

II. Aus dem Institut für Infektionskrankheiten in Berlin. Beiträge zur Tetanusvergiftung.

Von Dr. S. Miyamoto aus Tokyo (Japan).

Wie allgemein bekannt ist, bestehen die weitaus häufigsten und hervorragendsten Symptome der Tetanusintoxication in Erscheinungen seitens des Centralnervensystems, hauptsächlich des Rückenmarks, nämlich in spastischen Zuständen einzelner oder auch aller Muskelgruppen. Wir wissen jetzt durch die neueren Forschungen, dass dies zusammenhängt mit einer ganz spezifischen Affinität, welche das Tetanusgift zu gewissen Bestandtheilen des Centralnervensystems besitzt. Um so interessanter war der in neueren experimentellen Arbeiten geführte Nachweis, dass die Vergiftung mit Tetanus nicht stets mit den erwähnten spastischen Krämpfen, die also von einer Lokalisation des Giftes im Rückenmark herrühren, einherzugehen braucht. So war es zuerst Dönitz,¹⁾ welcher in einer Arbeit aus dem Institut für Serumforschung darauf hinwies, dass Kaninchen nach Einverleibung von Tetanusgift ohne Zeichen von Krampferscheinungen an allgemeiner Abmagerung zu Grunde gehen können. Dönitz beschreibt dieses Krankheitsbild folgendermaassen: „Wenn man Kaninchen eine geringe Menge reines Gift oder ein nicht genau neutralisirtes Gift-Heilserumgemenge intravenös einspritzt, so kommt es vor, dass die Thiere stark abmagern, ohne dass sich bei ihnen eine Spur von Tetanus zeigt. Bei anderen treten geringe tetanische Erscheinungen, z. B. leichte Nackenstarre, intercurrent auf. Selten erholen sich solche Thiere wieder, meist gehen sie unter starker Abmagerung zu Grunde. Wer dieses Krankheitsbild, gewissermaassen einen Tetanus sine Tetano, zum ersten Male sieht, wird nie darauf verfallen, dass es durch Tetanusgift veranlasst sein könnte. Diese Erscheinung schliesst sich dem an, was man bei einer Reihe anderer Bacteriengifte, z. B. Pyocyaneus und Diphtherie, beobachtet hat; es handelt sich um eine auf parenchymatösen Veränderungen beruhende Kachexie.“ Das ganze Krankheitsbild belegt Dönitz sehr richtig mit dem Ausdruck „Tetanus sine Tetano“. da es sich eben um eine Vergiftung mit Tetanustoxin handelt, ohne dass klinisch das Bild des eigentlichen Tetanus zum Ausdruck kommt. Wir sehen also hieraus, dass das Tetanusgift experimentell zweierlei Krankheiten erzeugen kann: die spastische Form und die unter allgemeinen marantischen Erscheinungen ohne tetanische Symptome zum Tode führende. Es hat nun Ehrlich zuerst nachgewiesen, dass in dem Tetanusgift, d. h. in alten Bouillonculturen von Tetanusbacillen, zwei verschiedenartige giftige Substanzen vorhanden sind, die eine, welche krampferzeugend bei Thieren wirkt, von Ehrlich „Tetanospasmin“ genannt, und eine andere, bis dahin noch nicht bekannte, welche die Eigenschaft besitzt, in vitro die rothen Blutkörperchen aufzulösen und zu zerstören und welche deshalb von Ehrlich²⁾ mit der Bezeichnung „Tetanolysin“ belegt worden ist. Die letztere Substanz, das Tetanolysin, ist nun von Madsen³⁾ sehr eingehend studirt worden. Madsen kommt zu dem Schlusse, der auch von Krauss bestätigt wurde, dass beide Gifte ganz unabhängig nebeneinander bestehen, das eine fehlen, und das andere

vorhanden sein kann und dass in dem mittels gewöhnlichen Tetanusgiftes gewonnenen Tetanusantitoxin sowohl ein Antitoxin gegen das Tetanospasmin, wie gegen das Tetanolysin vorhanden sein kann.

