XIII.

Aus dem pharmakologischen Institut zu Heidelberg.

Ueber die Wirkung des Diphtheriegiftes auf das Herz.

Von

Dr. F. Rolly,

1. Assistent der Kinderklinik.

(Mit 5 Curven im Text.)

Das constanteste und wesentlichste Symptom der experimentellen Diphtherie ist der allmähliche Abfall des Blutdruckes und das fortschreitende Versagen des Kreislaufes. Klinisch findet diese Kreislaufsstörung bekanntlich in den Erscheinungen ihren Ausdruck, die im allgemeinen als Herzschwäche bezeichnet werden. Da nun trotz des grossen Interesses, welches das Verhalten des Kreislaufs gerade bei der Diphtherie beansprucht, nur wenige experimentelle Arbeiten vorliegen, die sich mit der Analyse der Kreislaufsstörung bei der Diphtherievergiftung beschäftigen, und da insbesondere in der Auffassung der Herzwirkung die Schlussfolgerungen der Untersucher nicht unwesentlich von einander abweichen, so folgte ich gerne der Anregung Herrn Prof. R. Gottlieb's, die Einwirkung des Diphtheriegiftes auf das Herz einer erneuten Untersuchung zu unterziehen.

Romberg und Pässler¹⁾ haben in mehreren Mittheilungen über Versuche berichtet, in denen sie die Ursache der Kreislaufsstörungen in einer Reihe acuter Infectionen experimentell zu ergründen suchten. Es ist das grosse Verdienst dieser Forscher, zuerst darauf hingewiesen zu haben, dass man bei dem klinisch als „Herzschwäche“ bezeichneten Zustande nicht bloss an das Herz, sondern auch an das Verhalten der Vasomotoren zu denken habe; sie zeigten, dass auch bei der experimentellen Diphtherie das Absinken des Blutdruckes von seiner normalen Höhe auf ein sehr niedriges Niveau

1) Romberg, Berliner. klin. Wochenschrift 1895. Nr. 51 und 52; Pässler, Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte 1895; Pässler und Romberg, Verhandlungen des Congresses für innere Medicin 1896. S. 256.

als Folge einer Lähmung des vasomotorischen Centrums in der Medulla oblongata anzusehen sei. Pässler und Romberg inficirten Kaninchen mit frischen Diphtherieculturen; die Schnelligkeit in der Entwicklung des Krankheitsbildes variierte darnach, der Verlauf der Kreislaufsstörungen aber war ausserordentlich typisch und unabhängig von der Dauer der Infection. Der Blutdruck sank rascher oder langsamer auf ein sehr niedriges Niveau, bei rapide verlaufenden Fällen erfolgte der Druckabfall innerhalb einer Stunde oder in noch kürzerer Zeit, bei langsamer verlaufenden schien er allmählicher vor sich zu gehen. Da nun sensible Reize im Verlaufe dieser Drucksenkung immer weniger den Blutdruck zu beeinflussen vermochten, und endlich auch Erstickung nur mehr ganz geringe Drucksteigerung hervorrief, so constatirten sie eine vasomotorische Lähmung als Ursache des Druckabfalles. Da anderseits Bauchmassage in ihren Versuchen den Blutdruck noch mächtig steigerte, so nahmen sie an, dass es ausschliesslich die Lähmung des vasomotorischen Centrums in der Medulla sei, welche das Versagen des Kreislaufes hervorrufe; das Herz aber sei an dem Zustandekommen der Drucksenkung unbetheiligt, die Leistungsfähigkeit des Herzens blieb in ihren Versuchen normal.

Ueber eine wesentliche Betheiligung der vasomotorischen Lähmung an der fortschreitenden Drucksenkung kann kein Zweifel bestehen. In Bezug auf die Herzwirkung kamen aber schon zwei weitere im gleichen Jahre mit Romberg's erster Mittheilung erschienene Arbeiten zu wesentlich abweichenden Resultaten.

Beck und Slapa¹⁾ führen das Absinken des Blutdruckes nach Vergiftung mit Diphtherietoxin auf Schädigung des Herzens durch das Gift zurück; Compression der Bauchorta rief in ihren Versuchen bei einer ungemein rapide zum letalen Ende führenden Drucksenkung keine Blutdrucksteigerung hervor.

Auch Enriquez und Hallion²⁾, die einer kurzen Mittheilung aus dem Jahre 1895 in jüngster Zeit eine ausführliche Experimentaluntersuchung über den Einfluss des Diphtheriegiftes auf Kreislauf und Athmung folgen liessen und in Bezug auf das Verhalten des vasomotorischen Centrums zu den gleichen Resultaten kamen wie Romberg und Pässler, nehmen eine gleichzeitige bedeutende Abschwächung der Herzthätigkeit an. Ihre Versuche sind an Hunden

1) Beck und Slapa, Wiener klinische Wochenschrift 1895. Nr. 18.

2) Enriquez und Hallion, Archives de Physiologie normale et pathologique. April 1898.

mit Diphtheriegift angestellt. Sie sahen in einem Versuche den Blutdruck von einem äusserst niedrigen Niveau (20 mm Hg) zwar durch Compression der Aorta in der Brusthöhle noch ansteigen, aber doch nur auf eine im Vergleich zur Leistungsfähigkeit normaler Hundherzen geringe Höhe (70 mm); sie halten zwar selbst die Herzwirkung durch dieses Experiment nicht für ausreichend bewiesen, aber für sehr wahrscheinlich.

I.

