Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität in Zürich. (Direktor: Prof. Dr. Cloetta.)

Ueber die Behandlung der Kreislaufstörung bei Diphtherievergiftung.

Von A. Iwanowa.

Die Kreislaufstörungen bei der Diphtherievergiftung sind eine klinisch nur zu oft beobachtete und auch anatomisch und experimentell mehrfach studierte Erscheinung. Wir haben im Diphtherietoxin ein schweres Zellgift zu sehen, das eine ganze Reihe von Organen im Körper ergreift. So sind bekanntlich besonders hochgradige Leberveränderungen beobachtet, dann gehören Nieren- und Nebennierenläsionen zum anatomischen Bild und ebenso Veränderungen am Herzmuskel. Diese letzteren scheinen sich verschieden zu gestalten, je nach der Dauer der Vergiftung, was ja auch nichts Besonderes auf sich hat. In schweren Fällen kann es zu einer vollständigen Zerstörung des Muskelpotoplasmas kommen.

Mollard und Regaud¹⁾ haben hieüber sehr ausführliche Studien an Hunden ausgeführt. Die Läsion der Muskelfasern ist bei schwerer akuter Vergiftung diffus, bei der subakuten mehr herdweise. Die diffuse Erkrankung besteht anatomisch in parenchymatöser Trübung mit fettiger Degeneration, bei der subakuten in einer ganzen Reihe verschiedenartiger Veränderungen, die schließlich zu völliger Vernichtung der Muskelfasern an einzelnen Herden führen können. Daß diese ausgesprochenen Veränderungen in Verbindung mit den Läsionen, die das Gift auch an anderen Organen hervorruft, zu einer schweren Beeinträchtigung der Zirkulation führen können, ist nicht weiter zu verwundern. Es läßt sich denn auch experimentell sehr leicht das starke Sinken des Blutdruckes an mit Diphtherietoxin vergifteten Tieren nachweisen. Hunde und Kaninchen verhalten sich dabei verschieden, indem die ersteren auf große Dosen schon innerhalb weniger Stunden eine Zirkulationsstörung aufweisen, während beim Kaninchen selbst nach der zwanzigfachen letalen Dosis ein Latenzstadium von etwa 20 Stunden besteht, während welcher keine bemerkbaren Veränderungen sich abspielen. — Worauf beruht nun die gewöhnliche Form der Zirkulationsstörung? (Von der ganz schweren Vergiftung sehe ich hier ab.) Handelt es sich mehr um eine Lähmung der Gefäße oder des Herzens? Die Beantwortung dieser Frage hat auch eine therapeutische Bedeutung; denn ja nach ihrem Ausfall wird man, eine vernünftige und pathologisch denkende Therapie vorausgesetzt, die entsprechenden Mittel auszuwählen haben. Romberg und Pässler²⁾ fanden das Vasomotorenzentrum durch reflektorische Erregung nicht mehr beeinflussbar, dagegen konnten sie durch Bauchmassage, d. h. durch Zuführen einer großen Blutmenge zum Herzen den Aortendruck steigern. Sie schließen daraus, daß die Herzkraft noch ordentlich erhalten und daß die Blutdrucksenkung hauptsächlich durch Vasomotorenlähmung bedingt sei. Auch Enriquez und Hallion³⁾ fanden eine starke Lähmung des Vasomotorenzentrums; bei Kompression der Aorta sahen sie den Druck ansteigen, aber nicht sehr hoch; sie schließen daraus, daß sowohl das Vasomotorenzentrum als auch das Herz gelähmt sei. v. Steyskal⁴⁾ hat den Druck in der Carotis und im linken Vorhof gemessen und für diesen „Quotienten der Herzarbeit“ ein Sinken bei schwerer Diphtherievergiftung der Hunde beobachtet, woraus er auch den Schluß zieht, daß beide Teile des Zirkulationsapparates Herz und Gefäße geschädigt seien.

Auch Rolly⁵⁾ hat am isolierten Säugetierherz die Schädigung durch Diphtheriegift nachweisen können, daneben hebt er aber auch die intensive Gefäßlähmung hervor. Ob diese letztere Lähmung vielleicht bedingt sei durch eine funktionelle Schädigung der Nebenniere und Insuffizienz ihrer Sekretion, wodurch Gefäßdilata-

tion hervorgerufen werden könnte, hat neulich Ehrmann⁶⁾ untersucht; es ließ sich jedoch auch bei schwerer Vergiftung keine Verminderung der Adrenalinbildung nachweisen.

