzten, ehe sie die Giftlösung subcutan injicirten, blieben die Mäuse ebenfalls gesund, ja sie konnten sogar die Mäuse am Leben erhalten, wenn sie erst die Giftlösung einspritzten und mehrere Stunden später den Gehirn- oder Rückenmarksbrei.

Die Entdeckung, dass Mischungen von Gehirn- und Rückenmark mit Gift Versuchsthiere eingespritzt, die Giftwirkungen nicht auftreten lassen, ist allseitig bestätigt worden. Dagegen konnten sich verschiedene Autoren nicht davon überzeugen, dass der Gehirnbrei, auch wenn er getrennt vom Gifte eingespritzt wurde, dieses im Thierkörper neutralisiren konnte. (Metchnikoff², Marie³, Asakawa⁴). So konnte Marie feststellen, dass eine Gehirnenulsion keine antitoxische Wirkung ausübt, wenn er zwar Gehirnmasse und Antitoxin gleichzeitig, aber an verschiedenen Stellen des Thierkörpers einspritzte. Nach einer persönlichen Mittheilung Wassermann's an Weigert hat Wassermann gefunden, „dass die Lösung der an den (todten) Zellen noch feststehenden Seitenketten nicht nur schwieriger erfolgt wie der activ abgestossenen, sondern dass in dieser Beziehung bei den verschiedenen Thieren auch grosse individuelle Abweichungen existiren. Die Lösung der Seitenketten des Hirnbreies erfolgte nur etwa bei 40% der Thiere, so dass also die Marie'schen Versuche dadurch ihre einfache Erklärung finden, dass er gerade auf die ja in der Mehrzahl befindlichen Thiere gestossen ist, die die Lösung der an den Nervenzellen feststehenden Seitenketten nicht ermöglichen können“⁵.

¹ Wassermann und Takaki, Berliner klin. Wochenschrift 1898, Nr. 1.

² Metchnikoff, Annales de l'Institut Pasteur 1898, Heft 2.

³ Marie, Annales de l'Institut Pasteur 1898, Heft 2.

⁴ Asakawa, Centralblatt für Bakteriologie 1898, S. 166 und 234, Bd. 24.

⁵ Weigert, Antitoxinimmunität in Lubarsch und Ostertag, IV. Jahrgang 1897, Wiesbaden 1899.

Das Wassermann'sche Experiment würde allerdings von seinem Werthe einbüßen, wenn nur die Berührung im Reagensglase das Tetanustoxin paralyisiren würde, da zahlreiche Substanzen wie Säuren, Alkalien dies ebenfalls thun. Nun hat auch Milchner¹ gefunden, dass gekochtes Gehirn seine autitoxischen Eigenschaften verliert, wodurch erwiesen ist, dass es sich im Gehirne in der That um einen sehr labilen Körper handeln muss, der das Gift im Reagensglase zu paralyisiren scheint, nicht um einen banalen chemischen Körper. Die grosse Bedeutung der Wassermann'schen Entdeckung ist also nicht erschüttert.

Die Deduction Wassermann's, dass im Nervensysteme für Tetanus empfänglicher Thiere in vitro als Antitoxine wirkende Körper vorhanden sind, rief Widerspruch hervor, welcher wohl dadurch entstanden ist, dass Wassermann diese Substanzen als präformirte Antitoxine bezeichnet hat. Es wird dies vielfach so aufgefasst, als ob diese präformirten Antitoxine während des Lebens als solche wirkten und nun die Fähigkeit hätten das Gift zu neutralisiren. Wenn diese Anschauung richtig wäre, so müsste das Zustandekommen des Tetanus bei den für Tetanus empfänglichen Thieren darauf beruhen, dass mehr Toxin in die Nervensubstanz geräth als ihrem Gehalte an Antitoxin entspricht. Nun wiesen aber F. Blumenthal² und Metchnikoff³ nach, dass an Tetanus verstorbene Meerschweinchen noch reichlich präformirtes Antitoxin in ihren Nervencentren besaßen, so viel, dass sie damit andere Meerschweinchen gegen eine vielfach tödtliche Dosis schützen konnten. Die Meerschweinchen waren also an Tetanus gestorben, obwohl sie noch einen grossen Ueberschuss an Antitoxin in ihrem Centralnervensystem hatten. Ferner zeigten Metchnikoff und Marie⁴, dass ein Kaninchen, dem sie einen Theil des Gehirnes extirpirt hatten, gegen Tetanusgift geschützt werden konnte, wenn sie diesen Theil des Gehirnes demselben Thiere zusammen mit dem Gifte injicirten. Dieses Experiment zeigt, dass die lebende Nervensubstanz keine antitoxischen Eigenschaften besitzt, sondern nur die todt in die Circulation gebrachte. Ferner fanden Blumenthal, Metchnikoff und Asakawa⁵, dass Hühner, welche von Natur gegen Tetanus immun sind, nur sehr wenig präformirtes Antitoxin in ihren Nervenzellen besitzen im Vergleiche zu den für Tetanus empfänglichen Thieren. Alle diese Versuche zeigen, dass das präformirte Antitoxin der Nervenzellen intra vitam unmöglich irgend einen Schutz abgibt bei der Vergiftung mit Tetanusgift.

¹ R. Milchner, Berliner klin. Wochenschrift 1898, Nr. 17.

² F. Blumenthal, Deutsche med. Wochenschrift 1898, Nr. 12.

³ Metchnikoff, Annales de l'Institut Pasteur 1898, Nr. 2.

⁴ Marie, l. c.

⁵ Asakawa, l. c.

Metchnikoff lehnte daher die Annahme, dass Antitoxine gegen Tetanusgift im Nervensystem vorgebildet seien, ab, und versuchte in geistvollen Versuchsanordnungen nachzuweisen, dass der Vorgang des Giftschutzes durch die Nervensubstanz auf Erzeugung einer Hyperleukocytose beruhe. Nun konnten aber Courmont und Doyon zeigen, dass die Erzeugung einer Hyperleukocytose durch Froschhirn keinen Schutz abgibt. Ferner hat Wassermann 24 Stunden nach der Einspritzung von Gehirnbrei, also zu einer Zeit, wo die Leukocytose bereits abgelaufen ist, noch die Thiere gegen Tetanusgift geschützt gefunden. Die Thätigkeit der Phagocyten gegen das Tetanusgift erscheint uns nicht hinreichend bewiesen zu sein, um sie weiter in den Bereich der Betrachtung für die Vergiftung mit Tetanusgift zu ziehen. Haben doch auch schon Roux und Vaillard¹ und Salomonsen und Madsen² festgestellt, dass gerade die leukocytenreichen Organe wie Milz und Knochenmark unter allen Organen gerade am schwächsten antitoxisch wirkten. Diese Thatsache konnte Metchnikoff bestätigen. Ebendieselben Forscher konnten zeigen, dass bei activ immunisirten Thieren der Eiter viel schwächer wirkt als das an Leukocyten viel ärmere Blut. Die Opposition gegen die Ehrlich'sche Theorie dürfte also bis hierher im Wesentlichen darauf beruhen, dass man den Körper als „präformirtes Antitoxin“ bezeichnet hat, welcher im Reagensglase Tetanusgift zu neutralisiren scheint. Nach der Ehrlich'schen Theorie ist dieser Körper ja nur ein Antitoxin in der Circulation, hingegen in der Zelle ein giftbindender Körper, d. h. die Ursache der Erkrankung.

Betrachten wir einmal die Thatsachen von diesem Gesichtspunkte aus. F. Blumenthal fand in der That, dass mit Tetanusgift vergiftete Meerschweinchen und Kaninchen dasselbe in die Centralnervensubstanz aufnehmen, da die antitoxische Kraft des Gehirnes und des Rückenmarkes tetanischer Thiere proportional der subcutan eingeführten Giftmenge abnimmt. Bei Meerschweinchen gelingt es sogar, ebenso beim Menschen, wenn ein Ueberschuss von Gift gegenüber dem präformirten Antitoxin im Rückenmarke vorhanden ist, mit der Rückenmarkssubstanz Tetanus zu erzeugen. Diese Giftbindung durch das Centralnervensystem lässt sich im Reagensglase zeigen. Nach Wassermann geht der antitoxische Körper nicht in Lösung und filtrirt nicht. Dagegen filtrirt das Gift. Blumenthal und Milchner mischten nun Gehirnschubstanz mit Giftlösung und filtrirten. Würde das Gift nicht an die Gehirnschubstanz gebunden, so müsste das Filtrat giftig sein. Das war nicht der Fall; das Gift war

¹ Roux und Vaillard, Annales de l'Institut Pasteur 1893, p. 63.

² Salomonsen und Madsen, Kgl. Danske Videnskabernes Selskabs Forhandlinger 1898.

also an die Nervensubstanz gebunden. Sobald aber mehr Gift vorhanden war, als der giftbindenden Substanz des verwendeten Gehirnes entsprach, so war das Filtrat giftig. Dasselbe Resultat erhielt man, wenn, anstatt zu filtriren, centrifugirt wurde¹. Dass es sich um echte Bindung und nicht bloss um ein mechanisches Niederreissen des Giftes beim Centrifugiren handelte, konnte dadurch gezeigt werden, dass gekochtes Gehirn nicht im Stande war, der Giftlösung Gift zu entziehen (Milchner). Man konnte nun einwenden, dass das Gift nicht durch die Nervensubstanz gebunden, sondern zerstört wurde. Diese Auffassung wurde widerlegt durch Versuche von Danysz², welcher mit der Nervensubstanz der Tetanusgiftlösung das Gift entzog und es nun aus derselben wieder durch einen Auslaugprocess eliminiren konnte. Es ist also damit sichergestellt, dass die Nervensubstanz nicht das Tetanusgift zerstört oder neutralisirt, sondern bindet und das präformirte Antitoxin ist demnach als giftbindende Substanz anzusehen. Auch beim Menschen konnte die Giftbindung im Rückenmarke nachgewiesen werden, indem gezeigt werden konnte, dass bei dem an Tetanus zu Grunde gegangenen Menschen der grösste Theil der giftbindenden Substanz mit Toxin gesättigt ist (Blumenthal). Wenn also das Vorkommen eines giftbindenden Körpers im Centralnervensystem der für Tetanus empfänglichen Thiere sichergestellt ist, so ist es doch auffallend, warum beim Tetanus nur geringe oder gar keine Symptome von Seiten des Gehirnes vorhanden sind. Es ist dies um so auffallender, als das Gehirn weit mehr giftbindende Substanz besitzt als das Rückenmark, wie aus den Versuchen Wassermann's hervorgeht. Dies könnte darin begründet sein, dass das Gift nur rein motorische Erscheinungen hervorruft und ebensowenig, wie es Symptome seitens der sensiblen Neurone hervorruft, auch nicht auf die Hirnrinde reactionsfähig ist. Seitdem aber Roux und Borrel³ gezeigt haben, dass das Meerschweinchen und Kaninchen bei cerebraler Gifteinführung mit Hasensprüngen, epileptischen Krisen, Polyurie und motorischen Störungen reagirt, und dass bei dieser Gifteinverleibung die Contracturen fehlen, kann es nicht mehr bestritten werden, dass das Gift auch Gehirnsymptome hervorrufen kann, wofern es nur Gelegenheit hat, auf die Hirnrinde einzuwirken. Da nun aber bei anderer Einverleibung des Giftes niemals solche Symptome auftreten, so müssen wir annehmen, dass das Gift für gewöhnlich gar nicht in genügender Concentration an die Hirnrinde gelangt. Es kann also die Thatsache, dass die Gehirnsymptome

¹ Milchner, Berliner klin. Wochenschrift 1898, Nr. 17.

² Danysz, Annales de l'Institut Pasteur 1899, Nr. 2.

³ Roux und Borrel, Annales de l'Institut Pasteur 1898, Nr. 4.

fast durchweg beim Tetanus fehlen, nicht ein ausschlaggebender Einwand gegen die Ehrlich'sche Theorie sein, obgleich zugestanden werden muss, dass diese Thatsache noch dringend der Aufklärung bedarf. Ein weiterer Einwand wurde von Metchnikoff und Courmont und Doyon¹ erhoben. Metchnikoff hatte gefunden, dass der Frosch, obwohl er empfänglich für Tetanusgift ist, keine giftbindende Substanz in seinem Nervensystem besass, d. h. mit seiner Nervensubstanz kein Tetanusgift im Reagensglase paralyisiren konnte, wie die Nervensubstanz der anderen für Tetanus empfänglichen Thiere. Courmont und Doyon stellten fest, dass auch die Nervensubstanz solcher Frösche, welche bei Bruttemperatur mit dem Tetanusgifte vermischt gehalten wurde, ebenfalls keinen Einfluss auf dieselbe auszuüben vermochte. Dieser Einwand schien in der That sehr bedenklich zu sein, da mit dem Mangel einer giftbindenden Substanz in den Nervencentren des Frosches eine sehr wichtige Ausnahme für die Ehrlich'sche Anschauung vorhanden war. Nun konnte Morgenroth² diesen Einwand durch folgenden schönen Versuch entkräften. Er spritzte einem Frosche Tetanusgift subcutan ein, und zwar bei Zimmertemperatur. Der Frosch zeigte keine Spur von Tetanus. Nach einigen Tagen erhielt er Antitoxin, wodurch das im Körper befindliche Gift neutralisirt werden sollte. Nun wurde der Frosch in den Brutschrank gesetzt. Jetzt wurde er tetanisch, und zwar trotzdem er vorher Antitoxin erhalten hatte.

Was lehrt dies Experiment? In einem späteren Capitel wird gezeigt werden, dass das Antitoxin das in der Circulation befindliche Gift zu neutralisiren vermag, dass es aber gegen das an die Nervensubstanz gebundene Gift unwirksam ist. Das Antitoxin hatte also in dem Morgenroth'schen Versuche nur das circulirende Toxin neutralisirt, und der Frosch hätte nicht im Brutschranke tetanisch werden können, wenn nicht schon ein Theil des Giftes an die Nervensubstanz gebunden und so der Einwirkung des Antitoxins entzogen war. Es war also schon in der Kälte Gift an die Nervensubstanz gebunden. Warum erkrankte nun der Frosch nicht schon in der Kälte? Ehrlich meint, dass dies Experiment beweist, dass zum Zustandekommen der Vergiftung nicht bloß die Bindung des Giftes an die Zelle genügt, welche hier in der Kälte schon stattfand, sondern dass hierzu noch die toxophore Gruppe des Giftes in Thätigkeit treten muss, welche aber um wirksam zu sein der Bruttemperatur bedarf. — Durch diesen Versuch Morgenroth's ist der Haupteinwand gegen die Ehrlich'sche Theorie gefallen.

¹ Courmont und Doyon, Société de biologie, 26 mars et 15 octobre 1898; Journal de physiologie, janvier 1899.

² Morgenroth, siehe Ehrlich, Deutsche med. Wochenschrift 1898.

Während wir also mit Ehrlich eine Bindung des Giftes an die Nervensubstanz annehmen, behauptet Knorr¹, dass das Tetanusgift der Nervenzelle eine Substanz entzieht, das präformirte Antitoxin, und dass auf dem Verluste dieses Antitoxins das Zustandekommen des Tetanus beruht. Es handelt sich also nach Knorr um die Entstehung eines Defectes in der Nervenzelle. Diese Ansicht sei nur der Vollständigkeit halber erwähnt, denn aus den oben erwähnten Versuchen namentlich von Milchner und Danysz geht mit Sicherheit hervor, dass das Tetanusgift an die Nervensubstanz gebunden wird.