Unsere eigenen Versuche stellten wir an Kaninchen an. Wir verwandten ein gelöstes Diphtherietoxin, das wir der Freundlichkeit der Höchster Farbwerke verdanken, und dessen minimale tödtliche Dosis bei subcutaner Einführung 0,025 ccm pro Kilo Kaninchen betrug. Wir benutzten stets überletale Dosen, die im Verlauf von 24—25 Stunden zum Tode führten. Bei Injection einer solchen 12—20 fach letalen Gabe zeigten die Thiere in den ersten 20 bis 23 Stunden durchaus keinerlei Symptome; erst wenige Stunden vor dem Tode verlieren sie ihr normales Aussehen, werden matt und hören auf zu fressen; $\frac{1}{4}$ —1 Stunde vor dem Tode erst lassen sie den Kopf hängen, sinken allmählich zur Seite und reagiren immer weniger auf äussere Reize. Der zeitliche Verlauf der Vergiftung ist dabei von so ausserordentlicher Regelmässigkeit, dass wir es nach einiger Zeit lernten, den Moment des Exitus letalis bei einer bestimmten Dosis auf 24—25 Stunden hinaus bis auf $\frac{1}{2}$ —1 Stunde genau vorherzusagen.

Wir sind uns sehr wohl bewusst, bei Anwendung eines solchen „Diphtherietoxins“ keineswegs mit einer einheitlichen Substanz gearbeitet zu haben; gerade die neuesten Untersuchungen Ehrlich's über die Constitution des Diphtheriegiftes zeigen ja aufs deutlichste, wie complicirt die Zusammensetzung dieses toxischen Agens ist, so dass man eher von Diphtheriegiften als von einem Gift sprechen sollte. Es muss aber hervorgehoben werden, dass qualitativ das Gemisch dieser Diphtheriegifte stets in gleicher Weise auf die Versuchsthiere wirkte, und dass bei der vollständigen Uebereinstimmung des charakteristischen Krankheitsbildes mit den vorliegenden Schilderungen anderer Diphtherieversuche Verunreinigungen des „Giftes“ kaum eine Rolle zu spielen scheinen.

Es sei mir nunmehr gestattet, das Verhalten von Kreislauf und Athmung zu schildern, wie es in unseren Versuchen regelmässig eintrat.

Versuch I am 6. December 1898 (hierzu Curve 1): Schwarzes Kaninchen von 1950 g Gewicht. Injection von 0,8 ccm Diphtherietoxin nachmittags

3 h. 45 m. subcutan in den linken Oberschenkel. — 7. December 1898 nachmittags 4 h.: Kaninchen ist vollständig munter, läuft, wenn man es frei ins Zimmer setzt, in demselben herum, hat eben noch gefressen. Das Thier wird aufgespannt und der Blutdruck von der Carotis aus registriert. Das Kymographion verzeichnet einen Blutdruck von 90 bis 100 mm Hg. Die einzelnen Pulse sind regelmässig, ohne Besonderheiten, die Frequenz 138 in der Minute (Curve Ia). Die Athmung war regelmässig und ruhig. Dieser Zustand blieb ganz unverändert bis 4 h. 40 m., um welche Zeit der Blutdruck zu sinken begann. Auch die Athmung war gleichzeitig oberflächlich und aussetzend geworden. Der Blutdruck sinkt nun rapide; 4 h. 45 m. beträgt er noch 70 mm Hg (b), 10 Minuten darauf (4 h. 55 m.) ist er auf 40 mm gesunken. Der Cornealreflex schwindet, die Respiration wird immer schlechter, sensible Reize wirken immer weniger auf die Athmung ein, bis 5 h. 2 m. völliger Respirationsstillstand eintritt (c). Der Blutdruck beträgt zur Zeit des Athemstillstandes noch 32 mm Hg, die Pulsfrequenz ist nur wenig (von 138 auf 114) abgesunken, die Herzthätigkeit zeigt noch keinerlei Störungen. Die vasomotorische Lähmung ist hingegen schon vollständig ausgebildet, denn die Erstickung, die während der Periode der Blutdrucksenkung immer weniger wirksam wurde, ruft nun keinerlei Blutdrucksteigerung mehr hervor. Es wird sofort künstliche Respiration eingeleitet, und die Curve zeigt bis auf ein geringes weiteres Absinken des Druckes (5 h. 8 m. 24 mm Hg) keinerlei Veränderung (d). Nach wenigen Minuten schon werden die Pulse aber unregelmässig (e), die Pulshöhe nehmen ab, und schon 5 h. 13—15 m., also 15 Minuten nach dem Athemstillstand, steht das Herz still (f und g).

Dieser Verlauf der Erscheinungen von seiten des Kreislaufes und der Athmung war in allen Fällen typisch der gleiche und unsere Versuche stimmten darin insbesondere mit der Schilderung von Enriquez und Hallion völlig überein. Wenige Stunden, ja sogar eine Stunde vor dem Tode, war am Blutdruck noch nichts Abnormes zu bemerken. Nach dem ersten Beginn der Drucksenkung wechselte hingegen die Schnelligkeit der Entwicklung der Symptome, und auch das Verhältniss der Respirationslähmung zu den Kreislaufstörungen war nicht immer das gleiche. Nicht in allen Fällen ging nämlich der Respirationstod bei unseren Thieren dem Herzstillstande nur so kurze Zeit voraus wie in dem geschilderten Falle; manchmal versagte die Respiration beträchtlich früher, manchmal aber stellte das Herz auch fast gleichzeitig mit der Athmung seine Thätigkeit ein.

Alle Versuche aber führten zu dem Resultate, dass Kaninchen nach der subcutanen oder auch intravenösen Einführung der von uns gewählten Dosen des Diphtheriegiftes etwa 24 Stunden lang durchaus keine Symptome von seiten des Circulationsapparates zeigen, dass sich aber nach diese Zeit ein plötzliches Abfallen des Blutdruckes einstellt, das etwa nach $\frac{1}{2}$ Stunde zum Tode führt.

Curve 1 (auf $\frac{1}{2}$ verkleinert, von links nach rechts zu lesen).