Im großen und ganzen scheinen also die experimentellen Arbeiten zunächst sicher eine Lähmung des Vasomotorenzentrums festzustellen, und daneben ist auch eine mit der Dauer der Vergiftung zunehmende Herzschwäche nachgewiesen. Inwieweit diese Störungen maßgebend sind für den letalen Ausgang, soll hier zunächst nicht untersucht werden; die Fragen, die ich mir stellte, waren folgende: 1. Welche Mittel erscheinen geeignet, das erwähnte Symptom der Diphtherievergiftung zu bekämpfen, und 2. läßt sich durch systematische Anwendung eines als wirksam befundenen Mittels der Verlauf der Vergiftung beeinflussen?

Als Versuchstiere dienten ausschließlich Kaninchen; das Diphtheriegift wurde uns in reichlicher Menge zuvorkommender Weise von Herrn Prof. Kolle in Bern zur Verfügung gestellt. Ich orientierte mich zunächst über die Giftigkeit des Präparats, indem ich verschiedenen Tieren steigende Mengen einspritzte. Es zeigte sich, daß man mit ziemlicher Genauigkeit den Verlauf der Vergiftung bestimmen kann. Wurde einem Tier 0,1 ccm per kg eingespritzt, so trat der Tod unter schweren Lähmungserscheinungen schon nach etwa 30 Stunden ein; wurden dagegen nur 0,025 ccm pro kg injiziert, so dauerte die Vergiftung vier bis fünf Tage und verlief dabei stets in charakteristischer Weise. Es wurde bei den Kaninchen sehr darauf geachtet, stets ganz gleichmäßiges Tiermaterial aus derselben Zucht zu verwenden und diesem Umstande ist es auch zu danken, daß ich mit ziemlicher Sicherheit je nach der Dosis den Verlauf bestimmen konnte. Wurden 0,025 ccm gebraucht, so ergaben sich folgende typische Veränderungen, die ich an einem Beispiele anführe.

Normal. Nach der Injektion.

		1. Tag	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
Gewicht	3000	2900	2850	2800	2750	Tod
Puls	240	280	280	260	240	
Atmung	180	128	140	80	120	
Temperatur	39,7	40,0	39,4	38,0	37,2	

Wie ersichtlich, nimmt das Körpergewicht vom ersten bis zweiten Tage an ab, die Temperatur stieg in einigen Fällen am ersten Tage, von da ab beginnt sie langsam zu sinken; stärkeres Fieber habe ich nie beobachtet, eine ganz interessante Erscheinung für die Lehre der Toxinwirkung. Die Atmung reduzierte sich auch parallel mit dem Sinken der Temperatur. Die Pulszahl zeigte unregelmäßiges Verhalten, bald stieg sie etwas, bald nahm sie eher ab. Stets traten gegen das Ende hin typische Lähmungen der hinteren Extremitäten auf. Man hatte den Eindruck, daß es sich um eine schwere, allgemeine Zellenvergiftung mit Herabsetzung aller Funktionen handelt. Nachdem so die allgemeine Wirkung und der Verlauf festgestellt waren, begann ich mit dem Studium der Zirkulationsstörungen. Es wurde bei einem Kaninchen Pulskurve und Blutdruck aufgezeichnet, dann das Tier mit Diphtherietoxin injiziert und je nach der Höhe der Dosis nach 30 oder 48 Stunden der Blutdruck wieder untersucht. Er zeigte sich stets erheblich verändert, und in diesem pathologischen Stadium wurden dann die therapeutischen Experimente durchgeführt, über die ich jetzt ausführlich berichten will. Sämtliche Tiere erhielten vor jedem Blutdruckversuch 1 g Urethan subkutan zur allgemeinen Beruhigung. Alle medikamentösen Injektionen wurden intravenös gemacht. Bei der Blutdruckmessung wurde am gedämpften Hg Manometer der mittlere Druck bestimmt und mit dem Hürthleschen Tonometer die Pulsamplitude gemessen.

Versuch Kaninchen No. 8.

Zeit	Blutdruck mm Hg	Pulszahl	Amplitude	Gewicht g	Bemerkungen
1. Juni 10 Uhr morgens	104	240	4 mm	2300	erhält 0,04 ccm DT pro kg subkutan.
3. Juni 4,5	80 70	246	1 1/3 mm	2000	sehr geringe Amplitude, s. Kurve I. Injektion von 0,02 Coffein.
4,7 4,9 4,12 4,15	130 70	308	3 1/2 mm		Injektion 0,02 Coffein und Digitalin 2 ccm.
4,17 4,20	130 125	252	2 1/2 mm		fn der Kurve II tritt die verbesserte Gefäßspannung deutlich hervor.
4,35	110	264			

1) Lésions chroniques du myocarde consécutives à l'intoxication diphtherique. Journ. de physiol. et de path. gén. 1899.