Die Bindung des Giftes an die Nervensubstanz ist nun nicht eine sehr plötzliche, sondern, wie es scheint, allmälige. Sie muss erst eine genügend starke sein, damit die Erscheinungen zu Tage treten. Auf diesem Wege dürfte sich das Latenzstadium erklären. Hierfür spricht auch die Thatsache, dass nach der Heilserumeinspritzung noch neue Muskelgruppen befallen werden. Da nach der Antitoxininjection neues Gift nicht mehr gebunden werden kann, so ist das Auftreten neuer Contracturen nur so zu erklären, dass das Gift zwar schon an die betreffenden Centren im Momente der Antitoxineinführung fixirt, aber noch nicht genügend stark gebunden war.

8. Disposition und natürliche Immunität.

Die Thatsache, dass verschiedene Thierarten überhaupt keinen natürlichen Tetanus bekommen und bei der künstlichen Intoxication mit Tetanusgift erst auf sehr grosse Dosen Gift reagieren, führte dazu, zu untersuchen, welches die Gründe für die Empfänglichkeit, respective die Immunität der einzelnen Thierarten für das Tetanusgift sind. Als schwer empfänglich für den Tetanus dürften die Tauben (Tizzoni und Cattani), das Huhn (Courmont und Doyon), die Krähe (Babes), der Papagei, die Meervögel (Verneuil), das Krokodil (Metchnikoff) u. a. m. bezeichnet werden. Woran liegt es nun, dass diese Thiere so stark immun sind?

Man hatte gefunden, dass beim künstlichen Immunisierungsprocess reichlich Antitoxin im Blute auftrat, und dass der Schutz, den die Thiere gewonnen hatten, auf dem Gehalt an diesem Antitoxin beruhte. Was lag näher als zu glauben, dass auch die natürliche Immunität auf dem Gehalte an Antitoxin im Blute beruht? Nun fanden aber Kitasato und Vaillard, dass das Huhn keinerlei Schutzstoffe gegen Tetanusgift in seinem Blute besitzt, und dasselbe liess sich auch von den anderen Thieren nachweisen, so dass es unmöglich ist, dass das Vorhandensein von Antitoxin im Blute die Ursache der natürlichen Immunität ist.

¹ Knorr, Münchener med. Wochenschrift 1898, Nr. 11 und 12.

Wir haben ferner gesehen, dass der Körper, welchen Wassermann als präformirtes Antitoxin beschrieben hat, ebenfalls nur *in vitro* ein Antikörper ist, dagegen *intra vitam* als eine giftbindende Substanz im Sinne Ehrlich's aufgefasst werden muss.

Da diese giftbindende Substanz im Nervensysteme der für Tetanus empfänglichen Thiere in reichlicher Menge vorhanden war, dagegen in geringer Menge in dem von Natur unempfindlichen Huhne und Triton (Metchnikoff), so lag vielmehr die Annahme nahe, dass auf dem Mangel dieses giftbindenden Körpers im Rückenmarke die natürliche Immunität beruhe. Bei dieser Annahme entsteht aber sogleich eine grosse Schwierigkeit. Die Immunität des Huhnes gegen Tetanus ist keine absolute, sie weicht sehr grossen Dosen Gift. Wäre der Mangel der giftbindenden Substanz die Ursache der natürlichen Immunität, so müsste das Huhn immun sein, ganz gleich wie gross die injicirte Giftmenge ist; denn bei der geringen Menge der giftbindenden Substanz kann nur immer dieselbe geringe Giftmenge gebunden werden. Die Dinge jedoch liegen complicirter. Lässt man Rückenmarksbrei des Huhnes längere Zeit in Berührung mit Tetanusgift unter Chloroformzusatz, so zeigen die durch Centrifugiren gewonnenen Lösungen in den ersten Tagen keine Abnahme des Giftes. Erst allmählig, nach 4—5 Tagen entzieht der Rückenmarksbrei der Lösung das Gift. Es handelt sich dabei nicht um eine einfache Giftabschwächung durch Zerfall des Giftes in Toxoide, da gekochtes Rückenmark diese Abschwächung des Giftes nicht hervorruft, ebenso schwächten sich rein wässrige Giftlösungen, wie Controlversuche zeigten, gleichfalls sehr erheblich weniger ab. — Was lehrt der Versuch? Das Huhn hat ebenfalls eine giftbindende Substanz im Rückenmarke; dieselbe bindet aber viel langsamer das Gift als die giftbindende Substanz der empfänglichen Thiere, sie hat eine weit geringere Affinität zum Tetanusgifte als diese. Die natürliche Immunität des Huhnes beruht also auf der geringen Affinität seiner Nervensubstanz zum Tetanusgifte. Damit das Tetanusgift von der Nervensubstanz des Huhnes genügend fixirt wird, ist nöthig, dass das Gift in starker Concentration sich ihr darbietet. Diese Ansicht wird auch dadurch gestützt, dass bei cerebraler Gifteinführung, wenn also an einer Stelle concentrirt das Gift in Wirkung treten kann, weit geringere Dosen Toxin zur Vergiftung nöthig sind, als bei subcutaner Gifteinverleibung (Roux und Borrel).

Behring¹ hat angenommen, dass bei den von Natur immunen Thieren das Gift nur schwer die Gefässwandung der giftempfindlichen

¹ Behring, Allgemeine Therapie der Infectionskrankheiten. Urban & Schwarzenberg, Berlin und Wien, 1899.

Centren zu durchdringen und so in dieselben hineinzugerathen vermöge. Diese Ansicht ist für den Tetanus nicht erwiesen, im Gegentheil hat Asakawa das Tetanusgift in der Rückenmarkssubstanz des Huhnes nachweisen können.

Wir glauben, dass noch ein zweites Moment für die Empfänglichkeit der Thiere eine Rolle spielt. Wir haben gesehen, dass das Tetanusgift seinen Angriffspunkt hat im Rückenmarke und der Medulla oblongata. Die Bindung des Giftes an andere Zellen des Körpers ist für das Zustandekommen der Contracturen ohne Belang. Wir finden nun, dass beim Kaninchen schon kurze Zeit nach der Einspritzung des Giftes dasselbe aus dem Blute verschwunden ist. Dieses schnelle Verschwinden beim Kaninchen könnte ja auf ein besonders schnelles Fixirtwerden des Giftes an die Nervensubstanz beruhen. Das ist aber nicht wahrscheinlich, da der Tetanus beim Kaninchen erst nach mehrtägigem Latenzstadium auftritt und das Kaninchen ebenfalls ziemlich grosse Giftdosen, tausendmal soviel als Meerschweinchen und circa hundertmal soviel als Mäuse, zur Erkrankung verlangt. Es scheint vielmehr, als ob noch andere Zellen beim Kaninchen existiren ausser den Nervenzellen, welche das Gift der Circulation entziehen und es von der Nervensubstanz ableiten. Auf dieser Ableitung des Giftes an andere Gewebe scheint die geringere Disposition des Kaninchens für den Tetanus zu beruhen. Für diese Anschauung sprechen auch die Versuche von Dönitz¹ und Roux und Borrel².

Roux und Borrel fanden, dass beim Kaninchen weit geringere Dosen zur Vergiftung genügen bei cerebraler Gifteinführung als bei subcutaner oder intravenöser, während bei Meerschweinchen das nicht der Fall ist. Dies liegt eben daran, dass das Meerschweinchen ausser den nervösen Zellen keine giftbindenden Zellen besitzt, beim Kaninchen aber noch andere giftbindende Zellen vorhanden sind, welche das Gift bei subcutaner Gifteinführung auf seinem Wege zu den Nervenzellen für sich in Anspruch nehmen. Bei directer Einspritzung in das Gehirn findet natürlich eine Entziehung von Gift seitens anderer Gewebe nicht statt.

Man hat nun gleichfalls diese Giftbindung an andere Zellen studirt. Metchnikoff hat beim Huhne im Ovarium Substanzen gefunden, die genau wie der Hirnbrei im Reagensglase das Gift neutralisiren. Blumenthal fand, dass die Gewebe des Kaninchens, wie Leber, Niere, Lunge, nicht in gleicher Weise auf das Tetanusgift einwirken wie das Hirn, sondern dass das Tetanusgift in diesen Organen des Kaninchens mehr und mehr seinen Charakter, Contracturen zu erzeugen, verliert und zum einfachen Krampfgift wird. Dieses Krampfgift ist aber nur im Latenz-

¹ Dönitz, Deutsche med. Wochenschrift 1897.

² Roux und Borrel, Annales de l'Institut Pasteur 1898.

stadium in den Organen vorhanden. Während des Tetanus selbst ist es nicht mehr nachweisbar. Blumenthal meint, dass diese Modification des Tetanusgiftes auf Verbindungen des Giftes mit den Zellsubstanzen der betreffenden Organe beruht. Auch Schütze¹ fand, dass in allen Organen von Menschen und Thieren, selbst im Gehirne und Rückenmarke Stoffe vorhanden sind, die die Wirkung des Tetanusgiftes veränderten. Das Latenzstadium war etwas kürzer und die klonischen Krämpfe, welche sich neben den eigentlichen Contracturen zeigten, schon in den frühen Stadien vorhanden. Auch völlig unwirksames Tetanusgift konnte er durch den Zusatz solcher Organauszüge so activiren, dass es nunmehr wieder Tetanus hervorrief. Wahrscheinlich ist das strychninartig ohne Latenzstadium wirkende Tetanusgift, das einige Male in den Organen gefunden wurde, ebenfalls als Verbindung des Tetanusgiftes mit einer Substanz der Organe aufzufassen. Metchnikoff berichtet uns gleichfalls, dass Tetanusgift extra corpus in leukocytenreiche Exsudate gebracht, bedeutend in seiner Wirkung verstärkt wird.

III. Das Krankheitsbild des Tetanus beim Menschen.

Der Tetanus war schon den Alten bekannt. Hippokrates² behandelt ihn in einem besonderen Capitel. Nach Wunderlich³ ist der Tetanus häufiger in warmen Ländern als in gemäßigten und kalten, dabei aber in ersteren, wenn auch immer eine höchst gefährliche Krankheit, doch nicht so sicher tödtlich als in letzteren. Ebenso behauptet Wunderlich, dass jüngere Individuen zwischen 15 und 30 Jahren, Subjecte mit reizbarem Nervensystem, habituelle Säufer erhöhte Disposition für Tetanus zeigen. Wunderlich, Curling⁴, Jaccoud⁵ u. A. beschreiben noch eine besondere Form des idiopathischen oder rheumatischen Tetanus, aber schon Jaccoud meint, dass der Tetanus a frigore sich durch nichts von dem traumatischen unterscheide. Für eine besondere Form wurde noch der Tetanus puerperalis und der Tetanus neonatorum gehalten.

¹ Schütze, Zeitschrift für klin. Med. 1899, Bd. 36, Heft 5 und 6.

² Hippokrates, Uebersetzung von Dr. J. C. F. Grimm, Glogau 1837.

³ Wunderlich, Handbuch der Pathologie und Therapie. Stuttgart, Ebner & Seubert, 1854.

⁴ Curling, Handbuch der spec. Pathologie und Therapie. Berlin, Veit & Comp., 1844.

⁵ Jaccoud, Traité de pathologie interne, 1872, p. 441.

Der Tetanus neonatorum wurde sehr bald als traumatischer anerkannt, indem man die Infection des Nabels als Eingangspforte für das Tetanusgift fand. Vom Tetanus puerperalis wurde ebenfalls neuerdings durch Heyse, Kühnau u. A. festgestellt, dass die Dielen und Möbel in den Behausungen solcher an Tetanus puerperalis erkrankten Frauen Tetanusbacillen enthielten, ja in einigen Fällen konnten dieselben im Uterus der Kranken nachgewiesen werden.

Wenn auch die bakteriologischen Thatsachen nicht eine derartige Verschiebung in unserer Auffassung der Dinge hervorgerufen haben wie bei der Diphtherie, so nennen wir doch heute nur alle diejenigen tonischen Krämpfe Tetanus, welche durch den Nicolaier'schen Bacillus verursacht sind. Trotzdem jeder Tetanus durch eine Verletzung, d. h. ein Trauma entstanden ist, nehmen wir den Tetanus puerperalis, den Tetanus neonatorum und den Kopftetanus als besondere Typen aus der Gruppe des traumatischen Tetanus heraus. Die beiden ersten nicht wegen eines abweichenden Verlaufes, wie den Tetanus facialis (Kopftetanus), sondern wohl mehr wegen ihrer besonderen hygienischen Bedeutung und aus historischen Gründen.

1. Tetanus traumaticus.

Der tetanische Anfall beginnt meistens mit einem Gefühl von Steifigkeit in den Muskeln des Kauapparates (Trismus) oder mit Schlingbeschwerden. Wichtig ist hierbei die Nackensteifigkeit, bei der der Kopf ins Kissen gebohrt ist (Opisthotonus). Häufig zeigt auch das Gesicht infolge Facialiskrampfes ein eigenthümlich schmerzhaftes Lächeln oder Grinsen (Risus sardonius), die Stirn ist gerunzelt, und das Gesicht nimmt einen greisenhaft verzerrten Ausdruck an (Facies tetanica). Das schmerzhaft Ziehen, welches sich nach dem Rücken erstreckt, die Härte in der Bauch- und Rückenmuskulatur zeigen bereits an, dass das allererste Stadium überschritten ist; jede Berührung ruft nun bereits Krämpfe hervor, die in schweren Fällen einen stossartigen Charakter haben. Dabei empfinden die Kranken oft einen Schmerz in der Herzgegend. Sie sind in profusem Schweiß gebadet und klagen über grossen Durst und Speichelfluss. Die Qual des Durstes wird noch dadurch erhöht, dass schon der Versuch zum Schlingen heftigen Paroxysmus verursacht, so dass der Kranke ganz ausser Stande ist, flüssige oder feste Speise zu sich zu nehmen. Die Krämpfe sind vorwiegend tonische, es kommt zu richtigen Contracturen der Extremitäten; seltener sind Convulsionen oder klonische Zuckungen. Der Krampf beginnt, häufig hervorgerufen durch die leiseste Erschütterung oder durch ein laut gesprochenes Wort, fast immer mit einem Aufschrei, wobei die Zähne krampfhaft aufein-

ander gepresst werden; der Leib und die Extremitäten werden wie ein Stock gerade gestreckt (Orthotonus), und keine Gewalt ist im Stande, eine Beugung oder Drehung nach irgend einer Seite auszuführen. Die Extremitäten können sich sogar in Hyperextension befinden. Der Rumpf ist nach vorn gebeugt (Emprosthotonus) oder seitlich gedreht (Pleurosthotonus). Wunderlich berichtet, dass häufig der Penis steif und der Samen ausgedrückt wird.

Die Athmung ist gestört, und Cyanose tritt ein. Dabei ist der Kranke bei vollem Bewusstsein. In sehr schweren Fällen vermag er nicht zu reden, sondern stösst nur unarticulirte Laute aus.

Die Verzerrung des Gesichtes kann eine so grosse werden, dass, wie schon Aretäus bemerkt, der Kranke selbst von seinen vertrautesten Freunden nicht erkannt wird oder, wie Farr erzählt, ein Sechszwanzigjähriger den Eindruck eines Sechzigjährigen macht.

Den Schmerz in der Präcordialgegend hat Chalmers das pathognomonische Symptom des Tetanus genannt; wenn wir es zwar in den schweren Fällen stets sehen, so kann es doch auch in leichteren fehlen. Andere Autoren halten die Fälle, wo dies Symptom vorhanden ist, für solche mit schwerer Prognose. Die Kranken beschreiben diesen Schmerz als eine ziehende Empfindung oder als einen Schmerz, der nach dem Rücken hinschiesst, und die Ursache desselben wird wohl richtig einem Krampfe des Diaphragma zugeschrieben (Curling).