Künstliche Respiration

In Uebereinstimmung mit den Untersuchungen von Romberg und Pässler constatirten auch wir, dass der Druckabfall in seinem Beginn durch Vasomotorenlähmung bedingt ist, während das Herz noch relativ gut funktioniert, so dass z. B. Aortencompression den Druck noch bedeutend zu steigern vermag. So stieg in einem Versuche noch 90 Minuten vor dem Diphtherietode der Blutdruck durch Aortencompression von 80 mm auf 160 mm, in einem anderen 40 Minuten vor dem Diphtherietode von 45 mm auf 100 mm.

In Ergänzung der Resultate Romberg's und Pässler's zeigen schon diese Versuche aber weiter, dass sich unmittelbar an die Lähmung des vasomotorischen und Athemcentrums auch Herzlähmung anschliesst und trotz künstlicher Respiration in sehr kurzer Zeit zum Tode führt.

Auch Pässler und Romberg haben die ersten Zeichen einer Herzwirkung beobachtet und als Veränderungen des Herzrhythmus beschrieben; sie konnten nachweisen, dass die in der letzten Periode zunehmende Verlangsamung der Herzthätigkeit auch nach Vagusdurchschneidung und Atropinisirung auftritt und somit mit einer Hemmung des Herzens nichts zu thun hat. Sie dürften auch den Herztod beobachtet haben, der sich an die vollständige vasomotorische Lähmung anschliesst, obgleich ich dies nicht ausdrücklich erwähnt finde. Jedenfalls aber deuten sie die endliche Schädigung des Herzens in anderem Sinne, wie aus den Worten hervorgeht, mit denen sie die diesbezüglichen Angaben von Beck und Slapa zurückweisen, dass nämlich in der letzten Periode der Vergiftung „auch das Herz infolge der ungenügenden Blutzufuhr durch die Vasomotorenlähmung seine Leistungsfähigkeit einbüsst“¹⁾. Demgegenüber muss aber hervorgehoben werden, dass eine derartige indirecte Wirkung auch nach vollständiger vasomotorischer Lähmung keineswegs einzutreten braucht, dass vielmehr das Herz nach Halsmarkdurchschneidung oder nach vollständiger Lähmung der Vasomotoren durch Chloralhydrat bei künstlicher Respiration stundenlang fortschlägt und dabei bei einem ganz niedrigen Stande des Blutdruckes regelmässig arbeitet.

Somit können wir uns schon auf Grund der einfachen Beobachtung des Kreislaufes der Ansicht von Romberg und Pässler in dem Punkte nicht anschliessen, dass das Herz „am Zustandekommen der zum Versagen des Kreislaufes führenden Drucksenkung unbetheiligt“ sei. Die in den letzten Jahren ausgebildeten Methoden der Isolirung des Warmblüterherzens bieten aber die Möglichkeit, die Annahme einer directen Wirkung des Diphtheriegiftes auf das

1) a. a. O. Verhandlungen des Congr. f. inn. Medicin. 1896. S. 263.

Herz auch einer weiteren experimentellen Prüfung zu unterziehen. Tritt eine solche Einwirkung auch am isolirten Herzen ein, das losgelöst von den Einflüssen des Centralnervensystems und den wechselnden Widerständen des Gefässsystems arbeitet, so ist die Herzlähmung damit als ein directes, der Lähmung der Medulla durch das Diphtheriegift coordinirtes Symptom erwiesen; eine secundäre Wirkung vasomotorischer Lähmung im Sinne Pässler's und Romberg's müsste aber am isolirten Herzen ausbleiben.

Es ist hier nicht der Ort, von den älteren Untersuchungen zu sprechen, in denen die Isolirung des Warmblüterherzens schon ausgeführt wurde. Abgesehen von diesen älteren Versuchen von Kühne¹⁾, N. Martin²⁾ und seinen Schülern, Tschistowitsch³⁾ u. a. m. sind gerade in neuester Zeit einige Methoden angegeben worden, die es in einfacher und sicherer Weise gestatten, das Warmblüterherz zu isoliren. Während bei dem Verfahren nach Langendorff⁴⁾ das Warmblüterherz völlig aus dem Körper herausgenommen wird und von der Aorta aus mit Blut gespeist bei ausschliesslich erhaltenem Coronarkreislauf in einer feuchten Kammer arbeitet, ist von Hering⁵⁾ und Bock⁶⁾ fast gleichzeitig eine Methode ausgearbeitet worden, bei welcher das Herz nicht aus seinem physiologischen Zusammenhange gelöst wird, aber völlig unabhängig vom Centralnervensystem und von den wechselnden Widerständen im grossen Kreislauf nur durch Herz und Lungenkreislauf circulirt.⁷⁾ Sie unterbanden alle vom Herzen abgehenden Gefässe mit Ausnahme der zu den Lungen führenden und der beiden Carotiden, von welcher letzteren die eine mit dem Kymographion, die andere durch ein U-förmiges Rohr mit der Jugularis derselben Seite verbunden wurde. Auf diese Weise circulirt das Blut durch die Lungen, wo es arterialisirt wird, kommt in den linken Vorhof und linken Ventrikel, darauf durch die Aorta und Carotis in das Verbindungssystem, von wo es durch die Jugularis und obere Hohlvene wieder in den rechten Vorhof und rechten Ventrikel und durch die Lungen zum linken Vorhof zurückgelangt. Die Versuchsanordnung von Bock legt gerade für das Studium

1) Anderson, Arbeiten aus dem physiologischen Institut zu Heidelberg. 1882. Bd. IV.

2) N. Martin, Studies from the Biological Laboratory of the John Hopkins University. II. p. 477. 1883.

3) Tschistowitsch, Centralblatt für Physiologie Bd. I. S. 133. 1887.

4) Langendorff, Pflüger's Archiv Bd. LXI. 1895.

5) Hering, Pflüger's Archiv Bd. LXXII. 1898.