Es war nun möglich, mit Rücksicht auf diese neuen Befunde die oben erwähnten beiden verschiedenen Krankheitsbilder bei der Tetanusvergiftung auf zweierlei Art zu erklären. Die eine Möglichkeit ist die, dass der Tetanus sine Tetano auf einer von der gewöhnlichen Weise abweichenden Bindung des Tetanusgiftes beruht, dass also in solchem Falle Bindungsgruppen (haptophore) nicht allein im Centralnervensystem vorhanden sind, sondern, dass eben auch in solchen Fällen andere Organzellen bei der betreffenden Thierart das Tetanusgift zu verankern vermögen und dadurch den Uebertritt des Tetanusgiftes in das Centralnervensystem verhindern. Dass eine derartige Verankerung des Tetanusgiftes an einem anderen Orte, als dies in der übergrossen Mehrzahl der Fälle stattfindet, möglich ist, sehen wir aus den schönen Experimenten von Roux und Borrel¹⁾ über den cerebralen Tetanus. Spritzten diese Autoren nämlich das Tetanusgift direkt in das Cerebrum hinein, so wurde das Toxin sofort dort gebunden, und es kam nun zu einer Tetanuserkrankung mit nur cerebralen Symptomen, indem das vom Cerebrum bereits gebundene Toxin nicht mehr an das Rückenmark, seine gewöhnliche Prädispositionsstelle bei anderer Application, gelangen konnte und indem so die gewöhnlichen tetanischen Erscheinungen ausblieben. Andererseits war es aber möglich, nach Kenntniss der beiden im Tetanustoxin vorhandenen verschiedenen Substanzen, des Tetanospasmins und des Tetanolysins, anzunehmen, dass vielleicht für manche Thierarten, wie z. B. für Kaninchen, oder aber individuell auch für den Menschen das Tetanolysin so pathogen sei, dass es gegenüber dem Spasmin in den Vordergrund tritt und daher der mit den allgemeinen Abmagerungserscheinungen einhergehende Tetanus sine Tetano auf die Rechnung des im Tetanusgift enthaltenen Tetanolysins zu setzen sei. Es war nun von Interesse dies zu entscheiden, und da wir gerade über ein sehr altes Tetanusgift verfügen, bei welchem wir es in der Hand hatten, die Thiere ohne tetanische Erscheinungen an allgemeinem Marasmus zu Grunde gehen zu lassen, so suchte ich diese Frage auf Anregung von Herrn Prof. Wassermann experimentell zu lösen. Das Gift, über welches wir verfügten, war vor ca. zwei Jahren von Herrn Prof. Wassermann hergestellt; es war eine keimfrei filtrirte Bouillonculture. Dasselbe wurde mit Glycerin zu gleichen Theilen im Dunkeln aufbewahrt und tödtete in der Menge von 0,0005 ccm eine 15 g schwere Maus innerhalb 3—4 Tagen an typischem Tetanus. Dieses Gift hat nun im Laufe von zwei Jahren eine vollständige Aenderung erfahren. Es zeigte sich nämlich, dass jetzt 0,1 und 0,15 ccm desselben, subcutan injicirt, die Mäuse nicht mehr an Tetanus, sondern innerhalb 4—5 Tagen an allgemeiner Schwäche zu Grunde gehen liess. Die Thiere zeigten dabei keine Spur einer tetanischen Erscheinung; sie sassen vielmehr mit gesträubten Haaren ruhig da und gingen ohne besondere auffällige Symptome zu Grunde. Die Obduction und bacteriologische Untersuchung ergab die vollständige Sterilität aller Organe und des Herzblutes. Wir hatten also hier den Fall, dass in Folge Zersetzung oder molecularer Umwandlung aus einem vorher typischen Tetanusgift das Spasmin zum grössten Theil verschwunden war, dass aber trotzdem dieses Gift noch tödtete, und zwar unter dem Bilde, welches Dönitz mit dem Namen „Tetanus sine Tetano“ bezeichnet hat. Es war nun, wie wir schon eingangs erwähnt haben, möglich, dass die noch vorhandene besondere Pathogenität in diesem modificirten Tetanusgift von dem vielleicht noch vorhandenen Tetanolysin herrührte. Um dies zu entscheiden, versetzten wir 2 ccm eines 5%igen Gemisches von physiologischer Kochsalzlösung und defibrinirtem Meerschweinchenblut je mit $\frac{1}{2}$ und 1 ccm unseres Giftes und liessen dasselbe bei Zimmertemperatur stehen. Es zeigte sich bei diesem Versuch, dass von den Meerschweinchenblutkörperchen nicht eine Spur gelöst wurde; die Flüssigkeit blieb wasserhell, ohne dass Hämoglobin ausgetreten war. Damit war also unzweideutig gezeigt, dass in unserem Gifte auch das Tetanolysin sich zersetzt hatte, und vor allem ist dies ein sicherer Beweis, dass das Krankheitsbild des Tetanus sine Tetano nicht durch die zweite Componente des Tetanusgiftes, das Tetanolysin, hervorgerufen wird, sondern auf einer Bindung des Gesamtgiftes in anderen Organen oder Zellcomplexen als