Die Herzaction ist gewöhnlich etwas beschleunigt, die Temperatur leicht erhöht. Charakteristisch ist das Steigen der Körpertemperatur, präagonal auf 42° und post mortem auf 43 und 44°.

Während die Schweissabsonderung vermehrt ist, ist diejenige des Harnes und Kothes vermindert. Dies ist bedingt durch Contraction der Sphincteren, die so gross sein kann, dass eine Klysterspritze nicht eingeführt werden kann. Deshalb darf auch ein Tetanischer nicht katheterisirt werden, ehe nicht durch Morphinum der Krampf einigermaßen beseitigt ist.

Der Urin ist concentrirt dunkel, enthält Urobilin, manchmal Albumen oder Albumose.

Die Zunge ist meist trocken, der Appetit gut, selbst wenn die Fähigkeit zu schlucken erschwert ist.

Die Functionen des Gehirns und der Sinnesorgane bleiben selbst bei sehr heftigen Paroxysmen ungetrübt. Nur in einigen Fällen tritt kurz vor dem Tode Delirium auf.

Der Tod tritt ein meistens im Anfall durch Krampf der Athmuskulatur, Glottisödem oder durch Apoplexie im Gehirn. Seltener kommt es zu einem plötzlichen Collaps oder Coma. Bisweilen überwindet der Kranke zwar den Tetanus, geht dann aber an einer sich anschliessenden Schluckpneumonie zu Grunde.

Die schlimmsten Tage der Krankheit sind die ersten vier (Hippokrates). Hat der Kranke die erste Woche überstanden, so fängt sein Zustand ganz allmähig an sich zu bessern. Zuerst lösen sich einige Muskelgruppen in den Extremitäten und der Trismus, zuletzt die Rumpfmuskulatur und die übrige Muskulatur der Extremitäten.

Nach Friedrich fielen unter 128 Todesfällen 83 auf die ersten vier Tage. Nach Curling starben von 53 Fällen 11 am ersten Tage, 15 am zweiten, 8 am dritten, 7 am vierten, 3 am fünften, 4 am sechsten, 3 am siebenten, 2 am achten Tage der Krankheit. Von 58 glücklich verlaufenden Fällen wurden 8 im Verlaufe einer Woche, 3 in 10 Tagen, 4 in 14 Tagen, 3 nach 3 Wochen, 15 nach einem Monate, 4 nach 5 Wochen, 8 nach 6 Wochen, 3 nach 8 Wochen, 3 nach 2 Monaten und 2 nach 3 Monaten gesund.

Man sieht, dass seit Hippokrates sich nicht viel im Verlaufe dieser Krankheit geändert und dass noch heute der Satz Berechtigung hat: „Wer den vierten Tag überlebt, der dürfte auch die Krankheit überstehen.“

Curling betont, dass der traumatische Tetanus beim Weibe weniger häufig und seltener tödtlich sei als beim Manne. Dies liegt wohl daran, dass das Weib weniger der Gelegenheit ausgesetzt ist, sich zu verletzen, als der Mann. Curling's Behauptung, dass die robuste Constitution des Mannes eine grössere Disposition abgibt als die zarte Beschaffenheit der Frau, dürfte wohl kaum zutreffend sein. Von Curling's 128 Fällen betrafen 112 Männer, 16 Frauen.

Auch das Alter soll für die Disposition eine Rolle spielen. Von 128 Fällen waren nur 4 nach dem 50. und 3 vor dem 10. Jahre. Das dürfte aber wohl darin seinen natürlichen Grund haben, dass die Gelegenheit sich zu verletzen, im Jünglings- und Mannesalter grösser ist als später, wo der Mensch sich nicht mehr den Gefahren so aussetzt, oder früher, wo er sorgfältiger behütet wird. Auch die Rasse und das Klima ist von Bedeutung. In Westindien, wie in allen heissen Ländern, ist der Tetanus sehr häufig, und zwar häufiger unter den Schwarzen als unter den Weissen.

Aetiologisch kommen nur Verletzungen in Betracht. Dieselben können so gering sein, dass der Patient diese nicht wahrgenommen hat und wir bei Beginn der Behandlung nichts mehr von einer solchen erblicken. Sehr gefährlich sind Risse mit Holzsplittern oder Verletzungen auf dem Felde und im Garten, wobei es zu Beschmutzungen der Wunde mit Gartenerde kommt. Der Tetanus nach Operationen, der in der voranti- und voraseptischen Zeit eine grosse Rolle spielte, ist sehr selten geworden, wengleich es selbst bei sehr sorgfältigen Operateuren vorkommt, dass sie gelegentlich nach ihren Operationen Tetanus auftreten sehen. Uns ist bekannt,

dass am selben Tage und hintereinander operirte Fälle an Tetanus erkrankten, ohne dass bei der Operation die geringste Abweichung von den Regeln der Asepsis und Antisepsis stattgefunden hatte oder eine Möglichkeit für die Infection zu eruien war. Larrey erzählt einen Fall, der durch Steckenbleiben einer Fischgräte im Halse hervorgerufen wurde. Neuerdings wurde ein Fall mitgetheilt, wo der Gebrauch eines Zahnstochers den Tetanus verursacht hatte.

Der Ausbruch des Tetanus erfolgt sehr verschieden lange Zeit nach der Verletzung. Es werden von Curling und Anderen Fälle berichtet, in denen der Tetanus augenblicklich oder eine Stunde nach der Infection ausbrach (Tetanus vehemens). Nach dem, was wir über die Biologie des Tetanusbacillus und seines Giftes erfahren haben, macht diese Behauptung einen ungläubwürdigen Eindruck. Immerhin ist ein strychninartig wirkendes Tetanusgift gefunden worden, welches hier möglicher Weise vorhanden gewesen ist, oder aber es handelt sich um Mischinfectionen und Mischintoxicationen, deren Bedeutung wir weiter unten besprechen werden. Wir dürfen wohl 4 Tage als das Latenzstadium für eine Infection mit Reinculturen von Tetanusbacillen beim Menschen annehmen, da Nicolas, der das Unglück hatte, sich mit einer Cultur beim Arbeiten im Laboratorium zu inficiren, nach 4 Tagen die ersten Symptome bei sich wahrnahm. Meist erfolgt der Ausbruch nach 8—14 Tagen, selten später als 4 Wochen; Ward berichtet einen Fall, in dem der Tetanus erst nach 10 Wochen auftrat.

Rose¹ sagt, ein unmittelbarer Ausbruch des Starrkrampfes nach der Verletzung kommt nicht vor, jedenfalls nicht beim Wundstarrkrampf, höchstens, worüber weitere Beobachtungen nothwendig sind, beim Starrkrampf durch Stoss auf die Nervencentren selbst. „Auch ein jäher Ausbruch kommt beim Wundstarrkrampf nicht vor, sondern nur beim rheumatischen, für den das charakteristisch zu sein scheint.“ Den letzteren können wir aber nicht als besondere Form des Tetanus anerkennen. Diese Ausführungen zeigen deutlich, dass wir die Fälle, in denen der Tetanus sofort oder wenige Stunden nach der Verletzung oder Erkältung ausgebrochen sein soll, äusserst skeptisch auffassen müssen. Es dürfte sich stets um einen Fehler in der Anamnese gehandelt haben, und bei dem Erkältungstetanus dürfte wohl die Erkältung nur das Moment sein, das den Tetanus nach früher stattgehabter Infection in die Erscheinung treten liess.

In 45% aller Fälle bricht der Tetanus nach Rose erst in der zweiten Woche nach der Verletzung auf, in 33% in der ersten Woche.

¹ Rose, Der Starrkrampf beim Menschen, S. 477. Stuttgart, F. Enke, 1897.

Die Mortalität wird verschieden angegeben. Curschmann¹ hat bei 912 Fällen, die er aus der Literatur gesammelt hat (1889), 50·79%; Friederich 44·6%. Larrey² hatte im ägyptischen Feldzuge unter 42 Fällen nur sieben Heilungen, d. h. eine Mortalität von 84%. Rose hatte unter 24 sicheren Fällen 75% Mortalität. Das würde, wenn so kleine Zahlen überhaupt zur Statistik verwendet werden können, circa 80% Mortalität geben. Die englischen Statistiken der Hospitäler geben 84—89%. Wir dürfen wohl die alten aus der Literatur zusammengestellten Statistiken von Curschmann etc. nicht zu ernst nehmen, da wir nicht wissen, was da als Tetanus bezeichnet wurde. Die in den 10 Jahren in der Zeit vor der Serumtherapie (1896) veröffentlichten Statistiken, auch unsere eigenen Erfahrungen sprechen dafür, dass die Mortalität 80—90% betrug. Ueber die Mortalität nach Einführung der Serumtherapie siehe S. 52.

Von grösster Wichtigkeit ist nach Rose die Länge der Incubationsdauer auf die Sterblichkeit.

Brach der Tetanus in der ersten Woche nach der Verletzung aus, so war die Sterblichkeit 91% nach Ausbruch in der zweiten Woche 81—82%, nach späterem Ausbruche 50—53%.

Rose stellt daher als erstes Gesetz der Prognose den Satz auf: „Je später der Starrkrampf ausbricht, desto milder verläuft er.“

Die Prognose des traumatischen Tetanus ist ferner abhängig von der Schnelligkeit, mit der sich die Symptome entwickeln. Je schneller dieselben auftreten, je mehr Muskelgruppen befallen werden, desto schlechter ist dieselbe. Von schlimmster Prognose ist der Krampf der Athemmuskulatur. Aber auch die stärkere Beteiligung der Schlingmuskulatur ist wegen der Schwierigkeit der Ernährung und namentlich wegen der Gefahr der Schluckpneumonie, die nicht blos beim Verschlucken von Speisen, sondern ebensowohl von Speichelflüssigkeit droht, mit Recht sehr gefürchtet. Ebenfalls ist die Intensität der Tetanusanfalle ein Indicator für die Stärke der Krankheit. Das vollkommen fest Aufeinandergepresstsein der Zähne ist ein durchweg tödtliches Symptom. Ein Nachlassen des Trismus kann als sicheres Symptom der Besserung aufgefasst werden. Fälle, welche mit Temperaturerhöhung einhergehen, geben eine schlechtere Prognose als fieberlose. Je höher die Temperatur, desto schlechter ist die Prognose. Die Prognose kann ferner aus der Wirkung der Narcotica gestellt werden; in zahlreichen Fällen gelingt es, durch dieselben den Trismus so zu beheben, dass Nahrung eingeflösst werden kann oder stundenlanger erquickender Schlaf erfolgt. Es ist klar, dass derartige Fälle eine bessere Prognose

¹ Citirt nach Rose, S. 478.

geben müssen als solche, in denen es nicht möglich ist, auch nur vorübergehend eine Linderung der Spasmen hervorzurufen.

Die **Diagnose** wird gestellt aus dem Trismus, dem Schmerz am unteren Theile des Brustbeins, in vorgeschrittenen Fällen dem Risus sardonicus, der Facies tetanica, den Spasmen und Contracturen, eventuell aus der bakteriologischen Untersuchung. Differentialdiagnostisch kommen in Betracht bei Beginn der Krankheit der Rheumatismus der Kiefergelenke, sowie der Mandeln, Kiefer- und Zahnabscesse und Parotitis. Ueber die letzteren dürfte ja mit Leichtigkeit die genauere Untersuchung und Bestastung des Halses und der Drüsen Aufschluss geben. Die Kiefergelenkentzündung verräth sich bei der Untersuchung von aussen durch die Empfindlichkeit der leicht geschwellenen Gegend vor dem Tragus (Rose, S. 148 und 149). Wesentlich ist ferner, dass der Trismus doppelseitig ist, also beiderseits die gespannten Masseteren fühlen lässt und meist fieberfrei verläuft. Gelegentlich kann eine Cerebrospinalmeningitis tetanusähnliche Symptome machen, aber das hohe Fieber, das Benommensein im Gegensatz zu der Klarheit der Sinne beim Tetanus, das Vorhandensein der Empfindlichkeit der Lymphdrüsenanschwellung im Nacken dicht unter dem Occiput dürften für Meningitis den Ausschlag geben.

Wir haben einen Fall gesehen, in dem eine Hysterica tetanusartige Krämpfe hatte. Die Prüfung auf Ovarie, das Vorhandensein von Sensibilitätsstörungen klärte uns jedoch bald über die Diagnose auf.

Am leichtesten kann Tetanus gelegentlich mit Hydrophobie verwechselt werden. Abgesehen von der Anamnese, die bei Hydrophobie den Biss eines Thieres oder eines Menschen voraussetzt, der monatelang vorher stattgefunden haben kann, ist das Freibleiben der Kau- und Nackenmuskulatur bei Hydrophobie charakteristisch im Gegensatze zum Befallenwerden der Schlingmuskulatur, das für die Wasserscheu spricht. Die Auslösung der Krämpfe bei Anblick von Wasser, während der Tetaniker nach diesem lechzt, dürfte den Rest jeden Zweifels an der Diagnose benehmen.

2. Tetanus neonatorum.

Der Tetanus neonatorum ist sicherlich als eine Infection von der Nabelwunde aufzufassen, und zwar dürfte die Ansicht von Vogel zutreffen, dass die Krankheit erst 1—5 Tage nach dem Abfall der Nabelschnur auftritt. Die Angabe von Hartigan¹ (1884), dass der Tetanus gleich nach der Geburt auftreten könne, steht auch im Wider-

¹ Citirt nach A. Baginsky, Lehrbuch der Kinderkrankheiten, 1892. Berlin, Friedrich Wreden.

spruche mit A. Baginsky, dessen Fälle sämtlich sich in der zweiten Lebenswoche befanden.

Peiper und Beumer haben durch Impfungen der Nabelwunde neugeborener Thiere zuerst nachgewiesen, dass auch der Tetanus neonatorum durch den Nicolaier'schen Bacillus hervorgerufen ist, und A. Baginsky¹ und Kitasato haben den Tetanusbacillus aus der eiternden Nabelwunde eines Neugeborenen gezüchtet und mit demselben und dem Herzblute des verstorbenen Kindes bei Thieren Tetanus erzeugt.

Die Disposition für den Tetanus neonatorum ist in den schlechten hygienischen Einrichtungen, sowie in der Unsauberkeit des Wartepersonals zu suchen. Die Innehaltung der Regeln der Asepsis müsste diese Krankheit zum Verschwinden bringen können.

Im Allgemeinen sind die Symptome dieselben, wie wir sie soeben für den traumatischen Tetanus beschrieben haben. Ausserdem scheint charakteristisch zu sein, dass die Kinder beim Anlegen an die Brust schreiend die hastig genommene Brustwarze wieder loslassen (A. Baginsky).

Die Dauer der Krankheit ist verschieden.

Meist tritt der Tod nach 3—4 Tagen ein (A. Baginsky).

Die durchgekommenen Fälle genasen nach circa vier Wochen. Die Prognose ist schlecht. Baginsky verlor alle tetanischen Neugeborenen, Soltmann von 6 Kindern 5.

Die Therapie siehe bei Therapie des Tetanus.

3. Tetanus puerperalis.

Als Tetanus puerperalis bezeichnen wir den Tetanus, welcher von den Geschlechtsorganen des Weibes ausgeht. Es ist also nach unserer Auffassung nicht nöthig, dass es sich bei jeder tetanischen Schwängern oder Gebärenden um die puerperale Form des Tetanus handelt. Sobald die Verletzung peripher ist, sprechen wir nicht mehr vom puerperalen Tetanus. Ebenso kann eine Nichtpuerpera infolge einer Operation oder Verletzung an den Genitalien Tetanus bekommen, und wir nennen dies dennoch Tetanus puerperalis, weil die Prognose und die Behandlung der Fälle die gleiche ist und überhaupt die klinische Betrachtung der Dinge uns zu dieser Gruppierung zwingt.