6) Bock, Archiv f. experiment. Pathol. u. Pharmacol. Bd. XLI. 1898.

7) Ein derartiges Präparat, bei welchem nur Herz- und Lungenkreislauf erhalten bleiben, stellte wohl zuerst Kühne (a. v. a. O.) her.

Curve 2 (auf $\frac{1}{2}$ verkleinert).

pharmakologischer Wirkungen an dem in dieser Art isolirten Herzen besonderes Gewicht auf das völlige Constantbleiben des Widerstandes im Bogen, der den grossen Kreislauf ersetzt. Da es aber in unseren Versuchen nicht so sehr auf die Beobachtung des Blutdruckes im isolirten System, als auf die Beobachtung der Schlagfolge des Herzens ankam, so wählten wir die einfachere Anordnung des Versuches nach Hering.

Versuch II (Curve 2). Kaninchen von 2200 g. 20. December 1898 mittags 2 h. 30 m. Injection von 0,9 ccm Diphtherietoxin subcutan. Am 21. December wird das Thier mittags 12 h. 30 m. aufgespannt und nach der Hering'schen Methode der Herzkreislauf isolirt. Die Präparation ist bis 1 h. beendet, das Kymographion zeigt einen Blutdruck von anfangs 140 mm, der bis 1 h. 30 m. auf 120 mm langsam abfiel (a). Die Pulshöhe beträgt 14 mm, die Pulsfrequenz 120 in der Minute. 1 h. 35 m. sinkt der Blutdruck rasch auf 95 mm, die Pulshöhe auf 12 mm, die Pulsfrequenz wird etwas geringer, beträgt 100 in der Minute (b). Der Blutdruck nimmt continuirlich ab, bis er 1 h. 50 m., also 15 Minuten nach den ersten sichtbaren Zeichen der Herzschwäche, nur noch 30 mm beträgt (c). Zu gleicher Zeit werden die Pulshöhen kleiner und ungleich, es tritt Arrhythmie des Herzens ein. Indem diese Erscheinungen zunehmen, tritt 2 h. Stillstand des Herzens ein (d).

Der Versuch ergab somit, dass auch ein vor dem Eintritt ausgesprochener Kreislaufstörung isolirtes Kaninchenherz in der sonst zu

erwartenden Zeit nach der Injection des Diphtheriegiftes erkrankt,

immer schlechter und langsamer arbeitet und endlich unter den Zeichen der Herzlähmung und Arrhythmie seine Funktion einstellt. 35 Minuten lang nach Beendigung der Präparation arbeitete das Herz regelmässig, darauf trat innerhalb 25 Minuten der Herztod ein, während ein normales nach Hering isolirtes Herz stundenlang rhythmisch und kräftig weiter schlägt.

Der Kreislauf eines diphtherievergifteten Thieres verhält sich somit keineswegs wie der Kreislauf nach selbst vollständiger vasomotorischer Lähmung; wird eine solche z. B. durch Chloralhydrat herbeigeführt, so kann das Herz bei künstlicher Respiration stundenlang regelmässig fortschlagen. Die fortschreitende Drucksenkung bei diphtherievergifteten Kaninchen gleicht vielmehr dem Verhalten eines tief chloralisirten Thieres, bei welchem auch nach vollständig eingetretener vasomotorischer Lähmung immer weitere Mengen von Chloralhydrat in den Kreislauf gelangen und nunmehr auch das Herz vergiften, so dass dasselbe nach einiger Zeit arrhythmisch wird und gelähmt stillsteht.

Der Versuch am isolirten Herzen beweist einwandfrei, dass weder die Lähmung des vasomotorischen Centrums, noch der Athemstillstand als ausschliessliche Todesursache bei der experimentellen Diphtherievergiftung anzusehen sind, sondern dass sich unmittelbar an diese Wirkungen des Giftes auch der Herztod anschliesst, auch wenn das Herz unabhängig vom Gefässsystem sich selbst überlassen bleibt. Es ist möglich, dass diese Differenz unserer Befunde von den Resultaten Pässler's und Romberg's auf die verschiedene Art der Vergiftung zurückzuführen ist. Pässler und Romberg haben, wie oben bemerkt, das Krankheitsbild durch Infection mit lebenden Bacillen erzeugt; die Erscheinungen verlaufen dabei offenbar so viel protrahirter, dass das Stadium der vasomotorischen Lähmung länger persistirte und die endliche Herzwirkung nicht beobachtet wurde. Nach der Injection einer zehn- bis zwanzigfach letalen Dosis des Diphtherietoxins stellen sich aber vasomotorische Lähmung, Respirationsstillstand und trotz künstlicher Respiration eine directe Herzlähmung unmittelbar hinter einander ein.

In Bezug auf die Uebertragbarkeit dieses Resultates auf die menschliche Pathologie wird kein Zweifel bestehen können. Es ist sogar wahrscheinlich, dass bei der grösseren Variabilität der Vergiftungsbilder, je nach der stärkeren und geringeren Widerstandskraft des Herzens der Herztod beim Menschen eine häufigere Todesursache bildet als beim Thiere, bei dem das Versagen der Athmung vor dem letzten Herzschlage die Regel bildet. Die intensive Schädigung des Herzens durch Diphtheriegift, die sich im unmittelbaren

Anschluss an die Symptome der medullären Lähmung entwickelt, und die wir einwandsfrei nachweisen konnten, beansprucht somit gerade vom Standpunkt der menschlichen Pathologie besonderes Interesse. So kam auch Hesse¹⁾ von rein klinischen Gesichtspunkten ausgehend zu der Annahme einer funktionellen Schädigung des Herzens bei der Diphtherie.