2) Deutsches Archiv für klinische Medizin Bd. 64.

3) Arch. de physiol. et de pathol. gén. 1898.

4) Zeitschrift für klinische Medizin Bd. 44 n. 51.

5) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 42.

1) Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 55.

Kurve II.

Kurve III.

Kurve IV.

Kurve I.

Versuch Kaninchen No. 9.

Zeit	Blutdruck mm Hg	Puls- zahl	Amplitude	Ge- wicht g	Bemerkungen
1. Juni 11 Uhr morgens	106	270	4 mm	2500	erhält 0,04 ccm DT pro kg.
3. Juni				2300	
4,40	80	240	mm		Puls irregulär, dicrot, s. Kurve III.
4,43	80				Coffein 0,02.
4,46	80	276	1 3/4 mm		
4,48	75				Digalen 2 ccm.
4,51	100				
4,52	120	264	3 1/2 mm		s. Kurve IV, gute Spannung.
4,55	110				

Es ergibt sich aus diesen beiden Versuchen, daß Coffein vorübergehend den Blutdruck zu steigern vermag, bald aber wieder eine Senkung erfolgt, daß dagegen diese Steigerung viel anhaltender ist, wenn sich zur Coffeinwirkung Digitalis addiert. Im folgenden wurde der Versuch umgekehrt, indem zuerst Digalen gegeben wurde, um den Effekt von diesem allein festzustellen und dann Coffein nachgeschickt.

Versuch Kaninchen C.

Zeit	Blutdruck mm Hg	Puls- zahl	Amplitude	Ge- wicht g	Bemerkungen
18. Juli 10 Uhr morgens	104	240		2000	erhält 0,045 ccm per kg.
19. Juli				1550	
4,23	90				
4,32	80	254	5 mm		
4,40	85				Digalen 2 ccm.
4,44					
4,45	110	276	5 mm		
4,51	100				
4,54					Coffein 0,03 intravenös.
4,57	110				
5,03	105				
5,05	105	288	4 mm		
5,15	105				

Es ergab sich dabei eine kräftige und anhaltende Steigerung durch Digalen allein; diese wurde aber noch weiter gefördert und namentlich stabiler gemacht durch die nachfolgende Coffeindose; ich kann also nur bestätigen was bereits Doctorowitsch¹⁾ an

1) Doctorowitsch, Therapie der Gegenwart 1906, S. 343.

Menschen festgestellt, daß die Kombination von Coffein und Digalen sehr günstige Resultate ergibt, was auch noch an zwei weiteren Versuchen festgestellt wurde.

Am meisten gespannt war ich auf die Wirkung des Kampfers, wird er doch immer noch auch bei Diphtherie als das Primum refugium bei Herzschwäche betrachtet, obwohl ja gerade das spasmophile Alter der Patienten für einen ausgiebigen Gebrauch dieses Mittels manchmal Bedenken hat.

Versuch Kaninchen E.

Zeit	Blutdruck mm Hg	Puls- zahl	Amplitude	Ge- wicht g	Bemerkungen
22. Juli 8 Uhr abends	104	236		2000	Injektion 0,05 ccm DT pro kg subkutan.
24. Juli				1700	
9,20	80				
9,25	70	276	7 mm		Kampfer 0,02
10,03	80				
10,04	35				
10,05	70	256	5 mm		
10,10	80-90				Kampfer 0,02
10,20					
10,21	35				
10,28	60				
10,39	50				
10,43	40				trat Herzlähmung ein.