Die Aetiologie ist meist künstlicher, von unberufener Seite eingeleiteter Abort oder mangelhafte Asepsis der untersuchenden Hebamme.

Rose u. A. leugnen, dass der puerperale Starrkrampf dieselbe Aetiologie haben müsse wie der traumatische. Nun haben aber Heyse und

¹ A. Baginsky, Berliner klin. Wochenschrift 1891, Nr. 7.

Kühnau u. A. Tetanusbacillen im inficirten Uterus gefunden. Blumenthal hat in einem Falle von puerperalem Tetanus mit dem wässerigen Auszug aus dem Uterus Tetanus bei Mäusen erzeugen können, und Kraus hat ebenfalls wiederholt Tetanusbacillen in solchen Fällen im Cervicalsecret nachgewiesen.

Wir sprechen es deshalb im Gegensatze zu Rose aus, dass es nur eine Ursache des puerperalen Tetanus gibt, d. i. den Nicolaier'schen Bacillus. Wir sind dabei aus oben erörterten Gründen, wozu das schnelle Absterben des Tetanusbacillus gehört, nicht immer in der Lage, denselben nachzuweisen.

Der klinische Verlauf ist der eines schweren Tetanus traumaticus. Der Beginn ist Trismus unter leichter Temperatursteigerung, die Incubationsdauer gewöhnlich 4—14 Tage. Das Wochenbett kann dabei bis zum Tage des Ausbruches vollständig ungestört sein. Die Prognose ist meist letal.

4. Tetanus facialis (Rose).

Als eine besondere Form des Tetanus traumaticus ist der Tetanus facialis oder Kopftetanus aufzufassen, dessen Beschreibung als besondere Krankheitsform wir Rose verdanken. Der erste Fall dieser Art ist nach M. Bernhardt von Charles Bell 1830 beschrieben worden.

Es handelt sich im Gegensatze zu den anderen Formen des Tetanus um eine solche mit Lähmungen, und zwar um eine Lähmung des Nervus facialis.

Bei allen diesen Fällen sind Wunden im Bereiche des Nervus facialis gefunden worden. Der Verlauf ist sonst der gewöhnliche. Die Prognose ist wie beim Tetanus traumaticus.

Rose ist der Ansicht, dass der Sitz der Facialislähmung beim Tetanus Facialis am Foramen stylomastoideum gelegen ist (die genaue Beschreibung der einschlägigen Verhältnisse dieser seltenen Abart des Tetanus siehe bei Rose, Der Starrkrampf der Menschen).

5. Mischinfection beim Tetanus.

Es ist zweifellos, dass verschiedene Abweichungen im Verlaufe des Tetanus, sei es in den klinischen Symptomen, sei es in den bakteriologischen und toxicologischen Befunden, auf Mischinfection zurückzuführen sind. Ja wir müssen Gumprecht¹ darin Recht geben, dass er den Tetanus in der Regel als Mischinfection aufgefasst wissen will. Wer sich mit einem Splitter verletzt oder mit Tetanusbacillen enthaltender

¹ Gumprecht, Pflüger's Archiv 1895.

Erde inficirt, der wird nicht grade eine Reincultur von Tetanusbacillen antreffen. Also in diesem Sinne aufgefasst, ist der Tetanus beim Menschen als eine Mischinfection anzusehen, oder er ist besser eine Erkrankung, bei der die Frage der Mischinfection und Mischintoxication eine sehr grosse Rolle spielt. Selbstverständlich verwahren wir uns gegen die Anschauung, die noch heute Anhänger zu haben scheint, dass der Mensch gegen Reinculturen von Tetanusbacillen immun sei, und dass er infolge dessen beim Arbeiten mit Tetanusbacillen im Laboratorium wenig gefährdet sei. Der Fall Nicolas ist Beweis genug dafür, dass man sich auch mit Reinculturen von Tetanusbacillen inficiren kann.

Wenn wir aber für den natürlichen Tetanus die Frage der Mischinfection so betonen, so geschieht es aus den oben erwähnten Gründen und auch deshalb, weil wir in fast allen Abhandlungen über den Tetanus eine Berücksichtigung dieser Verhältnisse vermissen. Auch die meisten Experimentatoren haben sich über diese Frage völlig hinweggesetzt, und erst in neuester Zeit sind einige schüchterne Versuche gemacht worden, hier aufklärend zu wirken.

Es dürfen hierher allerdings schon die ersten Tetanusarbeiten wie die von Nicolaier, Kitasato, Büdinger u. A. gerechnet werden, welche mit Gartenerde arbeiteten. Planmässige Untersuchungen sind aber unseres Wissens erst von Liermann¹ angestellt worden, welcher, von der Ansicht ausgehend, dass wir es beim Tetanus mit einer Art von specifisch putriden Intoxication zu thun haben, die durch ein bestimmtes Bakterien-gemisch hervorgebracht wird, zunächst die in dem Material enthaltenen Fäulnissbakterien auf ihre toxische Kraft hin untersuchte. Es gelang ihm hierbei, neun verschiedene Bakterienarten zu isoliren, von denen jede allein sich als nicht schädlich für Mäuse erwies, während Gemische von Culturen in den verschiedensten Combinationen pathogene Eigenschaften erkennen liessen. Aber nicht blos die Tetanusbacillen können durch Symbiose mit anderen Bakterien eine Virulenzsteigerung erfahren, auch mit giftigen Substanzen vereint können die Bacillen weit intensiver wirken als allein. Dies geht auch schon aus der Arbeit von Brieger und Cohn hervor, welche Tetanusculturen auf putridem Fleisch oder alter Typhusbouillon zu grösserer Giftigkeit bringen konnten.

Systematisch hat A. Schütze² diese Frage untersucht. Schütze bediente sich hierzu der möglichst von Fett befreiten Organe, und zwar des Gehirnes, der Leber, der Milz und des Pankreas. Er zerhackte sie, wog ihre Menge ab, versetzte sie mit dem gleichen Gewichtstheil

¹ Liermann, Archiv für exper. Pathologie und Pharmakologie 1890. Bd. 27, Heft 3.

² A. Schütze, Zeitschrift für klin. Medicin, Bd. 36, Heft 5 und 6.

physiologischer Kochsalzlösung und liess das Gemisch 3, respective 14 Tage faulen. Nachdem er durch Chloroform, Filtriren und Centrifugiren die Lösungen steril gemacht hatte, stellte er fest, welche Menge von dieser sterilen Fäulnisslösung den Versuchsthiere, ohne dass sie erkranken, eingespritzt werden konnte. Von dieser unschädlichen Dosis ging er aus. Injicirte er nun eine solche völlig unschädliche Dosis Fäulnissgift zugleich mit Tetanusgift, so starben die Mäuse nach kürzerem Latenzstadium nach 1—4 Tagen je nach dem Organbrei, der hinzugefügt war, während die Controlthiere erst nach 5—6 Tagen zu Grunde gingen. Noch interessanter ist, dass völlig unwirksame Lösungen von Tetanusgift durch Zusatz von steriler Fäulnissflüssigkeit so wirksam gemacht werden konnten, dass die damit behandelten Mäuse bereits nach eintägigem Latenzstadium in 3—4 Tagen an typischem Tetanus starben, wobei ebenfalls wieder festgestellt wurde, dass die eingespritzte Menge Fäulnissgift an und für sich völlig unwirksam war.

VI. Die Behandlung des Tetanus.

Seit der Entdeckung des Heilserums hat die Behandlung des Tetanuskranken insofern eine Wandlung erfahren, als wir heute in dem Serum unser vornehmstes Mittel erblicken, um den Kranken wieder der Gesundheit zuzuführen. Was zu diesem Zwecke das Serum zu leisten vermag oder ob wir hierzu noch anderer Mittel bedürfen, das auseinanderzusetzen ist die Aufgabe dieses Capitels. Haben wir es doch bei der Behandlung des Tetanuskranken besonders mit drei Indicationen zu thun: die Neutralisirung des Tetanusgiftes, die Milderung der klonisch-tonischen Krämpfe und die Ermöglichung der durch den Trismus und durch die Spasmen der Oesophagusmusculatur behinderten Ernährung des Kranken. Eine jede dieser Indicationen bedeutet ein Problem für sich und bedarf in jedem Falle sorgfältiger Ueberlegung.

Zur Erfüllung der ersten Indication kommt allein in Betracht das Heilserum. Durch die geniale Schaffenskraft Behring's und durch die mühevollen Versuche von Tizzoni und Cattani ist es gelungen, dies Mittel zu finden, das im Reagensglase die Neutralisation des von den Tetanusbacillen producirten Toxins in wunderbarer Weise zu vollführen vermag.

Ehe wir aber die Wirkungen des Heilserums im Thierkörper beschreiben, wollen wir uns kurz die Gewinnung und Entstehungsweise des Antitoxins klarmachen.

1. Entdeckung und Gewinnung des Antitoxins.

Das Antitoxin des Tetanus wurde von Behring und Kitasato¹ im Jahre 1890 entdeckt. Die beiden Forscher hatten gefunden, dass das Blut eines gegen Tetanus immunisirten Thieres mit Tetanusgift vermischt, dieses neutralisirt, so dass das Gemisch einem für Tetanus empfänglichen, aber nicht immunisirten Thiere injicirt, bei diesem nicht die Krankheit hervorrufft.

Ferner hatten sie festgestellt, dass ein sonst für Tetanus empfängliches Thier gegen Tetanus geschützt wird, wenn ihm das Blut eines immunisirten Thieres eingespritzt wird. Und endlich konnten sie ein tetanisches Thier durch die Einverleibung solchen Blutes heilen. Dieselben Eigenschaften wie das Blut besass auch das Blutserum.

Diese Angaben wurden 1891 von Tizzoni und Cattani² bestätigt, nur konnten diese Autoren ebensowenig wie Vaillard³ den schon ausgebrochenen Tetanus heilen. In neuester Zeit ist aber von Dönitz⁴ bei Mäusen und Meerschweinchen festgestellt worden, dass das Serum in der That schon ausgebrochenen Tetanus zu heilen vermag.

Eine solche Production von Antitoxin im Blute eines Thieres kann hervorgerufen werden durch Ueberstehen der Tetanuskrankheit, welche in milder Form, sei es durch abgeschwächte Culturen, sei es durch abgeschwächtes Gift hervorgerufen war. Zur Abschwächung der Culturen oder des Giftes kann man sich der Erwärmung auf 50—60° bedienen, namentlich aber des Zusatzes von Lugol'scher Lösung oder Jodtrichlorid (Roux und Vaillard⁵ und Behring und Kitasato).

Es ist aber auch von sehr grossem Interesse, dass das Auftreten von Antitoxin im Blute nicht geknüpft ist bloss an das Ueberstehen der Krankheit, sondern dass man bei von Natur hochimmunen Thieren, wie z. B. den Hühnern, Antitoxinproduction hervorrufen kann, ohne dass die Thiere tetanisch werden. Am reichlichsten und schon nach 24 Stunden bildet nach Metchnikoff das Krokodil nach der Toxinjection Antitoxin, obwohl es nicht einmal Temperatursteigerung nach der Toxineinspritzung zeigt. Auch fand Vaillard⁶, dass das Blut des Huhnes nach Injection einer Tetanuscultur in das Peritoneum nach 20 Stunden Antitoxin im Blute hatte.

¹ Behring und Kitasato, Deutsche med. Wochenschrift 1890, Nr. 49 u. 50.

² Tizzoni und Cattani, Archives italiennes de biologie 1891. — Deutsche med. Wochenschrift 1892, S. 394.

³ Vaillard, Soc. de biologie 1891.

⁴ Dönitz, Deutsche med. Wochenschrift 1897.

⁵ Roux und Vaillard, Annales de l'Institut Pasteur 1893, p. 65.

⁶ Vaillard, Annales de l'Institut Pasteur 1892, p. 224 u. 676.

Ferner ist, wie Ehrlich¹ gezeigt hat, auch bei den für Tetanus empfänglichen Thieren das Erkranken an Tetanus nicht nöthig zur Antitoxinproduction, da er bei diesen Thieren durch Einspritzen von Toxoiden, d. h. mit modificirtem Tetanusgift, welches nicht mehr im Stande war, Tetanus hervorzurufen, ebenfalls Antitoxine im Blute erzeugen konnte. Dies wird verständlich, wenn wir uns vergegenwärtigen, dass die Toxoide solche veränderte Gifte sind, welche nicht mehr die toxophore, sondern nur noch die haptophore Gruppe besitzen.

Das antitoxische Serum schützt nur gegen das Tetanusgift, nicht gegen die Bacillen. Es ist nur antitoxisch, nicht baktericid. Der Bacillus wird in keiner Weise durch das antitoxische Serum vernichtet, aber er wird unschädlich, da er seiner schärfsten Waffe des Giftes beraubt ist. So wird der Tetanusbacillus aus einem der gefährlichsten Parasiten durch das Heilserum zu einem harmlosen Saprophyten.

Bei dem Immunisiren von Pferden und Ziegen gegen Tetanus haben Behring² und Brieger³ die auffallende Thatsache beobachtet, dass einzelne dieser Thiere, obwohl sie in ihrem Blute eine reichliche Menge Antitoxin besaßen, soviel, dass sie andere nicht immune Pferde und Ziegen gegen sicher tödtliche Giftdosen schützen konnten, nicht nur nicht gegen gewöhnliche Tetanusgiftdosen geschützt waren, sondern sogar auf so kleine Giftdosen mit tödtlichem Tetanus reagirten, welche für nicht behandelte Pferde und Ziegen in keiner Weise krankmachend waren (Ueberempfindlichkeit). Das Wesen der Ueberempfindlichkeit ist leider noch nach keiner Richtung geklärt, obwohl an der Thatsache selbst nicht zu zweifeln ist.

Das Antitoxin findet sich nur in den Körperflüssigkeiten vor. Nur im Centralnervensystem (siehe Capitel IV, Nr. 2) und im Ovarium (Metchnikoff) ist es an den Zellen gebunden. Es scheint nur in geringer Menge in der Cerebrospinalflüssigkeit aufzutreten, doch müssten hierüber noch Versuche angestellt werden. Aus dem Blute tritt es in den Harn über. Auch die Galle von Meerschweinchen, welche eine in 3—4 Tagen tödtliche Giftdosis erhalten haben, soll nach Vincenzi⁴ Antitoxin enthalten. Das Antitoxin geht auch in die Milch über (Ehrlich)⁵. Von der immunen Mutter wird die Immunität auf die Kinder vererbt (Ehrlich). War die Immunität nur eine erworbene, so verliert

¹ Siehe Morgenroth, Toxine und Toxoide. Eulenburg's Encyclopädie 1898.

² Behring, Gesammelte Abhandlungen. Leipzig 1895.

³ Brieger, Zeitschrift für Hygiene 1895, Bd. 19, S. 101.

⁴ Vincenzi, Deutsche med. Wochenschrift 1898, S. 534, 535.

⁵ Ehrlich, Zeitschrift für Hygiene, Bd. 12, und Deutsche med. Wochenschrift 1891, Nr. 32.

sie sich schon nach einigen Wochen (Ehrlich). Es kann also nur die natürliche Immunität dauernd vererbt werden, nicht die erworbene.