Mit Rücksicht auf die sich an diese Arbeit knüpfende Discussion, ob der sogenannte postdiphtherische Herztod sich in seiner Entstehung auf eine Stufe stellen lasse mit den Herzerscheinungen während des acuten Stadiums, und bei dem besonderen Interesse, das jene klinischen Fälle beanspruchen, in denen die acute Vergiftung ertragen wurde und sich erst nach ihrem Ablaufe die Herzsymptome einstellen und oft genug noch zum Herztod führen, war es von Wichtigkeit, durch weitere Experimente zu untersuchen, in welcher Art das Herz vom Diphtheriegift angegriffen wird.

II.

Unmittelbar nach der Injection wirkt das Diphtheriegift ohne Zweifel auf das Herz noch nicht ein. Dies wird schon aus dem Bilde der Kreislauferscheinungen wahrscheinlich, da sich eine Störung derselben erst in der letzten Periode der Vergiftung geltend macht. Dennoch liegt eine Angabe von Fenyvessy²⁾ vor, dass das Diphtheriegift unmittelbar lähmend auf das Froschherz wirke. Fenyvessy fand am isolirten Froschherzen eine directe Einwirkung des Toxins auf das Herz bei Injection in das den künstlichen Kreislauf eines Williams'schen Apparates speisende Blut. Die Versuche mussten vorerst auch für das Warmblüterherz wiederholt werden. Es liesse sich ja auch das oben betonte lange Intactbleiben der Herzthätigkeit nach Vergiftung des ganzen Organismus mit einer unmittelbaren Wirkung am isolirten Organe in Einklang zu bringen; es wäre z. B. nicht undenkbar, dass das Gift nach seiner Injection in den Gesamtorganismus lange Zeit in gewissen Organen zurückgehalten würde und erst nach dem Versagen dieser Schutzeinrichtungen in der letzten Periode in den Kreislauf gerieth. Auf das isolirte Herz könnte das Gift dann unmittelbar wirken. Der Versuch zeigt aber, dass auch das isolirte Herz nach der Injection grosser Giftmengen sowohl beim Frosch wie beim Kaninchen in normaler Thätigkeit bleibt. Die Versuche beim Frosch wurden an den herausgenommenen Herzen von *Rana temporaria* ausgeführt. In den ersten Versuchen wurden

1) Hesse, Jahrbuch für Kinderheilkunde 1893.

2) Fenyvessy, Jahrbuch für Kinderheilkunde Bd. XLIII.

nur die Contractionszahlen des Herzens und die Zahl der Blutstropfen, welche das Herz durch den abführenden Schenkel in die eine Glasbirne des Williams'schen Apparates trieb, in den verschiedenen Zeiten genau bestimmt; in den letzten Versuchen wurde dagegen zur besseren Beobachtung der abführende Schenkel nach Einschaltung eines Widerstandes mit dem Kymographion verbunden.

Es sei mir gestattet, zwei gleichartige Versuche hier kurz anzuführen, von denen der erste a) nicht graphisch registrirt, bei dem zweiten b) dagegen ausser der Registrirung noch die Tropfen genau gezählt wurden, welche das Herz förderte.

Versuch III a am 31. Oct. 1898. Froschherz am Williams'schen Apparat.

Zeit	Bemerkungen	Anzahl der	
		Herz- contractionen in 1 Minute	Tropfen in 1 Minute
4 h. 15 m.	Isolirtes Herz an den Williams'schen Apparat befestigt	—	—
4 h. 30 m.	Herz schlägt regelmässig.	40	39
4 h. 35 m.	1,0 cem Diphtherietoxin dem zu- führenden Blute beigemengt	—	—
4 h. 50 m.	Herz schlägt regelmässig	36	39
5 h. 5 m.		37	58
5 h. 10 m.	1,2 cem Diphtherietoxin dem zu- führenden Blute beigemengt	40	64
5 h. 25 m.		41	73
5 h. 30 m.	Nochmals 1,0 cem Diphtherietoxin	41	72
5 h. 45 m.		45	70
6 h. — m.	Regelmässige Herzthätigkeit	44	59

Versuch III b am 16. November 1898. (Siehe Curve 3). Ein Herz von *Rana temporaria* wird 5 h. 5 m. an dem Williams'schen Apparat angebracht.

Zeit	Bemerkungen	Anzahl der	
		Herz- contractionen in 1 Minute	Tropfen in 1 Minute
5 h. 15 m.		40	60
5 h. 25 m.	1,0 cem Diphtherietoxin dem zu- führenden Blute beigemengt	41	53
5 h. 35 m.		42	48
5 h. 45 m.	1,0 cem Diphtherietoxin dem zu- führenden Blute beigemengt	44	45
5 h. 55 m.		47	45
7 h. 25 m.	Herzcontraction regelmässig	48	41

Wie aus der Curve ersichtlich, nimmt die Pulshöhe erst gegen das Ende des Versuches zu etwas ab und damit auch die Tropfenzahl (von 60 auf 41 in der Minute). Die Anzahl der Contrationen stieg von 40 auf 48 in der Minute, die Herzaction war stets regelmässig; wir sahen keinen Einfluss von 2,0 Diphtherietoxin, d. i. von einer für ein Kaninchen von 2000 g 40fach letaler Dosis.

Auch bei zahlreichen weiteren Versuchen am Froschherzen, sah ich nie einen Einfluss des Diphtherietoxins auf das isolirte Herz.

Das gleiche Resultat ergaben Versuche am isolirten Warmblüterherzen.

Als Beispiel sei hier ein Versuch angeführt:

Versuch 4. Kaninchen. Isolation des Herzens nach Hering.

5 h. 17 m. Ende der Präparation

5 h. 30 m. Injection von 0,5 ccm Diphtherietoxin in die Jugularis

5 h. 37 m. " 0,5 " " " "

5 h. 53 m. " 0,5 " " " "

5 h. 59 m. " 1,0 " " " "

6 h. 07 m. " 1,0 " " " "

Es wurden also binnen 37 Minuten 3,5 ccm Diphtherietoxin injicirt, was der 60fachen letalen Dosis für das Thier entspricht.