In ganz gleicher Weise verliefen auch zwei weitere Kampferversuche. Die Resultate haben mich enttäuscht; ich hatte gehofft, bei dieser Infektionskrankheit noch einen günstigen Einfluß des Kampfers feststellen zu können. Steht dieses Resultat im Gegensatz zur klinischen Beobachtung? Das ist schwer zu sagen, weil einwandfreie Untersuchungen hierüber speziell nicht vorliegen. Wenn etwa 12-24 Stunden nach Kampferbehandlung der Puls besser wird, so ist damit ja nicht gesagt, daß dies eine Herzwirkung sei, es kann sich auch um eine Beeinflussung des zentralen Nervensystems handeln, entweder, indem das Atmungszentrum oder, wie vielfach für Kampfer noch angenommen, das Vasomotorenzentrum angeregt wird. Um dieser Sache noch näher zu kommen, habe ich versucht, festzustellen, wie groß der Anteil der Gefäße und des Herzens an den Störungen in meinen¹⁾ Diphtherievergiftungen ist. Zu diesem Zweck wurde während des Blutdruckversuchs teils reflektorisch das Gefäßzentrum erregt, teils die Strombahn stark eingeengt durch Kompression der Aorta über dem Zwerchfell; um dieses letztere leicht und ohne jede Nebenverletzung ausführen zu können, wurden auf der linken Thoraxseite drei Rippen reseziert unter sorgfältiger Vermeidung jeder Blutung, die Aorta angeschlungen und im gegebenen Moment der Faden zugezogen. Wird die Operation sorgfältig ausgeführt, so erleidet der Blutdruck dadurch allein nicht die geringste Schwankung.

Versuch Kaninchen D.

Zeit	Blutdruck mm Hg	Puls- zahl	Amplitude	Ge- wicht g	Bemerkungen
22. August 6 Uhr abends	104	256		2200	erhält 0,05 ccm DT pro kg subkutan.
23. August				1800	elendes Aussehen, stark gelähmt.
4,10	60	276	5 mm		künstliche Respiration.
4,20					Resektion von drei Rippen links beendet, Anschlingen der Aorta.
4,44					I. Kompression der Aorta während 30 Sekunden. Kompression gelöst.
4,46	70	216	3 1/2 mm		
4,47	115				
4,48	40				Injektion von 2 ccm Digalen.
4,52	80				
4,57	85	262	4 mm		Coffein 0,04 g.
4,59	150	170	6 mm		II. Kompression der Aorta 30 Sekunden lang. Kompression gelöst.
5,11	70				
5,16	90	192	3 1/2 mm		III. Kompression der Aorta 30 Sekunden lang. Kompression gelöst.
5,20	130				

(Fortsetzung der Tabelle auf Seite 21, oben.)

Nachstehend gebe ich noch die zu diesen Versuchen gehörigen Kurven. Die erste entspricht der Erhebung, die der Blutdruck erfährt unter Kampfer, sie ist wie oben ersichtlich identisch mit der ohne Kampfer; die zweite, diejenige unter Coffein und Digalen; der Blutdruck ist der mittlere in 1/2 Hg mm aufgezeichnet von der

1) Es ist ja von vornherein möglich, daß verschiedene Diphtheriegifte sich in dieser Richtung verschieden verhalten.

Versuch Kaninchen F.

Zeit	Blutdruck mm Hg	Pulszahl	Amplitude	Gewicht g	Bemerkungen
20. September 10 Uhr morgens	105	256		3500	erhält 0,04 ccm DT pro kg subkutan.
21. September 9,50	50			2900	künstliche Respiration.
10,5	70				
10,8	72	160			Resektion von drei Rippen links beendet, anschließen der Aorta.
10,12	70				
10,25	76				
10,28	114				I. Kompression der Aorta 30 Sekunden lang.
10,30	76				Injektion von Kampfer 0,02.
10,33					
10,38	74				II. Kompression der Aorta 30 Sekunden lang.
10,40	112				Injektion von Coffein 0,02 + Digitalen 2 ccm.
10,43	74				
10,50	74				
10,52	84				
10,56	90				
10,58	140				III. Kompression der Aorta 30 Sekunden lang.
11,5	78				Injektion von Coffein 0,02.
11,10	80				
11,11	138				IV. Kompression der Aorta 35 Sekunden lang.

Abscisse aus, die Pulscurve ist mit Torsionsmanometer geschrieben; Zeitregistrierung = $\frac{1}{2}$ Sekunde.

Diese beiden Experimente sind sehr instruktiv: sie zeigen, daß das Herz trotz der schweren Intoxikation noch über ziemlich große Reservekräfte verfügt, indem ohne Medikamente auf Aortenkompression eine Steigerung um 34 mm Hg zustande kommt; es zeigt sich ferner, daß eine Kampferinjektion an dieser Leistungsfähigkeit nichts ändert (zweite Kompression). Dagegen ruft auch hier die Injektion von Digitalen und Coffein eine Druckerhöhung hervor; bei der dritten Kompression steigt der Druck um 50 mm Hg absolut und um 26 mm Hg höher, als während der Kampferwirkung, trotzdem das Herz durch die zwei vorhergehenden Kompressionen schon aufs äußerste angestrengt worden; bei der vierten Kompression stieg der Druck nochmals auf 138 mm. Es wurde dann auch ein Versuch mit faradischer Reizung des Trigeminus und Erstickungsversuch ausgeführt, ohne daß es damit gelang, den Blutdruck wesentlich in die Höhe zu treiben. Genau in derselben Weise verliefen noch zwei weitere Experimente unter denselben Bedingungen ausgeführt.