2. Entstehung des Antitoxins.

Buchner, Metchnikoff u. A. sind der Meinung, dass die Antitoxine nichts weiter als die entgifteten Bakterienzellsubstanzen oder Toxine sind. Irgend ein Beweis für diese Ansicht ist allerdings bisher noch nicht erbracht worden. — Im Gegensatze hierzu nimmt Ehrlich an, dass die Antitoxine im Organismus präformirt sind, und beim Tetanus glaubt er, dass es die in Lösung gegangene Nervensubstanz, die bei der Vergiftung übermässig producirten Seitenketten sind. In der That haben Wassermann und Takaki solche antitoxisch wirkenden Stoffe im Centralnervensystem gefunden, und sie behaupten auch, dass diese Stoffe genau wie das Antitoxin des Serums auf das Toxin einwirkten. Diese Behauptung findet namentlich darin ihre Stütze, dass die Autoren ihre Thiere mit Gehirnbrei passiv immunisiren, d. h. schützen konnten gegen später eingeführte Giftdosen. Diese Angaben bestreiten Metchnikoff, Marie, Roux u. A. Sie leugnen, wie schon oben erwähnt, die Möglichkeit einer passiven Immunisirung mit Nervensubstanz, ein Vorgang, der mit jedem echten Antitoxin ohne Schwierigkeit zu erreichen ist. Roux und Borell führen ausserdem noch folgendes Experiment gegen die Ehrlich'sche Ansicht an. Sie immunisirten activ¹ ein Thier gegen Tetanus. Dabei produciren die Nervenzellen nach der Ehrlich'schen Theorie eine Menge überschüssiger Seitenketten (präformirtes Antitoxin). Bringen Sie nun einem solchen Thiere, dessen Nervenzellen mit den im Uebermasse gebildeten Seitenketten beladen sind, Tetanusgift in die Gehirnschubstanz, so bekommt das Thier Tetanus; auch die neugebildeten Seitenketten können das Thier nicht schützen. Die neugebildeten Seitenketten wirken also nicht wie Antitoxine.

Wir können den Versuch nicht als zwingenden Gegenbeweis gegen die Ehrlich'sche Theorie anerkennen. Ehrlich sagt ausdrücklich, dass die Seitenketten nur in der Circulation antitoxisch wirken, hier sind sie aber noch in oder an der Nervenzelle. Es beweist eben der Roux-Borell'sche Versuch nur, dass auch die neugebildeten Seitenketten, so lange sie noch im Zusammenhange mit der Nervenzelle sich befinden, nicht nur haptophor sind, sondern auch noch die toxophore Gruppe haben.

¹ Unter activer oder isopathischer Immunisirung versteht man die Immunisirung mit immer steigenden Dosen Bakterien oder Gift, wobei das Thier selbst Antitoxin producirt.

Einen weiteren Einwand gegen Ehrlich erhebt Behring. Er fand mit Kitashima, dass bei Mischung von Gehirnbrei eines Meerschweinchens mit kleinen Dosen Gift vollständige Entgiftung eintrat, bei grösseren dagegen nur eine deutliche Abnahme der Giftigkeit. Setzte er nun zu dieser Mischung die noch fehlende Menge Antitoxin hinzu, ja noch mehr Antitoxin als der noch nicht neutralisirten Menge Gift entsprach, so wurde die Mischung trotzdem nicht neutral, sondern es trat nach der Injection einer solchen Mischung bei Mäusen der Tod ein.

Behring schliesst daraus, dass die an die Gehirnsubstanz fixirten Tetanusgiftmoleküle der Bindung durch das lösliche Blutantitoxin bedeutende Hindernisse in den Weg legen. Behring meint ferner, dass dabei die Identität in der giftwidrigen Wirkung der Gehirnsubstanz und der Wirkung des Blutantitoxins stark erschüttert ist. — Dieser Einwand scheint uns nicht stichhaltig zu sein. Es scheint uns nicht wunderbar zu sein, dass der Gehirnbrei und antitoxisches Blutserum nicht identisch wirken, da doch in dem ersteren die antitoxisch wirkende Substanz fixirt, d. h. ungelöst, in dem letzteren aber in Lösung ist. Ferner hat Schütze gefunden, dass das Gehirn nicht nur eine antitoxisch wirkende Substanz enthält, sondern ausserdem noch eine Substanz, welche die Giftwirkung verstärkt. Wenn wir annehmen, dass die Giftverstärkung darauf beruht, dass das Gift chemisch verändert wird, so ist es ohne Weiteres klar, dass dem chemisch veränderten Gifte gegenüber das Antitoxin ganz andere Affinitäten hat als das ursprüngliche Gift. — Auch die Versuche von Danysz, welcher von dem Nervenbrei das Tetanusgift, das er hinzugesetzt hatte, wieder trennen konnte, was bei einer Mischung von antitoxinhaltigem Blutserum und Gift nicht möglich ist, sind nicht absolut beweisend gegen die Anschauung, dass die Antitoxine im Nervensystem identisch sind mit denen im Blutserum, da bei dem Nervenbrei das sogenannte Antitoxin in ungelöstem Zustande sich befindet und erst im Thierkörper frei wird, während es im Reagensglase sich schon in Lösung befindet.

Wir kommen zu dem Ergebniss, dass gegen die Theorie Ehrlich's, dass die Antitoxine in den Nervenzellen präformirt sind, kein zwingender Beweis vorliegt. Für die Richtigkeit dieser Anschauung können wir allerdings auch nur die teleologisch sich ergebenden Folgerungen der Wassermann-Takaki'schen Resultate anführen.

3. Fabrication des Antitoxins (Heilserumpräparate).

Das Antitoxin wird gewonnen, indem man Thiere — zu Heilzwecken werden Pferde verwendet — mit einer krankmachenden, aber nicht tödtlichen Dosis Gift behandelt. Die Thiere, welche die Krankheit

überwinden, zeigen dann in der Reconvalescenz eine gewisse Antitoxinmenge im Blute. Durch steigende Dosen von Gift wird dann die Antitoxinproduction weiter gesteigert, und es erlangt dann das Blut des Thieres schliesslich den Antitoxingrad, welchen man in seinem Blute haben will. In diesem Stadium wird dem Thiere das Blut entnommen und das Serum dieses Blutes zur Abscheidung gebracht. Dieses Blutserum, auch Heilserum oder Antitoxin genannt, wird zu Heilzwecken verwendet, indem dasselbe, um es haltbarer zu machen, mit geringen Mengen Carbonsäure oder Trikresol versetzt wird. Da das flüssige Serum ziemlich bald an Antitoxingehalt verliert, so wird auch ein festes Antitoxin in den Handel gebracht, das durch Eindampfen des Serums zur Trockne im Vacuum gewonnen ist. Solches festes Serum hält sich trocken und vor Licht geschützt jahrelang.

Die bekanntesten in den Handel gebrachten Sera sind die aus dem Institute Pasteur, von Merck in Darmstadt (Tizzoni und Cattani) und das von Meister, Lucius und Brüning in Höchst am Main (Behring und Knorr).

1. Das Serum aus dem Institute Pasteur stammt, wie auch die übrigen, von Pferden und kommt in flüssigem Zustande in Fläschchen von 10 cm^3 Inhalt in den Handel, und zwar ohne Zusatz von Antisepticis.

Es behält seine antitoxischen Eigenschaften bei kühler Temperatur und in der Dunkelheit verwahrt monatelang.

Die prophylaktische Wirksamkeit dieses Serums dauert 2—6 Wochen. Die Dosis ist für Menschen und grössere Thiere (Pferde) 10 cm^3 in solchen Fällen.

Die antitoxische Kraft des Serums beträgt 1.000.000.000, d. h. um eine Maus gegen die einfach tödtliche Dosis Gift zu schützen, genügt es. $\frac{1}{1000000000}$ ihres Gewichtes von diesem Serum anzuwenden.

Zu Heilzwecken injicire man $50\text{—}100\text{ cm}^3$ dieses Serums auf einmal oder in zwei Dosen.

Die Einspritzung geschieht subcutan in ein Bein oder in die Bauchoder Rückenhaut. Zu diesem Zwecke wird die Haut erst mit 2% Carbonsäure oder 0.1% Sublimatlösung abgerieben. Mit einer $\frac{1}{4}$ Stunde in Wasser¹ ausgekochten Spritze wird dann die Injection gemacht, wobei die Spritze sich wieder abgekühlt haben muss. Die Injectionsstelle wird mit Watte und etwas Collodium verklebt.

2. Das Behring-Knorr'sche Serum² wird als festes und flüssiges Präparat abgegeben.

¹ Um Verrostung der Spritze zu vermeiden füge man etwas borsaures oder kohlen-saures Natron beim Kochen der Spritze hinzu.

² Behring und Knorr, Deutsche med. Wochenschrift 1896, Nr. 46.

Das flüssige Präparat kommt in kleinen Fläschchen in den Handel, welche je 250 Immunisierungseinheiten enthalten. Eine Immunitätseinheit (I. E.) ist gleich 10 Gifteinheiten.

Eine Gifteinheit ist die geringste Dosis Gift, welche ein Meerschweinchen von 250 *gr* in 3—4 Tagen an Tetanus tödtet.

Bei Pferden und bei erwachsenen Menschen ist alsbald nach der Erkennung der tetanischen Symptome der ganze Inhalt eines Fläschchens auf einmal subcutan einzuspritzen, und es empfiehlt sich, an den beiden folgenden Tagen noch die Einspritzung von je einem Fläschchen mit 250 I. E. zu wiederholen. Bei Kindern soll nach festgestellter Diagnose sofort der halbe Inhalt eines Fläschchens mit 250 I. E. subcutan eingespritzt werden und die andere Hälfte am folgenden Tage.

Für die prophylaktische Behandlung gesunder Individuen, bei welchen der Ausbruch des Tetanus infolge von Verletzungen zu befürchten ist, werden kleinere Fläschchen mit je 20 I. E. abgegeben.

Das flüssige Präparat hält sich einige Monate lang, das feste unbegrenzt.

Das feste Präparat enthält einen gleichen Antitoxingehalt und wird vor der Einspritzung in 40 *cm*³ sterilisirtem Wasser, dem man eine Spur *Natr. bicarb.* zur leichteren Lösung zugesetzt hat, gelöst.

Die Injectionsmethode ist dieselbe wie 1.

Der Preis ist für 250 I. E. circa 15 M.

3. Das Tizzoni-Cattani'sche Präparat von Merck in Darmstadt.

Dasselbe enthält in jedem Cubikcentimeter 80.000 I. E., d. h. eine Antitoxinmenge, welche 80.000 Toxineinheiten neutralisirt. Eine Toxineinheit ist nach dieser Berechnung diejenige Menge Gift, welche 1 *kg* Kaninchen in 4—5 Tagen tödtet.

In den Handel wird vorzugsweise das feste Präparat gebracht, dessen äussere Eigenschaften dieselben sind wie die des festen Serums aus dem Institut Pasteur oder aus Höchst, d. h. zur Lösung des Serums sind circa 50 *cm*³ sterilen Wassers von 40° nöthig unter Zusatz einer Messerspitze von doppeltkohlensaurem Natron. 0·1 *gr* des festen Serums entspricht einem Cubikcentimeter flüssigen Serums.

Da der Flacon 5 *gr* trockenen Serums enthält, so beträgt die Menge des Antitoxins 4.000.000 I. E.

Beim Menschen sollen 5 *gr* auf einmal eingespritzt werden, beim Pferde 2·5 *gr*.

5 *gr* Serum kosten circa 37 M.

Wir müssen bekennen, dass durch die grössere Billigkeit und die Garantie, welche der Staat (Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M., Director Geh. Medicinalrat Prof. Dr. Ehrlich) dafür leistet, dass das Präparat thatsächlich die angegebenen Antitoxinmengen besitzt,

das Behring-Knorr'sche Serum in Deutschland den Vorzug verdient. Es ist sicher ebenso reich an Antitoxin, wenn nicht reicher als die übrigen. — Es wäre nur wünschenswerth, dass die Apotheken sich entschliessen würden, wenigstens das feste, dauernd haltbare Präparat vorrätzig zu halten, denn es ist zur Zeit selbst in Berlin mit den grössten Schwierigkeiten verknüpft Tetanusserum zu erhalten.

Es empfiehlt sich, bei der subcutanen Anwendung des Serums Spritzen von 10 cm^3 Inhalt zu nehmen und je 5—10 cm^3 in die Brust, Rücken, Bauchhaut zu spritzen und den Rest in eine der unteren Extremitäten. Es scheint dies für die schnellere Resorption des Serums besser zu sein als die Einspritzung von 40—50 cm^3 an eine und dieselbe Stelle.

Die Prüfung des Serums geschieht im Wesentlichen nach der von Behring und Knorr¹ angegebenen Methode im Institut für experimentelle Therapie in Frankfurt a. M. Dönitz² berichtet über diese Methode unter Anderem Folgendes: „Als Vergleichsmaterial dient ein von den Höchster Farbwerken überlassenes Trockenserum, das sogenannte Standardserum, welches aber nicht in glyceriniger Lösung vorrätzig gehalten, sondern für jede Prüfung frisch gelöst wird. Das benutzte Gift ist ein durch chemische Ausfällung aus Tetanusculturen gewonnenes, von Behring zur Verfügung gestelltes Trockenpräparat, welches gleichfalls zu jedem Versuche frisch gelöst und durch Centrifugiren von unlöslichen Beimengungen befreit wird. Die Versuche werden an weissen Mäusen ausgeführt und so angeordnet, dass nicht nur der von der Fabricationsstelle angegebene Werth controlirt, sondern auch der wirkliche Gehalt an Immunitätseinheiten ermittelt werden kann. — Um eine gleiche Concentration von Gift und Gegengift zu haben, werden Gift und Serum immer bis zu demselben Grade verdünnt, und das Gemisch der beiden Verdünnungen bleibt durchschnittlich $\frac{3}{4}$ Stunden stehen, ehe es eingespritzt wird. Die Gemische jeder Reihe enthalten immer gleiche Mengen Gift und wechselnde Mengen Serum. Es werden also immer zwei parallele Versuchsreihen angelegt, die eine mit Standardserum, die andere mit dem zur Prüfung gestellten Präparat.“

„Bei regelrecht verlaufenden Versuchen muss die mit dem Standardserum angestellte Reihe mit den früher analog angestellten übereinstimmen. Die zur zweiten Versuchsreihe benutzten Verdünnungen sind auf Grund der Werthangabe der Fabrik so berechnet, dass beide Reihen correspondiren. Daher zeigt ein Vergleich der erhaltenen Resultate des

¹ Knorr, Habilitationsschrift. Marburg, Pfeil, 1895.

² Dönitz, Bericht über die Thätigkeit des kgl. Instituts für Serumforschung und Serumprüfung zu Steglitz, Juni 1896—September 1899. Zur Einweihung des kgl. Instituts für experimentelle Therapie. Abdruck aus dem Klin. Jahrbuch 1899, S. 11.