Der Erfolg war ein vollständig negativer. Weder auf Pulsfrequenz, noch auf Pulshöhe liess sich eine Einwirkung constataren. Die Herzthätigkeit blieb im Verlauf von 2 Stunden vollständig regelmässig.

Dass also selbst eine enorme Dosis Diphtherietoxin in das Blut eines isolirten Kaninchenherzens allmählich injicirt keine Wirkung im Verlauf von 2 Stunden hat, geht sowohl aus obigen als auch aus zwei weiteren Versuchen hervor, bei denen ich einmal 3,0, das andere Mal 3,5 Diphtherietoxin in die Jugularis, resp. direct in den U-förmigen Bogen injicirte und keinerlei Wirkung constataren konnte.

Weder auf das Warmblüterherz, noch auf das isolirte Froschherz, bei dem ich wie oben bemerkt mit gleich hohen Dosen Toxin arbeitete, wirkt somit das Diphtheriegift unmittelbar und ohne Incubationszeit toxisch. Wie kommt dann aber die Vergiftung des Herzens überhaupt zustande?

Das auffallende Verhalten, dass der Kreislauf der diphtherievergifteten Thiere lange Zeit nach der Vergiftung völlig normal

bleibt, um nach einer bestimmten Zeit der Latenz ungemein rasch (in einer halben bis zu einer Stunde) zu versagen, musste schon den ersten Untersuchern die Frage nahelegen, ob das Diphtheriegift während der Latenzperiode überhaupt in wirksamer Form im Blute circulirt. Courmont und Doyon¹⁾ haben wohl zuerst diese lange Latenzzeit beobachtet und haben im Anschlusse an ihre bekannten Anschauungen über das Tetanugift auch für die Diphtherie die Hypothese ausgesprochen, dass das eingeführte Gift als Ferment wirke, und dass sich erst unter dem Einfluss dieses Ferments ein unmittelbar auf die Organfunktionen wirksames Agens im Organismus selbst bilde. Nach dieser Vorstellung würde man das eventuell sogleich wirksame Gift im Blute der Versuchsthiere zu suchen haben, sobald die Intoxicationssymptome entwickelt sind.

Es war deshalb auch mit Hinsicht auf die Kreislaufsorgane zu untersuchen, ob sich im Blute diphtherievergifteter Thiere zu irgend einer Zeit nach der Vergiftung und insbesondere im agonalen Blute eine Substanz findet, die den Kreislauf normaler Thiere unmittelbar schädigt.

Dies ist aber niemals der Fall. Der Blutdruck von Kaninchen, denen wir das ganze oder einen grossen Theil des Blutes transfundirten, das anderen Kaninchen nach Injection der zwölf- bis fünfzehnfach letalen Dosis zu verschiedenen Zeiten nach der Vergiftung entnommen war, blieb immer Stunden, ja Tage lang normal, bis er nach dieser symptomlosen Zeit in gleicher Weise absank wie nach der Injection des Diphtheriegiftes selbst. Unsere Versuche über die Lebensdauer solcher Thiere nach der Transfusion des Diphtherieblutes stehen in erfreulicher Uebereinstimmung mit den Resultaten, die de Croly²⁾ im Laboratorium C. Heyman's bei gleicher Versuchsanordnung erhalten hat, von denen wir aber erst nach Ausführung unserer Versuche Kenntniss erhielten.

Schon die Versuche am intacten Thier machten somit eine unmittelbare Beeinflussung auch des isolirten Herzens durch agonales Diphtherieblut wenig wahrscheinlich. Dennoch sei ein solcher Versuch hier angeführt, zugleich als Beleg dafür, dass die Injection von Blut in ein nach Hering isolirtes Herzpräparat die Thätigkeit desselben durchaus nicht schädigt, solange die injicirte Flüssigkeitsmenge und die Geschwindigkeit der Injection ein gewisses Maass nicht übersteigen. Auch die Entfernung des normalen Blutes aus

1) Courmont und Doyon, Archives de Physiologie normale et pathologique. 1893.

2) de Croly, Archives de Pharmacodynamie 1897.

dem Hering'schen Präparate und der Ersatz desselben durch agonales Diphtherieblut änderte nur den Blutdruck gemäss der wechselnden Füllung, liess aber die Regelmässigkeit und Frequenz der Herzschläge stundenlang ohne Einfluss.

Versuch V (siehe Curve 4). Am 22. November 1898 nachmittags 5 h. wurde einem Kaninchen von 1500 g 0,6 ccm Diphtherietoxin subcutan injicirt. Am nächsten Tag nachmittags 4 h. zeigt dieses Kaninchen plötzlich die typischen Intoxicationserscheinungen. Der Blutdruck desselben ist schon so niedrig, dass aus der Carotis sofort durch Verbluten nur 20 ccm Blut erhalten werden können. Das Blut wird defibrinirt und einem Kaninchen von 2000 g Gewicht in den nach Hering isolirten Herzkreislauf, und zwar direct in den Bogen injicirt.

Die Curve zeigt, dass der Blutdruck vor der Injection 70 mm (a) betrug, sodann nach derselben bis auf 80 mm (b) stieg. 1 1/4 Stunde nach der Injection wurde ein Blutdruck von 70 mm (c) festgestellt.

Die Pulshöhe stieg von 13 mm vor der Injection (a) auf 17 mm nach Injection (b); 1 Stunde 55 Minuten nach derselben betrug sie noch 11 mm.

Die Frequenz der Herzschläge betrug vor der Injection (a) 12 in 10 Minuten, nachher 11 (b), ging sodann 1 1/4 Stunden (c) später auf 8, 1 3/4 Stunden auf 6 im gleichen Zeitraum herab. Die Herzthätigkeit blieb, was das Wichtigste ist, dauernd regelmässig.