Auf Grund aller dieser Ergebnisse komme ich zu folgenden Schlussfolgerungen: Bei der Blutdrucksenkung im Verlauf der Diphtherievergiftung ist in erster Linie die Gefäßlähmung maßgebend, denn das Herz vermag noch erhebliche Widerstände zu überwinden. Kampferdarreichung ist nicht imstande, den Blutdruck zu heben, was leicht begreiflich, da Kampfer eher eine gefäßerweiternde Wirkung hat. Aber auch die Arbeitsleistung des Herzens selber bei Ausschaltung des Großteils der gelähmten Gefäße vermag Kampfer nicht zu heben. Dagegen ist entsprechend dem pathologischen Zustande: starke Gefäßlähmung, leichtere Herzlähmung, die Kombination von Digitalis und Coffein sehr wirksam, was sich daraus ergibt, daß

bei erhaltener Zirkulation der Blutdruck steigt und bei Ausschaltung der Mehrzahl der Gefäße die Leistungsfähigkeit des Herzens gegenüber dem erhöhten Widerstande ebenfalls relativ und absolut zunimmt. Dieses letztere Experiment beweist, daß neben der Erhöhung des Gefäßtonus auch die Leistungsfähigkeit des Herzens durch die Therapie steigt, und das ist sehr wichtig, denn durch die Gefäßkontraktion wird dem Herzen mehr Blut, d. h. mehr Arbeit zugeführt, die zu bewältigen vielleicht Schwierigkeiten machen würde, wenn nicht gleichzeitig die Energie des Herzmuskels zunähme.

Nachdem ich so an Hand der akuten Zirkulationsstörung festgestellt, was für Mittel geeignet sind, diese Störungen zu beseitigen, wandte ich mich dem Studium der zweiten Frage zu, ob durch systematische Verabreichung solcher Mittel sich irgend eine Veränderung im Krankheitsverlauf erzielen lasse.

Es wurden zu diesem Zweck je zwei Tiere mit den gleichen Mengen Diphtherietoxin eingespritzt und dann eins davon mit dem Medikament behandelt. Bei sämtlichen Tieren wurden Puls und Atmung gezählt, die Temperatur gemessen und das Gewicht festgestellt. Es zeigte sich hier wieder dieselbe konstante Erscheinung der Abnahme des Gewichts und der Körpertemperatur, auch bei den medikamentös behandelten Tieren.

Es wurden behandelt im ganzen: drei Tiere mit Kampfer, sechs mit Coffein, drei mit Digitalen, sechs mit Coffein und Digitalen.

Ueber diese Experimente, die im Verlauf von zehn Wochen durchgeführt wurden, kann ich mich kurz fassen, da die Resultate ganz eindeutig sind. Irgend ein Einfluß auf den definitiven Ausgang der Erkrankung hat sich nicht feststellen lassen, sämtliche Tiere, welche die sicher letale Dosis erhalten hatten, sind mit oder ohne Behandlung zugrunde gegangen. Es entspricht dies ja auch der schweren, allgemeinen Intoxikation und Zelledegeneration, die das Diphtheriegift an den verschiedenen Organen hervorruft; ein Verlauf, an dem die vorübergehende Besserung der Zirkulationsverhältnisse offenbar nichts mehr zu ändern vermag. Es hätten sich vielleicht noch feinere Nuancierungen ergeben, wenn man den Tieren die „annähernd“ letale Dosis gegeben hätte; damit wäre aber auch der persönlichen Auslegung und Willkür Tür und Tor geöffnet gewesen.

Wir kommen somit auf Grund all des vorliegenden experimentellen Materials zu der **Schlussfolgerung**, daß die einzige rationelle Therapie nur in der Bindung des Giftes durch das Antitoxin bestehen kann, um die allgemeine Zelledegeneration möglichst aufzuhalten. Wenn daneben dann bei einem Individuum sich das Zirkulationssystem besonders leicht affizierbar erweist, so wäre diese isolierte Störung nach den oben entwickelten Anschauungen zu bekämpfen und zwar mit um so größerer Aussicht auf Erfolg, je weniger die andern Organe affiziert, je isolierter die Störung am Kreislauf ist.