Thierversuches sofort, ob das geprüfte Serum den angegebenen Werth hat, oder ob es etwa stärker oder schwächer ist. In letzterem Falle lässt sich der wirkliche Werth leicht berechnen.“

4. Wirkung des Antitoxins auf das Toxin im Reagensglase und im Thierkörper.

Wenn man eine Gifteinheit Toxin, d. h. diejenige Menge Gift, welche mindestens nöthig ist, um ein Meerschweinchen von 250 *gr* unter tetanischen Erscheinungen zu tödten, mit Heilserum mischt, so bleibt das damit injicirte Thier gesund. Diese Thatsache wurde der Ausgangspunkt für die Betrachtung der Wirkung des Antitoxins auf das Toxin. Metchnikoff und Buchner¹ glaubten, dass eine Wirkung im Reagensglase überhaupt nicht aufeinander stattfände, sondern dass Gift und Gegengift nebeneinander bestehen bleiben und erst im Organismus auf die Zellen einwirken, so zwar, dass das Antitoxin die Zellen giftfest machte, ehe sie vom Gifte angegriffen wurden. Buchner hat diese Meinung durch eine Zahl interessanter Versuche gestützt, auf die einzugehen wir uns aber hier versagen können, da er in neuester Zeit die Ehrlich-Behring'sche² Anschauung acceptirt hat. Ehrlich³, Behring und Feodoroff⁴ nämlich stellen sich die Wirkung des Antitoxins auf das Gift so vor, dass die beiden Körper sich gegenseitig neutralisiren, indem sie dabei zu einer sogenannten Doppelverbindung zusammentreten. Diese Neutralisation ist also ein chemischer Process, welcher auch im Reagensglase vor sich geht. Bewiesen hat Ehrlich seine Anschauung durch Versuche mit Ricin und Antiricin, mit Aalgift und dessen Gegengift, ferner mit Tetanolysin und Antitetanolysin⁵. Dem Tetanusgift kommt nämlich ebenso wie dem Aalgifte die Fähigkeit zu, rothe Blutkörperchen aufzulösen. Fügt man nun zu Tetanolysin oder Aalgift das entsprechende Gegengift, so bleibt die blutauflösende Thätigkeit aus. Es kann sich also hier nicht um eine Giftfestigung der Zellen durch das Antitoxin handeln, welche nur im Organismus zu Stande kommt, da ja hier von einem Organismus keine Rede ist, sondern es hat eine directe Beeinflussung von Antitoxin auf das Toxin stattgefunden. Zu denselben Ergebnissen wie Ehrlich gelangt auch Knorr auf Grund

¹ Buchner, Münchener med. Wochenschrift 1893, Nr. 24 und 25, Berliner klin. Wochenschrift 1894, Nr. 4 und Verhandlungen der Naturforscherversammlung in München 1899.

² Behring, Infection und Desinfection. Leipzig, Thieme, 1894, S. 248.

³ Ehrlich, Fortschritte der Medicin, 1897, Nr. 2.

⁴ Feodoroff, Centralblatt für Bakteriologie 1894, 16. Bd., S. 484.

⁵ Ehrlich und Morgenroth, Deutsche med. Wochenschrift 1898 und Berliner klin. Wochenschrift 1899.

seiner Versuche mit Tetanusgift und Antigift. Ebenso sprechen hierfür die Versuche von Roux und Borrel, welche trotz subcutaner Antitoxineinführung die Thiere gegen cerebrale Gifteinjectionen nicht schützen konnten; es waren also die Nervenzellen durch die subcutane Antitoxineinführung in keiner Weise giftfest geworden.

Trotzdem es ja nun ganz einfach zu sein scheint, dass Gift und Gegengift sich gegenseitig neutralisiren, liegen die Verhältnisse im Thierkörper so complicirt, dass wir auf dieselben näher eingehen müssen, falls wir zu einem klaren Urtheile über die Chancen der Heilserumtherapie beim Tetanus kommen wollen.

Wie wir oben auseinandergesetzt haben, geht das Tetanusgift im Organismus des Menschen und der Thiere Veränderungen derart ein, dass es an die Zellen gebunden wird. Dadurch entstehen Modificationen des Tetanusgiftes, gegen die das Heilserum nicht oder nur äusserst schwer wirken kann. So haben auch Knorr¹, Ransom und Behring mit Kitashima² mitgetheilt, dass das Gift schon nach kurzdauerndem Aufenthalt in der Blutbahn von Gänsen und Hühnern sehr viel schwerer durch Antitoxin zu neutralisiren ist als vor der Passage durch das Blut. Sei es nun, dass wir eine Modification des Tetanusgiftes im Thierkörper (Toxoidbildung nach Ehrlich) annehmen, oder mit Behring glauben, dass im Blute Stoffe vorhanden sind, welche das Zusammentreten von Tetanusgift und Antitoxin hindern, die Thatsache steht unzweifelhaft fest, dass das Heilserum auf das in der Circulation des Organismus befindliche Gift weit schwerer einzuwirken vermag als auf das Gift im Reagensglase.

Eine weitere ebenso wichtige Frage ist, ob und wie weit das Antitoxin das an die giftempfindlichen Centren gebundene Antitoxin unwirksam zu machen vermag.

Dönitz³ stellte bei Kaninchen fest, dass 8 Minuten nach der Gifteinführung wenigstens die einfache tödtliche Dosis gebunden sein muss. Spritzt man das Antitoxin eine Stunde nach dem Gifte ein, so muss man 24mal so viel Serum nehmen wie im Reagensglase. Wurde 24 Stunden mit der Antitoxinanwendung gewartet, so waren die Kaninchen nicht mehr zu retten, auch nicht mit der 3600fachen Menge Antitoxin. Wir möchten bemerken, dass die Kaninchen zur Zeit der Anwendung des Antitoxins noch kein tetanisches Symptom zeigten, also sich noch im Latenzstadium der Vergiftung befanden.

Dagegen konnte Dönitz bei Meerschweinchen und Mäusen bessere Resultate erzielen. Von sechs Meerschweinchen, welche mit Tetanus-

¹ Knorr, Fortschritte der Medicin 1897, Nr. 17.

² Behring, Allgemeine Therapie der Infectionskrankheiten, 1899, S. 1033.

³ Dönitz, Deutsche med. Wochenschrift 1897, Nr. 27.

splittern inficirt waren und zwischen 45 und 53 Stunden später Heilserum erhielten, kamen drei Thiere durch, obwohl das Heilserum erst nach dem Auftreten deutlicher tetanischer Erscheinungen angewandt war. Aehnlich waren die Ergebnisse an Mäusen.

Wir sehen aus diesen Versuchen, dass die Chancen der Heilserumtherapie bei Mäusen und Meerschweinchen weit günstigere sind als bei Kaninchen, da bei ersteren ein bereits ausgesprochener Tetanus geheilt werden kann, bei letzteren dagegen schon vor Ausbruch der Erscheinungen das angewandte Serum versagt.

Worauf beruht diese Erscheinung?

Camera-Pestana, Knorr, Behring u. A. haben festgestellt, dass beim Meerschweinchen beim Ausbruche des Tetanus nur ein Bruchtheil des Giftes aus dem Blute verschwunden und von dem giftempfindlichen Nervensystem gebunden ist. Es genügt also die Bindung von sehr wenig Gift an das Rückenmark, um die tetanischen Erscheinungen beim Meerschweinchen zu Tage treten zu lassen. Es liegt hier offenbar die krankmachende Dosis Gift ziemlich weit unter der tödtlichen, so dass, wenn wir bei Beginn der Symptome das Antitoxin anwenden, erst eine krankmachende Dosis auf das Centralnervensystem eingewirkt hat und das noch circulirende Gift mit dem Serum neutralisirt werden kann.

Anders beim Kaninchen. — Hier ist bei Beginn des Tetanus kaum noch Gift in der Circulation nachweisbar (Knorr, Marie, Blumenthal). Es ist also beim Ausbruch des Tetanus bereits die ganze tödtliche Dosis gebunden. Das Antitoxin hat hier also die Aufgabe zu erfüllen, den Geweben das gebundene Gift wieder zu entreissen, eine Aufgabe, welche ungleich schwieriger ist als die Neutralisation des circulirenden Giftes beim Meerschweinchen. Diese Schwierigkeit wird noch dadurch erhöht, dass sich nicht alles Gift an einer Stelle z. B. im Rückenmark befindet, sondern dass nach Dönitz die Bindungsmöglichkeit des Tetanusgiftes an die Zellen des Kaninchens eine sehr allgemeine zu sein scheint. Dies geht daraus hervor, dass die Thiere häufig ohne eigentlichen Tetanus zu bekommen nach Gifteinführung an Marasmus zu Grunde gehen, was Dönitz als eine auf parenchymatösen Veränderungen der Gewebe beruhende Kachexie ansieht (Tetanusvergiftung ohne Tetanus), welche durch Giftbindung an die Zellen dieser Gewebe bedingt ist.

Wir haben soeben gesehen, dass die Chancen der Heilserumtherapie abhängig sind von der Vertheilung des Giftes im Thierkörper. Wenn wir diese Frage beim Menschen betrachten, so kommen wir zu dem Ergebnisse, dass in vielen Fällen von menschlichem Tetanus kein Gift im Blute gefunden wurde, und in den übrigen Fällen war fast stets die vorhandene Giftmenge so gering, dass man meistens 2—3 cm^3 Blutserum anwenden musste, um überhaupt die tetanischen Erscheinungen bei

Mäusen zur Erscheinung zu bringen. Wir müssen deshalb den Menschen eher zu der Kategorie jener Thierarten (Kaninchen) rechnen, welche beim Ausbruche der tetanischen Erscheinungen schon die überwiegende Menge des Giftes in den Nervencentren gebunden und so der Einwirkung des Heilserums, welches subcutan oder intravenös zugeführt wurde, schwer zugänglich gemacht haben.

Diese ungünstigen theoretischen Betrachtungen scheinen aber für die Praxis nicht ganz zuzutreffen. So hatte Tizzoni eine glänzende Statistik der mit seinem Serum behandelten Fälle veröffentlicht. Auch Behring sprach bestimmt die Hoffnung aus, dass sein mit Knorr zusammen hergestelltes hochwerthiges Serum, frühzeitig angewandt, die Mortalität erheblich herunterdrücken würde. Engelmann¹ und Köhler² fanden ebenfalls eine nicht unbeträchtliche Abnahme der Mortalität bis auf 34% respective 43% seit Einführung der Serumbehandlung unter den veröffentlichten Fällen. Neuerdings spricht Behring³ auf Grund seiner eigenen Erfahrungen und der Engelmann'schen Statistik, die sogar in den seit 1895, d. h. mit dem Behring-Knorr'schen Serum behandelten Fällen nur ein Mortalität von 20% zeigt, die Ueberzeugung aus, dass bei Anwendung seines Serums (Höchster Fabrik) die Mortalität auf 15% heruntergehen werde, vorausgesetzt, dass die Anwendung in den ersten 30 Stunden nach Beginn der Symptome geschieht. — Behring empfiehlt dabei neuerdings wieder die subcutane Anwendung des Heilserums gegenüber der intravenösen und anderen später zu beschreibenden Methoden, obwohl die Erfahrungen, welche andere Autoren Rose, v. Jacksch, Stadelmann u. A. gemacht haben, geradezu dazu drängten zu sinnen, ob es nicht möglich wäre das Serum in wirksamerer Weise als auf subcutanem Wege zu appliciren. Wir selbst verfügen über ein für diese Krankheit nicht ganz unbeträchtliches eigenes Beobachtungsmaterial und möchten aus demselben nur zwei besonders markante Fälle mittheilen, in welchen das Heilserum so frühzeitig wie nur möglich, d. h. bei dem allerersten Symptom subcutan angewandt wurde, und wo wir keine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes durch dies subcutan angewandte Antitoxin gesehen haben.

Krankengeschichten.

Fräulein X., 22 Jahre alt, wurde am 3. October 1898 wegen eines Pyosalpynx operirt, zugleich wurde die Totalexstirpation des Uterus vorgenommen. Operationswunden verheilten per primam; vollständiges Wohlbefinden bis zum 12. Am

¹ Engelmann, Münchner med. Wochenschrift 1898.

² Köhler, Münchner med. Wochenschrift 1898, Nr. 45 und 46.

³ Behring, Therapie der Gegenwart 1900, März.

12. früh hatte sie ziehende Schmerzen in den Kinbacken und Schlingbeschwerden. Der behandelnde Arzt hegte Verdacht auf Tetanus. Patientin konnte aber den Mund noch vollkommen öffnen, die Zunge mit Leichtigkeit herausstrecken, war freundlich und guter Laune und fühlte sich bis auf die geringen Schlingbeschwerden und das Ziehen in der Kaumuskulatur vollkommen wohl. An der Operationswunde nichts Besonderes. Zur Sicherstellung der Diagnose machte ich einen Aderlass und injicirte Mäusen 1—3 cm^3 Blut. Die Mäuse, welche 3 cm^3 erhalten hatten, bekamen am 15. Tetanus, zwei davon gingen am 21. zu Grunde, während die dritte sich allmählig wieder erholte. Die Mäuse, welche weniger als 3 cm^3 bekommen hatten, blieben gesund. Am selben Vormittag um $\frac{1}{2}$ 11 Uhr, also zu einer Zeit, wo die Diagnose noch gar nicht sicher war, bekam die Patientin 5 gr Behring's Heilserum, in 40 cm^3 Wasser und 0.2 gr Natr. bicarb. gelöst, in die Brust unter die Haut injicirt. Trotzdem hatte der Tetanus am selben Abend (8 Uhr) schon weitere Fortschritte gemacht. Es bestand nunmehr deutlicher Trismus, der Mund konnte nur 2.5 cm geöffnet werden, und es war auch schon Opisthotonus vorhanden. Ausserdem bekam die Patientin 3 gr Chloralhydrat. Am nächsten Morgen (13. October) sind die Zähne vollkommen aneinandergedrückt, der Opisthotonus ist sehr heftig, die Bauchmuskulatur ist stark contrahirt, ein deutlicher Risus Sardonicus besteht. Die Patientin erhält 5 gr Behring's Antitoxin in 45 cm^3 physiologischer Kochsalzlösung gelöst, in den rechten Oberschenkel, ausserdem 3 gr Chloralhydrat und 1 cgr Morphinum. Am Abend derselbe Zustand, nur dass nunmehr die Bauchmuskulatur bretthart ist. Am 14. alle Symptome verschlechtert. Die Anfälle kommen alle 10 Minuten, am 15. fortwährend tetanische Stöße, am Nachmittag während eines Anfalles Exitus.

Man wird nun fragen, ob nicht durch einen Zufall das Behring'sche Heilserum die Wirksamkeit verloren hatte. Nach dieser Richtung hin wurden folgende Untersuchungen angestellt: Von dem am 13. und 14. October gelassenen Urin wurde $\frac{1}{2}$ cm^3 mit der doppelten tödtlichen Dosis Tetanusgift vermischt und Mäusen unter die Haut injicirt, und zwar 0.5 cm^3 Urin; die Mäuse blieben gesund, während die beiden Controlmäuse nach 3 Tagen an Tetanus starben. (Es neutralisirte also 1 cm^3 Urin der Patientin mindestens 4 für Mäuse tödtliche Giftdosen.) Damit ist gezeigt, dass das Antitoxin den Körper passirt hatte und in den Urin übergegangen war, dass also unser angewandtes Serum wirksam gewesen sein muss.

Sechzigjährige Frau, welche wegen eines Carcinoms des Uterus operirt worden war, erkrankte am 9. Tage nach der Operation an Kau- und Schlingbeschwerden; sofort 5 gr Behring in 50 cm^3 physiologischer Kochsalzlösung gelöst, in den rechten Oberschenkel gespritzt. Trotzdem sind am nächsten Tage die Kaubeschwerden stärker, es besteht Trismus, die Bauchmuskulatur ist nunmehr bretthart, und es werden verschiedene tetanische Anfälle beobachtet. Schon am Abend ist die Respiration gestört, und der Tod tritt in der Nacht ein.

Schon der am Nachmittag nach der Serumeinspritzung gelassene Urin neutralisirt in 1 cm^3 eine $1\frac{1}{2}$ fach tödtliche Dosis. Die Section ergibt, dass die Operationswunde per primam geheilt war, es wird gar kein septischer Process an der Wunde gefunden; es ist also der Einwand, dass die Patientin an der Sepsis zu Grunde gegangen ist, ausgeschlossen.

Die Wirksamkeit des Serums konnte in diesem Falle ausser durch die antitoxische Kraft des Urins noch dadurch gezeigt werden, dass ein Auszug der Milz mit physiologischer Kochsalzlösung in 1 cm^3 eine 3fache tödtliche Dosis Tetanusgift neutralisirt, die Leber in 1 cm^3 die doppelte Dosis und 1 gr Rückenmarkssubstanz die 4fache tödtliche Dosis. Da 1 gr Rückenmarkssubstanz von Nichttetanischen mindestens die 8fache tödtliche Dosis Tetanusgift in wiederholten Versuchen neutralisiren konnte, so bedeutet das in unserem Falle die Abnahme der Neutralisationsfähigkeit des Rückenmarkes um die Hälfte.