Auch dem Einwande, dass wir in diesem Versuche das gesunde Blut des Kaninchens nicht aus dem Herzen entfernt hätten, suchten wir zu begegnen, indem wir bei sonst gleicher Versuchsanordnung in einem 2. und 3. Versuche das normale Blut zuerst mit der Spritze herauszogen und dann erst das agonale Blut injicirten. Bei raschem und richtigen Handeln bemerkten wir keine irgendwie schädigende Wirkung auf das Herz.

Unsere Versuche zeigen somit, dass weder das injicirte Diphtheriegift eine sofortige Wirkung auf das Herz besitzt, noch auch das agonale Blut diphtherievergifteter Thiere ein schädliches Agens enthält, dessen Wirkung unmittelbar sich geltend macht. Wenn

dennoch das agonale Absinken des Blutdruckes und die tödtliche Herzwirkung zu einer bestimmten Zeit einsetzt, ohne dass sich auch jetzt eine unmittelbar wirkende Schädlichkeit im Blute findet, so erscheint derzeit wohl die Hypothese am wahrscheinlichsten, dass das Gift während der Latenzperiode sehr allmählich aus dem Blute in die Gewebe aufgenommen und in den betroffenen Organen fixirt wird. Ist dann der Giftgehalt in den empfindlichen Organen bis zu einem gewissen Schwellenwerth gewachsen, so bricht die Vergiftung anscheinend acut aus. Mit dieser Auffassung steht in Einklang, was wir bisher von dem Verschwinden des Diphtheriegiftes aus dem Blute wissen; insbesondere zeigen die Versuche de Croly's, dass das Diphtheriegift langsam aus dem Blute verschwindet, und dass die Schnelligkeit, mit der es das Blut verlässt, im umgekehrten Verhältniss zur injicirten Menge steht.¹⁾ Auch in unseren oben erwähnten Versuchen wuchs bei der Transfusion von Blut vergifteter Kaninchen die Lebensdauer der transfundirten Thiere bei gleicher Dosis im allgemeinen mit der Zeit der Entnahme des vergifteten Blutes nach der Vergiftung des ersten.

Das allmähliche Verschwinden des Diphtheriegiftes aus dem Blute lässt sich somit nachweisen. Aber auch die Annahme einer Fixation des Giftes in bestimmten Organen ist der experimentellen Prüfung zugänglich, und gerade das isolirte Säugethierherz schien uns ein geeignetes Object dafür zu sein, um zu untersuchen, ob das Gift bei dem Ausbruche manifester Symptome bereits in dem erkrankten Organe fixirt ist, oder ob es gelingt, das schädliche Agens vor dem Einsetzen der tödtlichen Wirkung noch aus dem Herzen zu entfernen. Zu diesem Zwecke isolirten wir das Herz diphtherievergifteter Kaninchen einige Zeit vor dem zu erwartenden Eintritt der Drucksenkung, die wir, wie oben erwähnt, genau voraus bestimmen konnten und untersuchten, ob durch den Ersatz des das Herz durchspülenden Diphtherieblutes durch normales die Wirkung irgendwie modificirt wurde.

Wir machten zur Lösung dieser Frage 3 Versuche, die sämmtlich übereinstimmend ausfielen, von denen ich hier einen als Beispiel anführe.

Versuch VI (siehe Curve 5). Kaninchen 2000 g. Injection von 1,0 cem Diphtherietoxin subcutan in den Oberschenkel am 1. December 1898 morgens 12 h. — 2. December 1898: Isolirung des Herzens nach Hering.

1) Bomstein (Centralblatt für Bakteriologie Bd. XXIII, Nr. 18) kommt allerdings bei intravenöser Injection ganz colossaler Dosen zu etwas anderen Resultaten und nimmt ein verhältnissmässig rasches Verschwinden des grössten Theiles dieser enormen Gaben an.

12 h. 26 m. ist die Präparation beendet, das Herz schlägt regelmässig. Es werden 5 cem Blut durch den Bogen vermittelt einer Spritze herausgezogen und durch die gleiche Menge gesunden, defibrinierten Blutes ersetzt.

12 h. 46 m. (20 Minuten nach Schluss der Präparation) beträgt der Blutdruck 120 mm, die Frequenz 15 in 10 Sekunden, die Pulshöhe 8 mm (*a*). 1 h. 10 m. beträgt der Druck noch 105 mm, die Frequenz hat etwas abgenommen (12 Contractionen in 10 Sekunden), die Pulshöhe ist um 1 mm grösser geworden (*b*).

1 h. 14 m., also 49 Minuten nach der Isolirung, sehen wir plötzlich die Curve sich ändern, der Blutdruck sinkt auf 84 mm, die Frequenz beträgt nur 5 gegen 12 Contractionen vor 4 Minuten, die Pulshöhe ist dagegen bedeutend grösser (16 mm) geworden. Die Herzaction wird unregelmässig, die einzelnen Contractionen ungleichmässig (*c*).

Nach weiteren 10 Minuten haben wir nur noch einen Blutdruck von 36 mm, die Herzaction wird noch unregelmässiger, die Frequenz beträgt 4—5 in 10 Sekunden, die Pulshöhe 10—24 mm, schwankt also enorm (*d*).

1 h. 25 m. werden 15 ccm normalen defibrinirten Kaninchenblutes in den U-förmigen Bogen injicirt, worauf der Blutdruck sofort auf 60 mm steigt und sich auf diesem Niveau fast unverändert bis 1 h. 45 m. erhält. Anfangs sehen wir einzelne Gruppen von Contractionen, dazwischen grössere Pausen. 20 Minuten nach der Injection sind die Contractionen vorübergehend gleichmässig, die Frequenz beträgt 2—3 Contractionen in 10 Sekunden, die Pulshöhe 16 mm (*e*).