wurde am 10. März entlassen. Die Ataxie war nicht wiedergekehrt, das Gehör vortrefflich, die Intelligenz ungestört. Das Sehvermögen hatte sich so weit gebessert, dass der Patient gewöhnlichen Zeitungsdruck fliegend lesen konnte, während ihm das allerdings mit dem Kleingedruckten nicht gelang, und dass sein Farbsehen wieder vollständig normal war. Auch das Gesichtsfeld hatte sich nicht unerheblich vergrössert. Bei dem anderen blieb der Zustand ganz unverändert, bis er am 6. Februar ziemlich plötzlich einging. Die Section wies nach, dass in der That die entleerte Cyste nur einen Theil des Tumors dargestellt hatte. Die Hauptmasse hatte sich im Wurm entwickelt. Es bestand ein sehr beträchtlicher Hydrocephalus internus mit beträchtlicher Erweiterung sämtlicher Ventrikel. Vom vierten Ventrikel war der Tumor nur durch ein papierdünnes Plättchen Gehirnschubstanz geschieden. Ein Operationsversuch hätte ihn unzweifelhaft eröffnet. Auch in diesem Fall handelte es sich um ein Gliom, von welchem, wie sich bei der Section zeigt, noch ein weiterer Theil cystisch erweicht war. In der Umgebung fand sich Gehirnerweichung, Pons und Medulla oblongata platt gedrückt.

¹⁾ W. Dönitz, Ueber das Antitoxin des Tetanus. Deutsche medicinische Wochenschrift 1897, No. 27.

²⁾ Ehrlich, Berliner klinische Wochenschrift 1898, No. 12, Discussion, S. 273.

³⁾ Madsen, Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 1899, Bd. XXXII.

¹⁾ Annales de l'Institut Pasteur 1899, No. 2.

dem Centralnervensystem beruht, wie dies schon Dönitz angenommen hat. Die so eigenthümliche Zersetzung unseres Giftes stellt also nicht eine einseitige Zerstörung einer Componente des Tetanusgiftes dar, sondern ist wohl als ein gleichmässiger Zerfall des Gesamtgiftes unter Toxonbildung aufzufassen. Die gebildeten Toxone sind, wie dies bereits Ehrlich bei der Entdeckung derselben beobachtet hatte, pathogen und überwiegen in ihrer Wirkung gegenüber den letzten Resten von Tetanospasmin, die sich in unserem Gift erhalten hatten, wie wir durch besondere Versuchsanordnung feststellen konnten.