Die Patientin war also zu Grunde gegangen, obwohl weder in ihrem Centralnervensystem, noch in den Organen der Circulation eine Spur von Tetanusgift nachweisbar war, ja obwohl sie im Stande war, mit allen ihren Organen noch andere Thiere gegen eine einfach tödtliche Dosis zu schützen. Diese Untersuchungen sind insofern interessant, als sie zeigen, dass die Intensität der antitoxischen Kraft des Blutes, respective des Urins bei der Krankheit keinen Massstab abgibt für die therapeutische Wirksamkeit des Serums. Zweitens aber, dass trotz der Antitoxinbehandlung, welche alle Organe so viel stärker antitoxisch macht gegenüber der Norm, nur das Rückenmark seine antitoxische Kraft um die Hälfte verloren hat, was darauf zurückzuführen war, dass das Gift im Rückenmark gebunden und dadurch schon ein Theil des sogenannten präformirten Antitoxins mit Beschlag genommen war. In diesen beiden Fällen war das Serum gewiss frühzeitig angewandt worden, da wir im Moment des Beginnes der Serumbehandlung noch gar nicht im Stande waren, mit Sicherheit eine Diagnose zu stellen.

Wir sehen also, dass die subcutane Anwendung des Serums selbst in solchen Fällen bisher häufig im Stiche lässt. Allerdings müssen wir bemerken, dass es sich in diesen beiden Fällen um einen Tetanus von den Genitalien aus handelte, der eine sehr schlechte Prognose gibt. Aber auch dasjenige, was wir selbst beim traumatischen Tetanus, wo die Infektionsstelle an einer Extremität sich befand, gesehen haben, ist nicht so günstig gewesen, dass wir der subcutanen Heilserumtherapie einen besonderen Erfolg zuschreiben konnten. Selbst wenn wir die Statistiken von Köhler und Engelmann unseren Betrachtungen zu Grunde legen wollen, so ist die Mortalität des Tetanus immer noch eine zu hohe geblieben, als dass man sich mit dem erreichten Resultat zufriedengeben konnte. Die Frage ist daher von dem grössten Interesse, ob wir bei dem höchsten erreichbaren Ziele bereits mit der Serumtherapie angelangt sind, oder ob wir Chancen haben mit der Serumbehandlung besseres zu erreichen, wenn wir die Applicationsart des Serums verbessern. Um hier zu richtigen Gesichtspunkten zu gelangen, müssen wir uns vergegenwärtigen, worauf

trotz frühzeitiger subcutaner Anwendung des Heilserums das Versagen desselben in immer noch sehr zahlreichen Fällen beruht.

Sahli¹ meint, „die Misserfolge der Heilserumtherapie, die in so auffälligem Gegensatze stehen zu den evident prophylaktischen Wirkungen des Heilserums, lassen sich am leichtesten durch die Annahme erklären, dass das Heilserum zwar das Tetanustoxin zerstöre, dass aber das Heilserum eine Wirkung auf die functionellen und vielleicht anatomischen Schäden, die das Gift zur Zeit ausgeübt, wo das Mittel angewandt wird, nicht besitzt, ebensowenig wie bei einer Feuersbrunst das löschende Wasser im Stande ist, das Verbrannte wieder zu ersetzen“. Er meint ferner, „dass nämlich die Resultate der Heilserumtherapie, die beim Tetanus weniger glänzend sind, als man unter der Voraussetzung, dass mit der Giftzerstörung alle therapeutischen Indicationen erfüllt sind, erwarten müsste, dass namentlich diese Resultate der Serumtherapie sehr dafür sprechen, dass das tetanische Gift dadurch wirke, dass die Ganglienzellen unter seinem Einflusse allmählig erkranken, resp. dass sich Veränderungen ihrer Erregbarkeit, sei es mit oder ohne anatomisches Substrat ausbilden, die schliesslich eine ganz selbstständige Bedeutung erlangen und unabhängig von der Anwesenheit des Tetanustoxins fortdauern könne. Mit dieser Anschauung lässt sich vor Allem am leichtesten die Erfahrung vereinigen, dass die tetanischen Erscheinungen so lange andauern können, selbst da, wo man allen Grund hat zu der Annahme, dass seit Wochen der Organismus keine neuen Giftmengen aufgenommen hat“.

Diese Anschauung, welche viel Bestechendes hat, ist insofern nicht ganz richtig, als sie damit rechnet, dass kein Tetanustoxin mehr im Organismus vorhanden ist. Dem ist nicht so. Dieses ist vielmehr im Rückenmark gebunden, und die ganze Heilserumfrage beim Tetanus besteht darin, ob das eingeführte Tetanustoxin das Gift der Nervenzelle entziehen kann oder nicht? Blumenthal, Ehrlich und Dönitz meinen, dass es sich um feste Bindungen des Giftes an die Nervensubstanz handelt, die das Heilserum nur schwer sprengen könne. Behring meinte früher, das Heilserum vermöge nur äusserst schwer durch die Gefässwände in die Rückenmarkssubstanz einzudringen und hierauf beruhe ein Theil der Misserfolge seiner Serumtherapie.

Wie dem auch sei, die noch nicht befriedigenden Heilerfolge mit dem Serum auf subcutanem und intravenösem Wege waren der Grund dafür, dass man suchte, das Antitoxin direct an die giftempfindlichen Centren, d. h. an die Nervensubstanz zu bringen. Zu diesem Zwecke sind zwei Verfahren angewandt worden: das eine von Roux und Borrel² und

¹ Sahli, Ueber die Therapie des Tetanus etc. Basel, Carl Soltmann, 1895.

² Roux und Borrel, Annales de l'Institut Pasteur 1898, p. 225.

das andere, gleichzeitig und unabhängig von einander, von Blumenthal und Jacob¹ und Sicard². Roux und Borrel trepanirten den Schädel vom Meerschweinchen und spritzten das Antitoxin direct in die Gehirnschicht, indem sie als Ort der Application die grossen Hirnwindungen wählten. Auf diese Weise gelang es ihnen unter 45 tetanischen Meerschweinchen 35 zu retten, während von 17 Meerschweinchen, welche das Serum subcutan erhalten hatten, 15 starben. Roux und Borrel drücken sich über die Anwendungsmöglichkeit ihrer Methode beim Menschen sehr vorsichtig aus. Blumenthal und Jacob sahen bei Ziegen, dass diese Injectionen ins Gehirn stets von sehr unangenehmen Hirnkriseu begleitet waren, welche allerdings bald vorübergingen; einen therapeutischen Erfolg konnten sie mit dieser Methode, bei Ziegen wenigstens, nicht constatiren. Andere Experimente mit Thieren liegen bisher nicht vor. Beim Menschen ist diese Methode bisher fast durchwegs mit äusserst schwachem Erfolge angewandt worden. Von Menschen sind bisher 24 Fälle, welche nach dieser Methode behandelt wurden, mitgetheilt worden, und von diesen sind 18 gestorben, einige schon wenige Stunden nach der Injection. (Citiert nach Courmont und Doyon, *Le Tétanos*, p. 85—89).

Bei Kindern haben wir auf der Heubner'schen Klinik einen Fall von Tetanus neonatorum gesehen, in welchem das Serum durch die Fontanelle hindurch applicirt wurde. Die Injection erfolgte ohne jede Nebenwirkung, es kam auch zu einer vorübergehenden Besserung, trotzdem starb das Kind in einem Anfalle von Asphyxie. In neuerer Zeit sind von Kocher³ etwas günstigere Resultate mit dieser Methode mitgetheilt worden, und Kocher empfiehlt die Anwendung dieses Verfahrens, welches er in folgender Weise ausführt: Er spritzt zuerst eine Cocainlösung unter die Kopfhaut und durchbohrt dann mit einem Drillbohrer das Schädeldach. Durch die Oeffnung spritzt er das Heilserum. Dabei stösst er die Canüle 4—5 cm tief ein und injicirt langsam tropfenweise.

Die Menge des so angewandten Serums beträgt zwischen 5 und 10 cm³ nach den verschiedenen Autoren.

Theoretisch ist gegen das Roux- und Borrel'sche Verfahren einzuwenden, dass nicht recht zu verstehen ist, warum gerade eine Application in die Gehirnschicht eine so hervorragende Wirkung auf das Toxin haben soll, da doch das Tetanusgift keine Gehirnerscheinungen macht, sondern vielmehr solche von der Medulla oblongata und vom Rückenmark aus. Es ist auch physiologisch nicht zu verstehen, wie das in die Gehirnschicht injicirte Antitoxin unter Umgehung

¹ Blumenthal und Jacob, *Berliner klin. Wochenschrift* 1898, Nr. 49.

² Sicard, *Compt. rend. de la société de biologie* 1898, S. 1057.

³ Kocher, *Correspondenzblatt für Schweizer Aerzte* 1899, Nr. 12.

der Blutbahnen an die giftempfindlichen eben genannten Centren gelangen soll¹.

Die Duralinfusion des Tetanusantitoxins, wie sie von Blumenthal und Jacob angewandt wurde, ergab bei Ziegen keine besonders günstigen Resultate. Es wurde nur eine geringe Verzögerung des tödtlichen Ausganges gegenüber der subcutanen Antitoxinanwendung erreicht. Auf den Verlauf der Krankheitserscheinungen selbst zeigte sich vielmehr nicht die geringste Einwirkung, d. h. weder eine vorübergehende Besserung, noch eine Verzögerung in dem Weiterschreiten der Symptome. Die Duralinfusion selbst ertrugen die Thiere ausnahmslos gut, die nach Beginn der tetanischen Symptome so behandelten Ziegen starben 24—48 Stunden nach der Infusion des Antitoxins. Eine Ziege, welcher das Heilserum subcutan injicirt worden war, starb 16 Stunden darnach. In einem Falle war das Antitoxin zu einer Zeit subdural infundirt worden, zu der kaum wahrnehmbare Symptome des Tetanus vorhanden waren. Diese Ziege konnte ebenfalls nicht gerettet werden. Der Tetanus schritt auch hier unaufhaltsam weiter, obwohl ein Theil des Antitoxins nach der Einspritzung in dem Subarachnoidealraum längere Zeit nachweisbar blieb, mindestens 20 Stunden.

Blumenthal und Jacob kamen auf Grund ihrer Versuche zu dem Ergebniss, dass bei Ziegen das Tetanusgift zur Zeit des Ausbruches der tetanischen Erscheinungen im Centralnervensystem so fest verankert ist, dass es auch mit Hilfe der Duralinfusion hieraus nicht entfernt werden kann.

Besseren Erfolg hatte Sicard bei Hunden. Er konnte die Thiere durch Anwendung sehr grosser Dosen (50—60 cm^3 Serum) retten, wenn schon tetanische Symptome vorhanden waren, während sie bei subcutaner Anwendung des Serums starben.

Die Verschiedenheit der Resultate bei Ziegen und Hunden kann ihre Erklärung darin finden, dass die Ziege ein für Tetanusgift äusserst empfindliches Thier ist, während der Hund eine grössere Widerstandsfähigkeit gegen Tetanusgift besitzt. Es kann also sehr gut eine Heilmethode bei einer Thierart versagen, während sie bei der anderen rettend wirkt. Das Letztere wird der Fall sein, wenn die Antitoxinwirkung durch die an und für sich schon starke Widerstandsfähigkeit noch unterstützt wird. Es können also die Ergebnisse dieser Methode an Thieren nicht die Ergebnisse beim Menschen präjudiciren. Es wäre ja schon werthvoll, wenn es gelänge, einzelne Fälle, für welche die subcutane Antitoxineinverleibung nicht ausreichte, zu retten, und dieser Umstand war es auch, weshalb wir diese Heilmethode auf der Klinik beim Menschen anwen-

¹ Siehe auch Bruno, Deutsche med. Wochenschrift 1899, Nr. 23.

deten, zumal die Duralinfusion, wenigstens beim Tetanus, eine ungefährliche Methode zu sein scheint. Bisher ist diese Methode mit folgendem Ergebniss versucht worden: Jaboulay¹ 2 Fälle todt, Heubner² 3 Fälle todt, Moxter³ 1 Fall todt, v. Leyden⁴ 1 Fall geheilt, Schultze⁵ 1 Fall geheilt, Mendel-Schuster⁶ 1 Fall geheilt.

Die Anwendung der Methode geschieht folgendermassen: Man sticht, wie bei der Quincke'scheu Lumbalpunktion, zwischen 3. und 4. Lendenwirbel mit der circa 4 cm langen Nadel ein, welche an eine Spritze, mit der mau nachher injiciren will, genau passt. Man lässt aus der Nadel 10—20 cm³ Spinalflüssigkeit ausfliessen, d. h. so viel Flüssigkeit, wie man nachher Serum einspritzen will, dann spritzt man langsam, etwa in 1 Minute 2 cm³ Flüssigkeit ein, im Ganzen 10—20 cm³.⁷ Sowohl in dem von v. Leyden beschriebenen Falle, als auch in dem Schuster'schen stieg nach der Duralinfusion vorübergehend die Temperatur nicht unerheblich über 39°, um aber schon nach wenigen Stunden zur Norm abzufallen. Für diese Temperatursteigerung können wir bisher keine geeignete Erklärung geben.

Man hat gegen die subdurale Antitoxineinführung eingewandt, dass das in der Blutbahn circulirende Gift nicht neutralisirt würde; wir haben aber festgestellt, dass dies in gleicher Weise der Fall ist wie bei der subcutanen Antitoxineinverleibung.

Die oben erwähnten Erfahrungen, welche bisher mit der Anwendung der Duralinfusion des Heilserums gemacht worden sind, gestatten noch kein abschliessendes Urtheil. Nach unserer Meinung scheint diese Methode theoretisch und praktisch die empfehlenswertheste zu sein.

Diese Auseinandersetzungen führen uns zu folgenden Rathschlägen in der Anwendung der Serumtherapie. Wir halten es für gerathen in jedem Falle von Tetanus das Heilserum anzuwenden, und zwar aus folgender Ueberlegung.

Es haben nämlich alle Autoren übereinstimmend gefunden, dass das Blutserum eines Kranken, der mit Heilserum behandelt ist, nicht nur kein Tetanusgift mehr enthält, sondern sogar antitoxisch wirkt. Es

¹ Lyon médical 20 Nov. 1898, p. 377 und 378.

² Heubner, Deutsche med. Wochenschrift 1899, Nr. 47.

³ Privatim mitgetheilt.

⁴ v. Leyden, Berliner klin. Wochenschrift 1899, Nr. 29.

⁵ Schultze, Grenzgebiete der Medicin und Chirurgie, Bd. 5, Heft 1.

⁶ Anfangs durch Duralinfusion, später durch Gehirninjection behandelt.

⁷ Da diese Methode beim tetanischen Menschen wegen des Emprosthotonus nicht ganz einfach auszuführen ist, macht man zweckmässig $\frac{1}{2}$ Stunde zuvor eine Morphiumeinspritzung von 0.015—0.02 gr. Die auf einmal eingespritzte Menge Antitoxin betrug in dem v. Leyden'schen Falle 2 gr, in 15 cm³ Wasser gelöst. (Behring's Antitoxin.)

ist eine einzige Ausnahme hiervon bekannt geworden, nämlich der Befund von Kraus, der das Gift in einem mit Serum behandelten Falle toxisch fand. Diese Ausnahme dürfte sich leicht erklären, wenn wir annehmen, dass die injicirte Antitoxinmenge zu gering war und nicht zur Neutralisation des Giftes ausgereicht hat.