40 Minuten nach der Injection werden die Contractionen ganz unregelmässig und sehr klein. Von Zeit zu Zeit erfolgt eine energischere Contraction, der dann wieder winzige und ganz unregelmässige folgen, bis nach 2 h. 27 m. Stillstand des Herzens erfolgt (*f*).

Bei den beiden anderen gleichartigen Versuchen war die Dauer vom Beginne der Intoxicationsercheinungen bis zum Herztod nicht so lange als bei dem eben mitgetheilten, den ich deshalb auch, da er den diphtherischen Herztod besonders schön darstellt, hier beschrieben habe. Ferner hatten wir bei diesen beiden Versuchen die Zeit der Injection des normalen Blutes verschieden gewählt (einmal, ehe die Blutdruckkurve den nahenden Herztod anzeigte); wir erhielten jedoch immer das gleiche Resultat.

Weder durch Injection normalen Blutes vor oder im Beginn der Blutdrucksenkung, noch durch zweimaligen Wechsel der geringen im Herzpräparate circulirenden Blutmenge konnte irgend ein erholender Effect auf das Herz ausgeübt werden. Es gelingt also nicht, das in das Organ einmal aufgenommene Gift gleichsam aus dem Herzen auszuspülen.

Ueberblicken wir die Thatsachen, die sich über die Wirkung des Diphtheriegiftes auf das Herz experimentell erweisen liessen, so ergab sich, dass das Gift auch in grössten Mengen das Herz nie sogleich schädigt, dass sich aber nach einer Latenzzeit von ganz bestimmter Dauer an die vorangehende vasomotorische Lähmung unmittelbar auch Herzlähmung anschliesst. Sind die ersten Erschei-

nungen dieser Herzwirkung einmal eingetreten, ja sogar vor ihrer ersten Andeutung ist es dabei nicht mehr möglich, den zur bestimmten Zeit nach der Diphtherievergiftung drohenden Herztod durch Ersatz des vergifteten Blutes durch gesundes aufzuhalten; das Herz stellt trotzdem zur erwarteten Zeit seine Funktion ein.

Zur Deutung dieses Verhaltens erscheint die Annahme am besten geeignet, dass das Gift vom Herzen nur sehr langsam aufgenommen wird, dass aber die funktionellen Veränderungen sich unaufhaltsam einstellen, wenn das Organ eine gewisse Menge des Diphtheriegiftes in Beschlag genommen und dabei so fest gebunden hat, dass dieselbe dem Herzen durch gesundes Blut nicht mehr leicht entzogen werden kann, sondern das erkrankte Organ nur sehr allmählich verlässt. Es tritt nach dieser Auffassung eine funktionelle Veränderung des Herzens durch Sättigung mit dem allmählich aufgenommenen und nur sehr langsam wieder ausscheidbaren Gifte ein. Wenn neben dieser manifesten funktionellen Schädigung auch pathologisch-anatomische Veränderungen des Herzens nachgewiesen werden können, so sind dieselben durch die vorherige Aufnahme des Giftes in das Gewebe wohl verständlich. Eine andere Deutung der Herzsymptome aber, als wären dieselben nur sekundäre Folgen solcher anatomischer Veränderungen und unabhängig von der directen Einwirkung des Giftes, dürfte nach unseren Ergebnissen gekünstelt erscheinen. Durch die allmähliche Entwicklung anatomischer Veränderungen wäre zwar die lange Latenz der Wirkung erklärlich und auch die Unmöglichkeit, die einmal eingetretenen Folgen der Degeneration durch Ausspülung des Giftes zu bekämpfen. Doch scheint uns bei dieser Deutung das plötzliche Einsetzen der Symptome zu einem bestimmten Zeitpunkte und die rapide Entwicklung der Störungen weit weniger verständlich. Man kann sich nur schwer vorstellen, dass eine pathologisch-anatomische Veränderung des Herzmuskels oder der Herzganglien während ihrer fortschreitenden Entwicklung so lange völlig symptomlos bleiben und dann ganz plötzlich einsetzend zu einer raschtödlichen Herzlähmung führen könne. Wohl aber erscheint es verständlich, dass das Ueberschreiten eines Schwellenwerthes bei der allmählich erfolgenden Aufnahme eines Giftes zu einer plötzlich einsetzenden funktionellen Schädigung des betroffenen Organes führt.

Die Ergebnisse der experimentellen Untersuchung lassen sich daher kurz dahin zusammenfassen:

1. In der Diphtherievergiftung schliesst sich an das Absinken des Blutdruckes durch Lähmung des vasomotorischen Centrums un-

mittelbar auch Herzlähmung an und führt trotz künstlicher Respiration rasch zum Herzstillstande.

2. Diese Herzwirkung des Giftes ist eine directe und tritt auch unabhängig vom Centralnervensystem am isolirten Warmblütherzen auf.

3. Die Lähmung des Herzens entwickelt sich zu einem bestimmten Zeitpunkt nach der Vergiftung nach langem Stadium der Latenz. Auch die directe Injection von Diphtheriegift oder Transfusion agonalen Diphtherieblutes schädigen das isolirte normale Kaninchenherz nie unmittelbar; stets ist für den Eintritt der Wirkung eine längere Latenzzeit nothwendig.

4. Hingegen stellt das nach Diphtherievergiftung isolirte Herz auch dann seine Funktion zu dem zu erwartenden Zeitpunkte ein, wenn es nach Beginn der ersten Erscheinungen oder noch vor denselben mit normalem Blute ausgespült wird.

5. Dieses Verhalten des diphtherievergifteten Herzens führt zu der Annahme einer allmählich erfolgenden Aufnahme und Fixation des Giftes im Herzen und liesse es verständlich erscheinen, dass sich auch nach dem Ablauf der acuten Infection noch funktionelle Störungen von Seiten des Herzens einstellen können.