Aus diesen immer wieder auch von uns constatirten Thatsachen geht hervor, dass alles Gift, welches noch nicht im Centralnervensystem gebunden ist, durch das Antitoxin neutralisirt werden kann. Diese Indication kann das Heilserum sicher erfüllen, und es ist kein Mittel bisher bekannt geworden, welches dies vermochte, ausser dem Heilserum. Aus diesem Grunde schon ist man in jedem Falle von Tetanus zur Anwendung von Heilserum verpflichtet, da man von dem Augenblicke an, in welchem man das Heilserum angewandt hat, jede neue Giftbindung verhindert.

Der Gebrauch des Heilserums ist auch noch nach einer anderen Richtung hin von der grössten Bedeutung. Man hat nämlich vielfach vorgeschlagen, die betreffenden Glieder, an denen die Tetanusinfection vorgekommen ist, zu amputiren, um von der Wunde aus eine weitere Resorption des Giftes zu verhindern. Unsere Betrachtungen haben uns aber gezeigt, dass das Gift, welches noch nicht in das Centralnervensystem gelangt ist, welches sich also noch in der Circulation befindet, nach Beginn der Serumbehandlung überhaupt gar nicht mehr gefürchtet zu werden braucht, da doch das mit dem Heilserum eingespritzte Antitoxin dieses Gift in der Circulation abfängt und so hindert, in das Centralnervensystem zu gehen. Wir brauchen also das Glied, an dem sich die Wunde befindet, welche Tetanusbacillen enthält, nicht mehr zu entfernen, da wir eine Neuproduction von Gift nicht fürchten. Ja man kann geradezu sagen, dass eine Amputation eines Gliedes, wenn keine andere Indication dafür vorliegt als die Möglichkeit der Giftresorption von der Wunde aus, als ein völlig überflüssiger und demnach unzulässiger Eingriff bezeichnet werden muss. Selbst wenn wir jener Anschauung das Wort reden, welche auch eine Verbreitung des Tetanusgiftes längs der Nervenbahnen annimmt, so spricht das nicht gegen unsere Anschauung von der conservirenden Behandlung des verletzten Gliedes, weil ja das Antitoxin durch die Gefäss- und Lymphbahnen direct der Wunde zugeführt wird und in der Wunde schon die Neutralisirung des Giftes vornehmen kann. Dabei braucht man natürlich nicht gleich so weit zu gehen und jede energische antiseptische Behandlung der inficirten Wunde abzulehnen; man wird diese, wenn es irgend geht, excidiren oder mit dem Thermocauter behandeln. Auch energische Auswaschungen mit 3^oiger Carbollösung oder Sublimat 1:2000—5000 sind am Platze. Bei puerperalem Tetanus hat man für eine Ausspülung des Uterus Sorge zu tragen

und, wenn irgend möglich, eine Auskratzung desselben vorzunehmen; auch kann man, wie das Behring¹ neuerdings empfiehlt, das Serum intrauterin oder intravaginal anwenden.

Wenn man die Wunden derartig behandelt, so kann man sicher sein, dass dort an eine erhebliche Lebensfähigkeit des Tetanusbacillus nicht mehr zu denken ist. Mitunter ist es unmöglich die Eintrittspforte des Tetanusbacillus zu finden; in diesem Falle empfiehlt es sich, der ersten Einspritzung von 5 gr (250 I. E.) Behring'schen Antitoxins nach 2—3 Tagen wieder 2 gr folgen zu lassen und dieses so lange zu wiederholen, bis man sicher ist, dass der Organismus mit den Tetanuskeimen fertig geworden ist. Wir empfehlen neben der Duralinfusion des Antitoxins stets noch subcutane Injectionen zu machen, um eine bessere Vertheilung des Antitoxins im Körper zu ermöglichen, und zwar 2 gr in 15 cm³ Wasser gelöst subdural und 3 gr in 30 cm³ Wasser gelöst subcutan.

Da wir mit der Heilserumbehandlung das noch nicht im Rückenmarke gebundene Gift neutralisiren können, so wird selbstverständlich diese Serumbehandlung die besten Erfolge da haben müssen, wo noch nicht eine krankmachende Dosis von Tetanusgift gebunden ist, d. h. wo wir es prophylaktisch bei Verletzungen anwenden, bei denen wir Grund haben, daran zu denken, dass sich eine Intoxication mit Tetanusgift entwickeln wird.

In der That hat Nocard² festgestellt, dass, seitdem er jede Verletzung bei Pferden prophylaktisch mit Tetanusantitoxin behandelte, niemals Tetanus bei diesen Pferden aufgetreten ist, und zwar hatte er 2727 verwundete Pferde gespritzt, während unter nicht gespritzten Pferden 191 Fälle von Tetanus in derselben Zeit beobachtet wurden. Ferner berichtete Nocard, dass in einem bestimmten Gewerbe jährlich 4—6 Fälle von Tetanus vorkamen. Seitdem jeder Verletzte sofort mit Serum behandelt wird, ist kein Tetanusfall wieder beobachtet worden.

Es dürfte sich empfehlen, bei allen verdächtigen Aborten und Verletzungen, namentlich mit Erde, prophylaktisch Tetanusserum anzuwenden. Prophylaktisch angewandt ist es nicht nur unschädlich, sondern auch wirksam. Hierbei genügt die subcutane Applicationsmethode und die oben erwähnten Dosen.

In neuester Zeit hat man versucht, anderen, älteren Behandlungsmethoden beim Tetanus eine experimentelle Grundlage zu geben, indem Babes³ nach der Injection mit Tetanusgift die Thiere mit Morphinum, Brom-

¹ Behring, Therapie der Gegenwart 1900, März.

² Nocard, Académie de médecine 1895 und 1897.

³ Babes, Tetanus. New-York, William Word and Company, 1898.

kali und Chloralhydrat behandelte. Er behauptet, dass diese Thiere ihre Controlthiere überlebten, ja dass sogar einige so behandelte Thiere durchkamen. Bacelli spritzt mehrmals täglich 1—2 cm^3 einer 2—3%igen Carbolsäure ein; im Ganzen 0.3 *gr* Carbolsäure pro Tag. Zugleich gibt er 0.04—0.06 Morphium.

Die von Bacelli empfohlene Methode mit Carbolsäureinjectionen ist von Courmont und Doyon an Thieren geprüft worden, jedoch mit negativem Resultate. In Italien und in England sind mit der Methode Erfolge bei Menschen erzielt worden. So hat Ascoli¹ von 33 Fällen nur 1 verloren. In Deutschland scheint sie bisher nicht erprobt zu sein.

Ebenfalls experimentell begründet ist die Methode, mit Gehirnschubstanz Tetanus zu behandeln, die auf den Experimenten von Wassermann und Takakis basirt (Krokiewicz², Schuster u. A.). Die Methode ist wohl ernstlich nur als eine verschlechterte Serumbehandlung aufzufassen, indem mit einer geringeren Menge Antitoxin dafür desto grössere Mengen abscess- und nekrosenbildende Substanzen eingeführt werden.

5. Die Behandlung der tetanischen Krampfanfälle.

Wir haben gesehen, dass die erste Indication der Tetanusbehandlung, die Neutralisation des Tetanusgiftes nur von einem einzigen Mittel, wenn auch in leider nicht vollkommener Weise erreicht wird, nämlich vom Heilserum. Die Milderung der Krämpfe, welche nicht unwichtiger ist, weil jeder Krampf den Tetanischen in Gefahr bringen kann, zu ersticken, oder doch wenigstens eine erhebliche Schwächung seiner Kräfte hervorruft, wird unmittelbar nicht durch das Heilserum erreicht. Zu diesem Zwecke gebrauchen wir die Narcotica, deren Hilfe zwar ebenfalls unvollkommen, aber, wie wir sehen werden, unentbehrlich ist.

Fast gleichartig in der Wirkung auf die tetanischen Contracturen und von gleich autoritativer Seite empfohlen sind das Chloralhydrat, Sulfonal, Bromkali, Urethan (v. Jacksch³), Opium und Morphium. Man hat sie per os, per klysmata oder subcutan angewandt.

Wir sind der Ansicht, dass beim Tetanus, sobald der Trismus ausgebrochen ist, die Darreichung der Medicamente per os möglichst zu unterbleiben hat, da der geringste Krampf in der Schlingmuskulatur ein Verschlucken und somit die unerwünschte Complication der Schluckpneumonie herbeiführen kann. Wir geben daher die Medicamente, wie man dies ja sehr gut thun kann, per klysmata oder subcutan.

¹ Cit. nach Stadelmann, Deutsche Aerztezeitung 1900, Heft 1, S. 10.

² Krokiewicz, Wiener klin. Wochenschrift 1898, Nr. 34 und 1899, Nr. 28.

³ v. Jacksch, Die Vergiftungen. Wien, Hölder, 1897, S. 311.

Die besten Wirkungen haben wir noch vom Morphium gesehen, und zwar besonders in dem obenerwähnten Falle von Tetanus puerperalis, den wir auch mit der Duralinfusion des Antitoxins behandelt haben. In diesem Falle gaben wir pro die 0·1—0·15 *gr* Morphium subcutan und zwar in Dosen von 0·02 *gr* auf einmal. Wir sahen den Trismus, welcher so heftig war, dass die Zähne fest aufeinandergepresst waren, für mehrere Stunden fast völlig verschwinden. Auf Berührung traten dann fast gar keine Krämpfe auf. Während dieser Zeit konnte die Kranke auch erheblich besser schlucken und hatte namentlich einen erquickenden Schlaf. Von kleinen Dosen Morphium (0·005—0·01 *gr* pro dosi) haben wir nicht eine so gute Wirkung gesehen. Es dürfte sich daher empfehlen, die Heilserumtherapie mit einer Therapie von grossen Dosen Morphium zu combiniren. Diese grossen Dosen kamen 3 Tage lang zur Anwendung, dann gingen wir, weil der Zustand sich besserte, allmählig herunter von 0·1 *gr* pro Tag auf 0·05 *gr* u. s. w. Ferner sind grosse Dosen von Bromkali bis zu 10 *gr* pro Tag empfohlen, in gleichen Mengen Jodkali. Cocain wird in Dosen von 0·01—0·03 *gr* pro Tag gegeben. Chloralhydrat kann bis 15 *gr* gegeben werden, Urethan bis zu 15 *gr*. Diese Mittel können per os, per klyisma oder subcutan angewandt werden. Schliesslich sind auch noch kühle Bäder und Sauerstoffinhalationen empfohlen. Von letzteren wird neuerdings behauptet, dass sie die Strychninkrämpfe im Thierexperiment zum Verschwinden bringen¹. Gegen die Bäderbehandlung möchten wir einwenden, dass das Bewegen, das bei diesen doch nicht zu umgehen ist, den Kranken schädlich ist.

Man wird vielleicht gegen die von uns combinirte Behandlung des Tetanus mit Heilserum und mit grossen Dosen von Morphium einwenden, dass letztere das Herz in seiner Function schädigen können. Dies ist nach unseren Erfahrungen nicht der Fall. Es scheint überhaupt, als ob bei gewissen Intoxicationen, wie z. B. auch bei der Diphtherie, die Fähigkeit des Organismus, grosse Dosen von Alkohol oder Alkaloiden zu vertragen, wächst; so sahen wir bei der von uns geübten Behandlung der Diphtherie mit grossen Dosen Alkohol (Sherry, Cognac), bis zu $\frac{1}{4}$ *l* pro Tag niemals irgend welche Intoxicationserscheinungen auftreten.

6. Die Ernährung des Tetanuskranken.

Die dritte Indication, welche die Behandlung beim Tetanus zu erfüllen hat, ist die Ernährung. Die Ernährung per os muss möglichst eine flüssige sein und ist auf das grösste Minimum zu beschränken, zumal die Ernährung per Klyisma wohl eine weit ausgiebigere, gerade beim

¹ Osterwald, Deutsche med. Wochenschrift 1900, 1. März, S. 49.

Tetanus, sein kann als bei anderen Erkrankungen. Je weniger wir per os geben, desto mehr vermeiden wir die Gefahr einer Schluckpneumonie. Wenn wir ein Klystier geben, so tritt darnach ein Sphinkterkrampf auf, welcher das Wiederausfließen der Nahrung verhindert und auf diese Weise auch die Resorption derselben erhöht. So haben wir z. B. einer Patientin beim Tetanus 2 Tage lang 1·5 l Milch per klyisma geben können, welche sie völlig bei sich behalten hat. An 2 folgenden Tagen hat sie je 1 l per klyisma bei sich behalten. Die Nährklystiere, die zur Anwendung kamen, bestanden aus 500 cm³ Milch, welchen 50 gr Nutrose zugesetzt waren, 1 Esslöffel Kochsalz, $\frac{1}{8}$ l Cognac und 20 Tropfen Tinctura opii simplex. Sie erhielt drei solcher Klystiere pro die. Per os haben wir nur 0·25—0·5 l Milch gegeben. Ist der Trismus geringer geworden, so kann man selbstverständlich per os zulegen und die Nährklystiere beschränken; immer wird der Trismus massgebend dafür sein, ob man die Nahrung per os vermehren soll oder nicht, ebenso ob man sie flüssiger oder fester gestalten soll. Selbstredend kann man hier ausgiebige, leicht in Milch lösliche Nährpräparate anwenden, wie Eucasin, Nutrose, Sanatogen, Plasmon, Eulactol etc. — Gelegentlich muss man auch zu der schon von Hippokrates geübten Methode greifen, dem Kranken die Nahrung durch die Nase einzuflöschen.

In neuerer Zeit hat man sich besonders für sehr schwierige Fälle der Ernährung der schon früher angewandten, aber in Vergessenheit gerathenen Methode der subcutanen Ernährung wieder vielfach bedient (v. Leube, v. Leyden, Burghart, J. Müller, Paul Jacob u. A.). Man injicirt zu diesem Zwecke auf einmal 100—200 gr sterilisirten Olivenöls oder 50 bis 100 gr wasserfreien, chemisch reinen Traubenzucker (Kahlbaum, Berlin, Schlesische Strasse). Der Traubenzucker wird in 8—10% Lösung injicirt; concentrirtere Lösungen darf man nicht anwenden, weil diese zu sehr schmerzen. Man injicirt 500—1000 cm³ auf einmal. Zur Einspritzung bedient man sich des Sahli-Strauss'schen Apparates (Zeitschrift für Krankenpflege, April 1898) oder des von Burghart angegebenen Apparates (Zeitschrift für Krankenpflege, August 1899). Man kann aber auch einfachere Vorrichtungen sich construiren.

Zum Schlusse noch Einiges über die Krankenpflege des Tetanischen. Das Krankenzimmer soll nicht zu hell sein. Es muss absolut vor Lärm geschützt werden. Der Boden muss mit Decken oder Teppichen belegt sein, das Wartepersonal leichtes Schuhzeug tragen, da jedes Geräusch einen tetanischen Anfall auslösen kann. Der Kranke muss auf einem Wasserkissen oder doch so weich liegen, dass die schmerzhaften Contracturen nicht noch durch die Härte des Lagers verstärkt werden. Auch hüte man sich ja durch Anstossen an das Bett Krämpfe hervorzurufen.

Alle mechanischen Eingriffe sollen mit grosser Vorsicht gemacht werden, um nicht durch plötzlichen Stoss Unglück anzurichten (Rose). Zu dem Zwecke empfehlen wir vorher Morphium zu geben. Beim Katheterisiren, Anwendung von Sonden zum Klystier nehme man nur weiches Material (biegsamen Kautschuk, Gummikatheter), da man bei der Starre der Muskeln sonst leicht Verletzungen machen kann.

